

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 24

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



MUNDO

Persistência do HIV
Páginas 14 a 16

BRASIL

Impacto de uma vacina para HIV
Página 4 a 7

PREVENÇÃO

Estudo CAPRISA
Páginas 33 a 34

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

Para entender as vacinas anti-HIV	2
---	---

Brasil

Brasil: uma estimativa do potencial impacto de uma vacina contra a aids informativo de políticas públicas 23	4
Brasil apresenta casos de infecção simultânea por dois tipos de HIV.....	8
Novidades na Prevenção do HIV	9

Vacinas Anti-HIV

O renascimento do desenvolvimento de uma vacina para o hiv - futuras direções	10
Entendendo os avanços na busca por anticorpos que combatem o HIV	12
Persistência do HIV e a perspectiva de remissões de longo prazo sem medicamentos para pessoas com HIV	14
Experiência com células-tronco imuniza ratos contra o HIV	17
O Paciente de Berlim	18
Controle da Carga Viral de longo prazo após a interrupção do uso de ARV em pacientes tratados durante a infecção primária pelo HIV-1	19
Nova Técnica de Combate ao HIV	19
Anticorpos e a missão de desenvolver uma vacina contra o HIV.....	20
Candidata a vacina FIT-06 apresenta “resultados alentadores” contra HIV/AIDS	22
Rede Asiática por uma Vacina de AIDS (AVAN).....	23
Tabela ensaio de vacinas preventivas	24

Breves

Comitê Comunitário de Vacinas	26
Workshop do GLICH	26
Boletim VAX	26
Novas Diretrizes do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais	26
Comitê Nacional de Vacinas anti-HIV	26
Boletim Vacinas PositHIVas	26
Revista Pesquisa Fapesp	26

Profilaxia pré-exposição

Informações básicas sobre a profilaxia pré-exposição	27
Resultados do Estudo IPREX	30
PrEP oral para HIV: outra flecha na aljava?	31
Tabela ensaios de profilaxia e pré-exposição	32
Efetividade e segurança do gel de tenofovir, um microbicida antirretroviral para a prevenção da infecção pelo HIV em mulheres	33

Vacinas HPV

Mulher gasta mais de dois salários mínimos com vacina contra o HPV	35
Segurança e imunogenicidade da vacina quadrivalente para o vírus do papiloma humano em homens infectados pelo hiv-1	37
Vacina contra HPV previne câncer anal de homens que fazem sexo com homens, destaca agência lusa	38

Glossário

Dicionário Prático	39
--------------------------	----

Esta edição do Boletim Vacinas oferece duas perspectivas para a pesquisa em vacinas anti-HIV. Uma delas é resumida pelo pesquisador Wayne Koff, baseada fundamentalmente nos anticorpos de amplo espectro de neutralização descobertos há pouco tempo. Será necessário encontrar quais são os antígenos associados a eles para daí procurar candidatas a vacina. A outra é apresentada no artigo assinado por Didier Trono e outros. Apresentamos um resumo dele aqui. O autor afirma que a vacina preventiva, a vacina terapêutica e a pesquisa de erradicação do HIV partilham o alvo comum de controle dos reservatórios de HIV, constituído por células latentes e infectadas pelo vírus. Há outros artigos relacionados, como o referente ao Paciente de Berlim ou sobre o controle do HIV sem medicamentos por pessoas tratadas durante a infecção primária. Ainda sobre vacinas, apresentamos uma Tabela dos ensaios em andamento e um artigo sobre uma vacina terapêutica em teste.

Sobre a atualidade no Brasil, há um artigo que aborda o provável impacto de uma vacina anti-HIV na epidemia em nosso país. É importante ressaltar que sendo esta epidemia concentrada, a vacinação dos setores mais afetados será necessária em quaisquer casos. E informamos sobre a coinfeção HIV-1 e HIV-2 que está presente em nosso país.

A pesquisa sobre Profilaxia Pré Exposição (PrEP) teve um resultado de prova de conceito, especificamente sobre o ensaio IPREX, desenvolvido em HSH do Brasil e de outros países. Um único ensaio, que mostre eficácia, não fornecerá base suficiente para implementar esta estratégia como medida de saúde pública, mas constituirá um passo importante. O que nos leva aos resultados do ensaio CAPRISA, também apresentados neste Boletim. Ele foi um ensaio com um microbicida para uso vaginal baseado em tenofovir, com eficácia demonstrada em 39%. Para entender os resultados de um ensaio são fundamentais alguns parâmetros, tais como eficácia, intervalo de confiança e o valor de p (ou poder do resultado). No respectivo box falamos sobre intervalo de confiança novamente. Uma Tabela de ensaios de PrEP encerra as informações sobre o tema. Preparemo-nos para receber e analisar estes resultados.

Também noticiamos sobre vacina para HPV, que serve para prevenir alguns cânceres de colo de útero. Mas também é útil para câncer de pênis e câncer anal. O problema do acesso permanece, apesar de ter sido testada no Brasil.

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

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

Boa leitura! ■

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

Mais de 60 candidatas já foram experimentadas, seja em Fase I ou II (antes do teste em larga escala, com muitas pessoas). Já houve três pesquisas de Fase III na Tailândia e nos Estados Unidos, envolvendo mais de 24.000 voluntários. Muito se aprendeu com estes testes.

No Brasil há centros nacionais de pesquisas de vacinas anti-HIV: em Belo Horizonte, Porto Alegre, Recife, Rio de Janeiro e São Paulo.

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

COMO SE TESTA UMA VACINA?

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

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

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

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

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

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

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

de voluntários em um grande estudo que inclui várias instituições de saúde, muitas vezes de países diferentes.

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

COMO CALCULAR A EFICÁCIA

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

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

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

CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA IDEAL

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

POR QUE É POSSÍVEL UMA VACINA ANTI-HIV?

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

É POSSÍVEL CONTROLAR A INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

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

OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

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

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

BRASIL: UMA ESTIMATIVA DO POTENCIAL IMPACTO DE UMA VACINA CONTRA A AIDS INFORMATIVO DE POLÍTICAS PÚBLICAS 23

Julho de 2010

As estratégias de vacinação direcionada podem ser altamente eficazes e ter uma excelente relação custo-benefício em países como o Brasil, onde a epidemia do HIV está concentrada em populações de risco acrescido para o HIV.

Hoje, quase 30 anos depois do começo da pandemia, existem 33 milhões de pessoas vivendo com o HIV em todo o mundo. A cada ano, surgem quase 3 milhões de novos infectados, e outros 2 milhões morrem de AIDS (UNAIDS, 2008).

No Brasil, estima-se que 600.000 pessoas viviam com o HIV em 2004 (Szwarcwald, 2006). O país tem exercido um papel de liderança na luta contra a AIDS desde o começo dos anos '90, principalmente graças ao seu bem-sucedido programa pioneiro de prevenção e de tratamento com antirretrovirais, oferecido gratuitamente a todos aqueles que precisam. No entanto, os cerca de 550.000 casos notificados de AIDS e os mais de 200.000 óbitos ocorridos até hoje (Ministério da Saúde, 2010) refletem o crescente ônus humanitário, social e econômico que o país enfrenta. O Brasil, assim como tantos outros países, precisa urgentemente de novas estratégias de prevenção para evitar novas infecções.

As vacinas estão entre as melhores ferramentas de que dispomos para combater doenças infecciosas. Como parte de uma estratégia integrada de prevenção e tratamento, as futuras vacinas contra a AIDS poderiam impedir a propagação do HIV. No entanto, algumas perguntas permanecem:

- Uma vacina com eficácia menor do que 100% seria útil?
- A vacina ainda será necessária se os programas de prevenção e os tratamentos com antirretrovirais (ARV) existentes forem ampliados de maneira significativa, paralelamente às pesquisas de vacinas?
- Uma vacina poderia alcançar uma boa relação custo-benefício?

Para responder a essas perguntas, a Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (IAVI) recorreu a dados e modelos matemáticos robustos a fim de examinar a futura epidemiologia da pandemia da AIDS e o impacto que uma vacina teria tanto em nível global quanto em alguns países-chave como Brasil, Quênia e Uganda. No Brasil, a IAVI desenvolveu essa pesquisa em parceria com o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, da Se-

cretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Ministério da Saúde. Uma equipe do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), liderou o trabalho técnico, com a assistência do Futures Institute.

A IAVI recorreu a dados e modelos matemáticos robustos a fim de examinar a futura epidemiologia da pandemia da AIDS e o impacto que uma vacina teria tanto em nível global quanto em alguns países-chave

Estimativa do impacto global

A IAVI e o Futures Institute desenvolveram um Modelo de Vacinas contra o HIV usando o software Spectrum para estudar os possíveis impactos de uma vacina. O modelo permite aos formuladores de políticas públicas considerar vacinas contra o HIV com uma gama de características semelhantes às das vacinas candidatas que estão atualmente em fase de pesquisa e desenvolvimento (P&D), incluindo vacinas de primeira geração que possivelmente oferecerão apenas uma proteção parcial contra o HIV. O modelo também permite

que os gestores de políticas analisem diversas hipóteses de aplicação da vacina, desde uma cobertura ampla da população adulta até a vacinação direcionada para os grupos com maior vulnerabilidade.

Uma análise global usando essa ferramenta de modelagem mostrou que uma vacina 50% eficaz, administrada a apenas 30% da população, poderia reduzir o número de infecções pelo HIV no mundo em desenvolvimento em mais de um quarto num período de 15 anos (IAVI, 2009). Esses resultados indicam que mesmo vacinas parcialmente eficazes, no âmbito de um programa abrangente, podem ter um profundo impacto na pandemia da AIDS nas próximas décadas.

Potenciais hipóteses de vacinação

A epidemia no Brasil não é generalizada, o que possibilita usá-la como exemplo para mostrar o potencial impacto de uma vacina nos países com epidemias concentradas. Devido à forte tradição dos programas de prevenção contra o HIV no Brasil, a epidemia se estabilizou na última década, mostrando que os serviços de prevenção, apesar de adequados, não impedem a transmissão, principalmente em populações com maior risco.

Uma vacina 50% eficaz, administrada a apenas 30% da população, poderia reduzir o número de infecções pelo HIV no mundo em desenvolvimento em mais de um quarto num período de 15 anos

A equipe do estudo modelou, inicialmente, a epidemia brasileira usando os dados mais recentes dos sistemas de vigilância epidemiológica do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Várias fontes publicadas forneceram dados adicionais de demografia, saúde e comportamento. Os três indicadores escolhidos para verificar a projeção basal da epidemia no Brasil foram a mortalidade relacionada à AIDS em adultos, o número de pacientes em uso de antirretrovirais e a prevalência do HIV em adultos. A equipe do IPEC/FIOCRUZ foi encarregada de monitorar se o modelo refletia a história e as tendências da epidemia no Brasil e explorar as várias hipóteses de vacinação. O Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais e outros grupos de interesse no Brasil também foram consultados para fins dessa análise.

Embora o nível de proteção oferecido pelas vacinas de primeira geração ainda seja desconhecido, os cientistas acreditam que é provável que elas venham a ser apenas parcialmente eficazes na proteção contra o HIV. Tomando como base as vacinas candidatas atualmente em teste, uma vacina poderia usar um ou mais dos três mecanismos abaixo:

- Proteger o indivíduo vacinado contra a infecção pelo HIV (isto é, **reduzir a suscetibilidade**).

- Reduzir a probabilidade de que um indivíduo vacinado que mais tarde se torne soropositivo transmita a infecção para outras pessoas (isto é, **reduzir a infecciosidade**).
- Retardar a taxa de progressão da infecção pelo HIV para óbito em indivíduos vacinados (isto é, **umentar o tempo de sobrevida** médio após a infecção).

Número estimado de novas infecções no Brasil

Os resultados gerados por essa análise demonstram que uma vacina contra o HIV poderia alterar de maneira significativa a trajetória da epidemia no Brasil e reduzir o número de novas infecções, mesmo se a eficácia da vacina for relativamente baixa e se outros programas de prevenção e tratamento forem expandidos.

Os pesquisadores construíram hipóteses usando faixas plausíveis para refletir o atual conhecimento científico sobre vacinas contra a AIDS.

Como o Brasil tem uma tradição de ampla cobertura das intervenções de prevenção e tratamento contra o HIV, foi usado um nível de cobertura relativamente alto de 80% para a análise nacional. Embora não se conheça ainda a eficácia de uma futura vacina de primeira geração,

Hipóteses de eficácia da vacinação	Percentual da população vacinado	Novas infecções evitadas (2020-50)	Percentual de redução de novas infecções
BAIXA (40%)	80%	617,647	72.8%
MÉDIA (70%)	80%	775,481	91.5%

é provável que seja bem inferior a 100%. Assim, foram discutidas várias hipóteses diferentes com um grupo de formuladores de políticas públicas, e as hipóteses escolhidas foram consideradas as mais apropriadas para análise.

Tanto a hipótese de uma vacina de baixa quanto de média eficácia apresentadas nesse estudo pressupõem a continuação de outras iniciativas de prevenção e tratamento. Segundo essas hipóteses, a vacina seria introduzida em 2015, atingindo a cobertura máxima em 2020. Outras questões discutidas mas não abordadas aqui incluem a análise de vacinas modificadoras de doenças, o potencial efeito de desinibição comportamental – quando as pessoas infectadas, acreditando estar protegidas contra a infecção, aumentam os comportamentos que as colocam em maior risco de exposição ao HIV – e a relação custo-benefício de vacinas em comparação com outras tecnologias. Outras informações sobre essas análises podem ser encontradas no artigo da equipe de pesquisa IPEC/FIOCRUZ e IAVI/Futures Institute, publicado na *PLoSOne* “Modelagem de uma vacina contra o HIV no Brasil: uma avaliação do impacto de uma futura vacina contra o HIV sobre a redução de novas infecções, a mortalidade e o número de pessoas em uso de antirretrovirais”.

A hipótese de uma vacina de baixa quanto de média eficácia apresentadas nesse estudo pressupõem a continuação de outras iniciativas de prevenção e tratamento

Estratégias de vacinação

Quando houver uma vacina disponível, uma questão importante será definir se é melhor usar uma estratégia de vacinação que ofereça cobertura geral à população ou uma estratégia direcionada a populações específicas com maior vulnerabilidade ao HIV, como homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de drogas injetáveis (UDI) e trabalhadores sexuais. A equipe de pesquisa usou a hipótese de uma vacina de baixa eficácia para projetar as diferenças entre as seguintes estratégias:

- Vacinar 80% de toda a população adulta (de 15 a 49 anos)
- Vacinar 80% dos adolescentes na idade de iniciação sexual (15 anos)
- Vacinar 80% das pessoas com comportamentos que as colocam em maior risco de infecção (HSH, UDI, heterossexuais com múltiplos parceiros, trabalhadores sexuais e seus clientes).

Embora a vacinação da população adulta em geral possibilite a maior redução na taxa de novas infecções, essa estratégia exige um número muito maior de vacinas do que as estratégias direcionadas. Um nível de cobertura tão alto pode ser difícil de alcançar quando os recursos, ou as doses disponíveis, são limitados. Além disso, esse resultado somente será possível se o programa de vacinação geral da população conseguir atingir os grupos com maior risco, como por exemplo HSH e trabalhadores sexuais. A incapacidade de atingir grupos mais vulneráveis à infecção pelo HIV resultaria num impacto menor.

Direcionar a vacinação aos grupos com risco acrescido de infecção exige aproximadamente o mesmo número de vacinas necessárias para direcioná-las à população na faixa dos 15 anos e possibilita evitar um número de infecções três vezes maior. Os dados mostram que o menor impacto sobre a epidemia seria alcançado com a vacinação somente de adolescentes na idade de iniciação sexual, o que evitaria cerca de 14% de novas infecções pelo HIV. Assim, as projeções apresentadas na tabela abaixo indicam que, no contexto brasileiro, a estratégia direcionada aos grupos com maior risco pode ter uma melhor relação custo-benefício do que a cobertura geral da população.

Estratégia de vacinação	Cobertura da população alvo	% de redução de novas infecções (2020-2050)	Número de infecções pelo HIV evitadas (2020-2050)	Vacinações necessárias	Vacinações por infecção evitada
População adulta em geral	80%	72.8%	617,647	241,025,871	390
Grupos com risco acrescido	80%	52.2%	442,211	43,206,542	98
Jovens de 15 anos	80%	14.4%	122,467	43,318,438	354

Direcionar a vacinação aos grupos com risco acrescido de infecção exige aproximadamente o mesmo número de vacinas necessárias para direcioná-las à população na faixa dos 15 anos e possibilita evitar um número de infecções três vezes maior.

A pessoa que se torna soropositiva irá precisar fazer uso de antirretrovirais em algum momento. Embora o tratamento esteja amplamente disponível no Brasil, ele acarreta um custo considerável para o governo. Evitar novas infecções diminuiria o ônus do tratamento para o país e a perda de produtividade causada pelo adoecimento.

Esses resultados também sugerem que as estratégias de vacinação direcionada podem ser altamente eficazes, mesmo com vacinas de baixa eficácia, principalmente nos países com epidemias concentradas.

Principais conclusões e próximos passos

Esse modelo mostra que mesmo a introdução de uma vacina de baixa eficácia, no contexto de um pacote abrangente de medidas de prevenção e tratamento, poderia afetar de maneira significativa o número de novas infecções no Brasil daqui a uma década. A prevenção contra o HIV pode levar a um aumento da produtividade e da renda familiar, reduzindo o custo financeiro da AIDS e tendo um impacto positivo sobre os sistemas de saúde em larga escala. Isso reforça a importância de manter os investimentos e as políticas adequadas para acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS, como o Plano Nacional de Vacinas anti-HIV 2008-2012, no Brasil e em outros países.

Mesmo a introdução de uma vacina de baixa eficácia, no contexto de um pacote abrangente de medidas de prevenção e tratamento, poderia afetar de maneira significativa o número de novas infecções no Brasil daqui a uma década

As estratégias de vacinação para a população adulta em geral no Brasil também deveriam incluir as populações com maior risco de infecção pelo HIV, visto que vacinar somente as pessoas com menor risco diminuiria o potencial impacto.

Essa pesquisa mostra que as estratégias de vacinação direcionadas podem ser altamente eficazes e ter uma excelente relação custo-benefício em países como o Brasil, onde a epidemia do HIV está concentrada em populações com comportamentos de maior risco. Essa estratégia pode ser ideal no caso do suprimento de vacinas ser insuficiente no início ou de recursos limitados, quer para comprar vacinas quer para implementar programas educativos para combater os potenciais efeitos da desinibição comportamental.

Os resultados dessa pesquisa destacam a relevância das vacinas contra a AIDS no Brasil e podem contribuir para apoiar o desenvolvimento de vacinas, ao mesmo tempo em que ajudam os gestores de políticas públicas a considerar os potenciais riscos e benefícios das diversas estratégias de vacinação e as futuras questões de acesso que eles deverão enfrentar nas próximas décadas.

Referências

- UNAIDS 2008. Relatório sobre a epidemia global de AIDS. UNAIDS: Genebra.
- Szwarcwald, C.L. e P.R.B. Souza-Hu-
nio. 2006. Estimativa da prevalência de HIV na população brasileira entre 15 e 49 anos. Boletim Epidemiológico Aids 4(1).
- Ministério da Saúde do Brasil 2010. Boletim Epidemiológico Aids VI(1).
- IAVI. 2009. Estimativa do impacto de uma vacina contra a Aids nos países em desenvolvimento Informativo de políticas públicas #20. Nova York: IAVI.
- Fonseca MGP, Forsythe S, Menezes A, Vuthoori S, Possas C, et al. (2010) Modeling HIV Vaccines in Brazil: Assessing the Impact of a Future HIV Vaccine on Reducing New Infections, Mortality and Number of People Receiving ARV. PLoS ONE 5(7): e11736. doi:10.1371/journal.pone.0011736

Agradecimentos

Este trabalho foi realizado em estreita colaboração com o parceiro da IAVI no Brasil, o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Ministério da Saúde, bem como a equipe de pesquisa chefiada por Maria Goretti P. Fonseca do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Um agradecimento especial para Valdiléa Veloso, do IPEC, e Cristina Possas e Gerson Pereira, do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, e Francisca Lucena, do Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome, pela orientação e apoio a este projeto. ■

BRASIL APRESENTA CASOS DE INFECÇÃO SIMULTÂNEA POR DOIS TIPOS DE HIV

PESQUISA DA FIOCRUZ CONFIRMA PRESENÇA DO HIV-2 NO BRASIL

Folha de S. Paulo e O Estado de São Paulo, 02/09/2010

Introdução

A pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz que detecta a presença dos dois tipos de vírus da AIDS, o HIV-1 e o HIV-2 em 15 amostras de sangue recebeu novamente destaque na mídia. A diferença entre um vírus e outro é que a infecção pelo tipo 2 tem evolução mais lenta. “As transmissões mãe-filho e a sexual podem ser menores quando comparadas ao HIV-1”. O estudo tem impacto na prevenção das DST/AIDS. “A pesquisa mostra que existe a necessidade de uso da camisinha, por provar o risco de uma pessoa ser infectada duas vezes no País, pelos dois vírus, via diferentes exposições - o que pode ocorrer, por exemplo, na existência de múltiplos parceiros sexuais”.

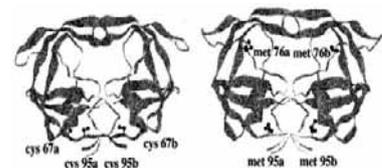
A pesquisa

Uma pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz descobriu a existência de infecção simultânea por dois vírus

causadores da AIDS, HIV-1 e HIV-2, em 15 amostras de sangue de diversos Estados brasileiros.

O vírus HIV-2, detectado pela primeira vez no Senegal em 1985, tem evolução mais lenta e é menos transmissível. Na África Ocidental, o HIV-2 teve mais preponderância durante o início da pandemia de AIDS, mas veio perdendo espaço para o HIV-1. O tipo 2 é naturalmente resistente a alguns antirretrovirais. No caso dos inibidores de protease, a resposta costuma ter duração pequena. As transmissões mãe-filho e a sexual podem ser menores quando comparadas ao HIV-1.

“A pesquisa mostra que existe a necessidade de uso da camisinha, por provar o risco de uma pessoa ser infectada duas vezes no País, pelos dois vírus, via diferentes exposições - o que pode ocorrer, por exemplo, na existência de múltiplos parceiros sexuais”



Para o Ministério da Saúde, responsável pelas políticas contra a doença, o estudo tem impacto principalmente sobre a prevenção. Reforça a necessidade de uso da camisinha, por provar o risco de uma pessoa ser infectada duas vezes no País, pelos dois vírus, via diferentes exposições - o que pode ocorrer, por exemplo, na existência de múltiplos parceiros sexuais.

“Mesmo infectada, uma pessoa tem de usar camisinha”, afirmou o diretor do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais da pasta, Dirceu Greco.

De acordo com estimativa da OMS (Organização Mundial da Saúde), em 2008, o HIV-1 infectava 33 milhões de pessoas, enquanto 2 milhões tinham o vírus tipo 2. ■

NOVIDADES NA PREVENÇÃO DO HIV

Nos dias 20 a 22 de outubro de 2010, o GIV realizou um Seminário sobre Novidades na Prevenção do HIV, em parceria com a Unidade de Vacinas do CRT-AIDS SP e com o patrocínio da AVAC, IAVI e OMS. Participaram 55 pessoas de várias cidades do país, entre integrantes de ONG/AIDS, de grupos gays, funcionários de saúde e convidados do exterior. O Hotel San Raphael, em São Paulo, sediou o evento.

As atividades foram iniciadas na tarde do dia 20 de outubro com uma apresentação de Gabriela Calazans sobre as Diretrizes de Boas Práticas de Participação Comunitária (BPP). Ela começou com uma memória da consulta comunitária realizada no Brasil em 2008, e apresentou a nova versão das Diretrizes. Os participantes discutiram os próximos passos para a divulgação e implementação destas no Brasil.

Na manhã do dia 21 de outubro o tema foi "O papel do Brasil na agenda atual de pesquisa em vacinas". A Introdução coube a Alexandre Menezes (IAVI), que expressou a expectativa de progressos na área com a descoberta de anticorpos amplamente neutralizadores. Cristina Possas (D-DST-AIDS-HV) falou sobre os esforços brasileiros de financiamento. Wladimir Reis (GTP+) deu a perspectiva da Sociedade

Civil, relatando as dificuldades de estabelecimento de um Comitê de Acompanhamento Comunitário das Pesquisas em Recife. Artur Kalichman (CRT) referiu-se à pesquisa clínica e sociocomportamental. Rodrigo Brindeiro (UFRJ) falou do mapeamento de grupos de pesquisa em vacinas anti-HIV que está sendo conduzido com o apoio do D-DST-AIDS-HV.

À tarde foi abordada a "Divulgação entre a população e Implementação da Profilaxia Pós Exposição Sexual (PEP)".

Ronaldo Hallal (D-DST-AIDS-HV) apresentou as novas Diretrizes divulgadas no dia 4 de outubro. Artur Kalichman (CRT) expressou que a estratégia refere-se a uma parte da população, em especial a alguns grupos mais vulneráveis. Zarifa Khoury afirmou que o Programa de AIDS da Cidade de SP apresentará modos de divulgação desta estratégia junto ao público.

As atividades terminaram com apresentações sobre o "Tratamento com ARV como Prevenção da Transmissão Sexual". Ronaldo Hallal (D-DST-AIDS-HV) apresentou as Recomendações do MS para Planejamento da reprodução para PVHA. Jorge Belouqui (GIV, ABIA, RNP+) mencionou alguns trabalhos sobre a diminuição da incidência do HIV na comunidade quando há muitas PVHA em tratamento efetivo com ARV.

No Seminário, gestores ressaltaram o alto nível de discussão entre os participantes e os apresentadores dos temas abordados

O dia 22 de outubro foi dedicado à Profilaxia Pré Exposição (PrEP).

Kevin O'Reilly (OMS) fez uma Introdução à PrEP, apresentando vários ensaios em andamento e resultados em macacos. Em continuidade, Lori Miller (AVAC) mostrou slides com resultados do ensaio CAPRISA (ver neste Boletim).

Mais tarde, Esper Kallás (USP) e Brenda Hoagland (IPEC/FIOCRUZ) apresentaram dados do desenho do Estudo IPREX. Renata Reis (ABIA, GTPI) mostrou os problemas com as patentes, registros e licenciamento do Tenofovir e da Emtricitabina no Brasil.

À tarde, os participantes dividiram-se em três grupos para consideração de algumas perguntas e discussões sobre PrEP e os próximos passos que a sociedade civil e as ONG/AIDS devem desenvolver sobre este tema. Depois, todos os participantes se reuniram para ouvir os Relatos dos grupos e discutir os Próximos Passos.

Uma característica de todo o evento foi a intensa discussão dos participantes entre si e com os apresentadores. Isto foi ressaltado pelos gestores de saúde e pelos convidados do exterior. ■

O RENASCIMENTO DO DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA PARA O HIV – FUTURAS DIREÇÕES

*Traduzido e adaptado do The New England Journal of Medicine
Publicado em 14 de julho de 2010, em NEJM.org*

Wayne C. Koff, Ph.D., and Seth F. Berkley, M.D.



De 18 a 23 de julho de 2010, delegados de todo o mundo estiveram na Conferência Internacional de AIDS, realizada em Viena, onde discutiram o risco atual de perder a guerra contra o HIV.

Apesar de um investimento sem precedentes de recursos e a proliferação de programas, hoje, por cada dois pacientes que iniciam tratamento para o HIV temos cinco novas infecções. Mais ainda, novas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam que as pessoas com HIV iniciem o tratamento mais precocemente do que até agora, o que aumentará significativamente o número de

pacientes em terapia. Visando o controle desta pandemia, devemos reconhecer a necessidade urgente de desenvolvimento de novas e melhores ferramentas de prevenção e, o que é mais importante, de uma vacina segura e efetiva para o HIV.

Diretrizes da OMS recomendam que as pessoas com HIV iniciem o tratamento mais precocemente do que até agora, o que aumentará significativamente o número de pacientes em terapia

Entre os desenvolvimentos mais importantes que os delegados escutaram durante a Conferência Internacional de AIDS em Viena, em julho deste ano, estiveram uma série de avanços recentes que representam em conjunto, um renascimento no desenvolvimento de uma vacina para o HIV. Estes incluem a primeira demonstração de proteção — embora modesta



— contra a infecção pelo HIV em humanos através de imunização, com um esquema consistente de uma vacinação com uma combinação de vacinas ALVAC/AIDSVAX (ver Boletins 22 e 23) no ensaio denominado RV144 realizado na Tailândia. Novas abordagens para vacinas melhoraram significativamente o controle da infecção pelo vírus da imunodeficiência dos Símios (SIV) em macacos rhesus e agora avançam para ensaios clínicos. E a identificação de novos anticorpos neutralizadores contra o HIV que revelaram alvos vulneráveis do vírus permite a exploração de novos protótipos de candidatas a vacina. Com efeito, recentemente uma equipe

de cientistas do Centro de Pesquisa de Vacinas no Instituto Nacional de Alergias de Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID) publicaram novos achados que identificaram os mais novos destes anticorpos neutralizadores e a base da estrutura para sua ampla e potente ação neutralizadora do HIV.

A identificação de novos anticorpos neutralizadores contra o HIV que revelaram alvos vulneráveis do vírus permite a exploração de novos protótipos de candidatas a vacina

A partir deste progresso, o desenvolvimento de vacinas contra o HIV procurarão três direções: a curto prazo, os esforços focalizarão a ampliação da proteção limitada observada no ensaio RV144, incluindo estudos que esclareçam sobre os correlatos de proteção. Em 2013 deverá haver ensaios para avaliar candidatas a vacina relacionadas com a combinação estudada no ensaio RV144. Também deverá haver novos dados de um ensaio de Fase IIB de prova de conceito, atualmente em andamento, avaliando um esquema consistente num primário de DNA mais um reforço com um vetor do adenovírus de sorotipo 5. Nessa época, esquemas de primário mais reforço heterólogos (ver Glossário) com diferentes vetores de adenovírus carregando antígenos compostos que visam superar a diversidade genética do HIV também estarão em ensaios clínicos. Eles passarão para ensaios de Fase IIB se houver dados favoráveis prévios de segurança e imunogenicidade.

A médio prazo, os esforços em ensaios clínicos focalizarão novas candidatas a vacina baseadas em vetores virais replicantes e esquemas adicionais consistentes em esquemas heterólogos de primário mais reforço. O objetivo será alcançar a robusta eficácia demonstrada pelas vacinas de vírus SIV vivo atenuado em primatas não humanos (nos quais a infecção foi evitada ou controlada com cargas virais em níveis indetectáveis), ao mesmo tempo em que as vacinas sejam suficientemente seguras para uso em humanos.

A longo prazo, o foco é o desenho de candidatas a vacina que suscitem a produção de anticorpos amplamente neutralizadores contra o HIV para maximizar o potencial de prevenção da infecção. Estudos pré-clínicos de anticorpos amplamente neutralizadores em primatas não humanos forneceram a prova do princípio de que estes anticorpos são capazes de conferir proteção. Mais ainda, a análise de isolados do HIV suscetíveis à neutralização por estes anticorpos sugerem que uma combinação destes anticorpos novos e mais potentes poderiam neutralizar mais de 95% de diversas variedades de HIV no mundo. Os esforços de larga escala focalizam a dissecação dos locais de ligação do HIV a estes anticorpos para depois criar imunógenos, capazes de suscitar anticorpos com potência e amplitude de neutralização similares.

Recentemente, uma equipe de pesquisadores da Merck demonstrou o princípio subjacente mostrando que podiam identificar um imunógeno a partir de um anticorpo específico para o HIV.

A longo prazo, o foco é o desenho de candidatas a vacina que suscitem a produção de anticorpos amplamente neutralizadores contra o HIV para maximizar o potencial de prevenção da infecção

Estes avanços recentes indicam que o aumento de investimentos na pesquisa de vacinas para AIDS da década passada agora estão dando seus resultados. Desafortunadamente, a crise financeira global resultou numa diminuição de aproximadamente 10% dos investimentos na pesquisa e desenvolvimento de vacinas para o HIV. Mas agora não é o momento de desacelerar nosso esforço. A criação de uma vacina para o HIV efetiva requererá inovação científica continuada tanto na academia como na indústria de biotecnologia, compromissos de longo prazo de financiamento por parte dos patrocinadores, contribuições dos melhores e mais brilhantes jovens cientistas, o engajamento continuado das comunidades no mundo em desenvolvimento onde os ensaios de eficácia devem ser realizados e parcerias com a indústria de vacinas para desenvolvimento.

A capitalização dos desenvolvimentos recentes no campo de vacinas para o HIV auxiliarão a assegurar que teremos as ferramentas necessárias para a prevenção, tornando possível discussões sobre como estamos ganhando a guerra contra o HIV em futuras Conferências Internacionais de AIDS. ■

ENTENDENDO OS AVANÇOS NA BUSCA POR ANTICORPOS QUE COMBATEM O HIV

Quais são alguns dos desenvolvimentos recentes que estão ajudando os pesquisadores a identificar novos alvos para a concepção de vacinas contra a AIDS?

Por Regina McEnery (IAVI)

Vacinas protegem contra doenças ao preparar o sistema imunológico para que gere os tipos específicos de respostas imunitárias necessárias para deter um patógeno invasor antes que cause danos.

A maioria das vacinas induz tipos diferentes de respostas imunitárias, incluindo as células B. As células B produzem anticorpos – proteínas em forma de Y que conseguem se ligar aos vírus e desativá-los ou neutralizá-los. Eles são cruciais para a proteção proporcionada por muitas, senão todas, as vacinas. Os anticorpos também podem ajudar a inibir a infecção por meio de outros mecanismos de ação que não envolvem a neutralização direta (ver o artigo Para Entender os Resultados do RV144 no Boletim 23).

Muitos cientistas acreditam que uma vacina contra a AIDS precisará induzir anticorpos, além de outras respostas imunitárias, para ser altamente eficaz na proteção contra o HIV. As cepas do HIV em circulação são tão diversas que os anticorpos que podem neutralizar uma ampla gama de variantes do HIV, chamados de anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs), têm sido um alvo importante na pesquisa de vacinas contra o HIV.

Cientistas acreditam que uma vacina contra a AIDS precisará induzir anticorpos, além de outras respostas imunitárias, para ser altamente eficaz na proteção contra o HIV

Para conceber vacinas candidatas capazes de induzir estes bNAbs, usa-se uma abordagem de engenharia reversa. Começa-se identificando o anticorpo, ou anticorpos, que a vacina deve induzir e depois tenta-se identificar precisamente onde se unem ao HIV. O local da ligação é, então, usado pelos cientistas para conceber imunógenos da vacina – os fragmentos não infecciosos do HIV que são incluídos nas vacinas candidatas.

Os imunógenos são, então, testados para verificar se conseguem gerar estes anticorpos nas pessoas.

Até recentemente, somente um punhado de bNAbs foram identificados, limitando o número de alvos que podem ser investigados para o desenvolvimento de vacinas. No entanto, no ano passado, foi descoberto um conjunto novo e, em muitos casos, mais potente, de anticorpos. Cinco dos oito anticorpos descobertos foram isolados de indivíduos infectados com as cepas

de HIV mais prevalentes na África, onde o ônus do HIV/AIDS é maior e onde uma vacina é mais necessária.

Cinco dos oito anticorpos descobertos foram isolados de indivíduos infectados com as cepas de HIV mais prevalentes na África, onde o ônus do HIV/AIDS é maior e onde uma vacina é mais necessária.

Identificação de novos alvos

A busca por novos bNAbs envolve tipicamente a triagem de amostras de sangue de indivíduos infectados pelo HIV para verificar se conseguem neutralizar um painel de vírus de laboratório. Os vírus são classificados de acordo com o grau de dificuldade com que podem ser neutralizados. Se o soro, um componente do sangue, de uma pessoa infectada pelo HIV conseguir neutralizar vários vírus diferentes em um teste de laboratório, então os pesquisadores isolam os anticorpos presentes no soro.

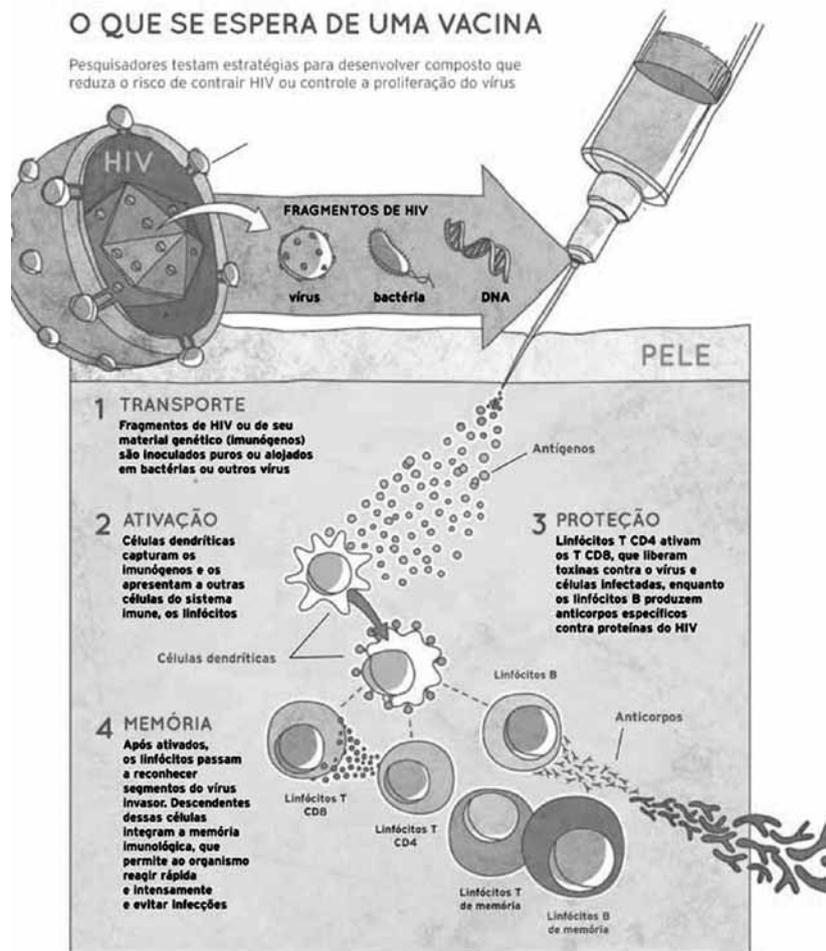
Embora anticorpos específicos ao HIV sejam comuns nas pessoas infectadas pelo HIV, bNAbs são muito mais raros.

Dois dos anticorpos — PG9 e PG16 — foram descobertos por cientistas da IAVI em colaboração com pesquisadores do Instituto de Pesquisa Scripps, da Califórnia. Depois de fazer a triagem do sangue de 1.800 pessoas infectadas pelo HIV na África, América do Norte, Europa, Ásia e Austrália, os pesquisadores identificaram estes dois potentes bNAbs em uma única pessoa infectada pelo HIV.

Três outros anticorpos — HJ16, HGN194 e HK20 — foram descobertos depois da triagem de 400 indivíduos infectados pelo HIV por meio da Collaboration for HIV Vaccine Discovery (CAVD), em um esforço liderado por um pesquisador do Instituto de Pesquisa em Biomedicina da Suíça.

Os três anticorpos restantes, um deles conhecido como VRC01, foram identificados por cientistas do Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC) do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos.

Técnicas de laboratório diferentes foram usadas para identificar estes anticorpos. Por exemplo, o PG9 e o PG16 foram identificados fazendo primeiro a triagem em termos de neutralização e depois em termos de capacidade dos anticorpos de se ligarem ao HIV. Isto foi importante, pois a ligação destes anticorpos ao HIV é tênue na forma estudada em laboratório e, se o teste de ligação tivesse sido feito primeiro, é possível que os pesquisadores não os tivessem descoberto. O anticorpo VRC01 foi descoberto mediante a combinação de células B de indivíduos infectados pelo HIV com partículas do vírus que haviam sido manipuladas de modo a permitir que os pesquisadores detectassem somente os anticorpos que se ligam a um local específico no vírus.



Concepção de vacinas

A pesquisa concentra-se agora no uso destes anticorpos para fazer a engenharia reversa de vacinas candidatas, começando com a caracterização de onde os anticorpos se ligam. A maioria deles se liga nas protruções (N. do T.: Crescimento ou deslocamento, normal ou patológico, para frente ou para o exterior) tipo espinho na superfície do HIV, chamada de proteína do envelope, pois envolve o material genético do vírus.

Alguns dos anticorpos descobertos recentemente têm como alvo partes diferentes da proteína do envelope do HIV, sugerindo que existem várias maneiras de neutralizar o HIV e, portanto, pre-

venir a infecção. O PG9 e o PG16 têm como alvo uma seção do vírus mais acessível a bNAbs, tornando-a um alvo promissor para desenvolver vacinas. O VRC01 e o HJ16, bem como um dos bNAbs mais antigos, conhecido como b12, ligam-se ao HIV no local onde o vírus se liga às células T CD4+, o alvo preferido do vírus.

Atualmente, há trabalho em andamento para caracterizar estes locais no vírus e conceber imunógenos baseados neles. Embora ainda existam muitos desafios neste processo, os pesquisadores esperam que vacinas candidatas aperfeiçoadas baseadas nestes bNAbs irão, no futuro, estar prontas para serem testadas em estudos clínicos. ■

PERSISTÊNCIA DO HIV E A PERSPECTIVA DE REMISSÕES DE LONGO PRAZO SEM MEDICAMENTOS PARA PESSOAS COM HIV

Reservatórios do HIV: um alvo importante para obter a cura funcional, uma vacina terapêutica e uma vacina preventiva

Resumo de um artigo de Didier Trono et al publicado em Science, 9 de julho de 2010, Vol.329, pg 174-180.

A infecção pelo HIV pode persistir apesar de terapias eficazes com antirretrovirais. Apesar de a supressão incompleta da replicação viral poder contribuir para este fenômeno, a persistência é sobretudo devida ao estabelecimento precoce de um reservatório de células infectadas latentes. Assim, para controlar o HIV, provavelmente seja necessária uma terapia com antirretrovirais para a vida toda. Esta terapia é propensa à resistência viral e a efeitos colaterais cumulativos e constitui uma carga financeira insuportável para as regiões do mundo mais castigadas pela epidemia. Este artigo discute o conhecimento atual sobre a persistência do HIV e as limitações das abordagens potenciais para erradicar o vírus e advoga por um esforço multidisciplinar conjunto para dois objetivos muito relacionados: o desenvolvimento de uma vacina preventiva para o HIV e a obtenção de remissões de longo prazo sem medicamentos em pessoas com HIV.

Como se compara a doença induzida pelo HIV com outras infecções crônicas virais nos humanos?

Em hospedeiros imunocompetentes, a maior parte dos vírus respiratórios e entéricos causa infecções agudas. Com efeito, o patógeno multiplica-se sobretudo em e ao redor do local de entrada; induz sintomas que promovem a transmissão, tais como espirros, tosse ou diarreias; mata suas células-alvo; é contido pelas respostas imunitárias inatas e é eliminado por respostas imunitárias adaptativas que protegem contra a reinfecção pela mesma variedade viral. Em contraste, outros patógenos virais humanos, menos transmissíveis, induzem a infecções persistentes no lugar de infecções agudas. Entre estes estão os vírus da herpes, os vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV), o vírus do papiloma humano (HPV) e os retrovírus HIV e HTLV. Apesar de serem por natureza diversos e nas suas propriedades replicativas, estes vírus persistem no hospedeiro porque partilham de uma habilidade: limitam seu potencial citopático (isto é, de destruir células) e escapam às respostas adaptativas do sistema imunitário. Por exemplo, o vírus do herpes simplex (HSV) escapa da eli-

minação estabelecendo latência em células do sistema nervoso central, um santuário protegido imunologicamente, e passa por reativações esporádicas controladas por respostas imunitárias específicas para o vírus. Em contraste, o HCV não fica latente mas blinda-se de e antagoniza tanto as respostas adaptativas como as inatas, induzindo assim a doença crônica em perto de 80% dos casos. Para o HBV, a idade no momento da infecção é determinante: as crianças tipicamente desenvolvem infecções crônicas porque seu sistema imunitário imaturo é tolerante ao vírus, enquanto que a infecção mais tarde na vida, por exemplo através de contato sexual, é espontaneamente eliminada em 95% dos indivíduos.

Outros patógenos virais humanos, menos transmissíveis, induzem a infecções persistentes no lugar de infecções agudas

O HIV sempre induz a uma infecção persistente, independentemente do status imunitário do hospedeiro. Ele fica latente numa fração de células

infectadas, mas não deixa de replicar-se em outras; é muito citopático para as células T CD4 mas tem uma toxicidade modesta para as macrófagas. Desenvolve múltiplos mecanismos para evadir as respostas imunitárias, incluindo a infecção direta e a eliminação daquelas células que normalmente seriam chaves para sua eliminação: os linfócitos auxiliares T CD4. Em conjunto, estas estratégias permitem a persistência viral apesar das terapias antirretrovirais que proporcionam carga viral indetectável por anos.

O HIV sempre induz a uma infecção persistente, independentemente do status imunitário do hospedeiro. Ele fica latente numa fração de células infectadas, mas não deixa de replicar-se em outras

Qual é o núcleo da persistência do HIV?

Os vírus novos circulantes (por exemplo, em plasma) têm uma meia vida de poucas horas. Assim a viremia reflete o tamanho do conjunto de células que produzem vírus num indivíduo infectado. Depois da infecção aguda, as respostas das células T específicas levam a uma queda da viremia a um ponto de estabilização chamado de equilíbrio, que prediz a velocidade com que chegará a AIDS se o paciente não for tratado. Após a iniciação da terapia com antirretrovirais (TARV), a carga viral em plasma passa por um declínio de várias fases. Um declínio inicial rápido (medido em dias) é devido à eliminação de células infectadas de vida curta. Isto é seguido por uma segunda fase de decaimen-

to mais lento (medida em semanas) que pensa-se que reflete a perda de macrófagas infectadas, que são mais resistentes aos efeitos citopáticos induzidos pelo vírus, e possivelmente a perda de outros santuários virais. A viremia então estabiliza-se frequentemente abaixo do nível de detecção dos testes atuais (menos do que 50 cópias/ml de plasma). Porém, rebotes ocasionais sob terapia e o rápido retorno da viremia de alto nível quando a TARV é interrompida demonstram que o vírus não está erradicado. Apesar de que a supressão incompleta da replicação viral provavelmente contribui para este fenômeno num conjunto de indivíduos, o núcleo do problema consiste no estabelecimento precoce de um reservatório de células infectadas latentes que não é sensível aos tratamentos atuais.

Depois da infecção aguda, as respostas das células T específicas levam a uma queda da viremia a um ponto de estabilização chamado de equilíbrio, que prediz a velocidade com que chegará a AIDS se o paciente não for tratado

A baixa replicação viral parece contribuir à persistência do HIV, particularmente em indivíduos com ativação imunitária em órgãos como o trato gastrointestinal. Apesar de que antirretrovirais mais potentes ou penetrantes podem ter sucesso na supressão da replicação viral residual, neste local e em outros, como o sistema nervoso central e o trato genital, eles não afetarão as células infectadas latentes. Estima-se que uma pessoa com HIV

e carga viral indetectável pode ter até 10 milhões de células infectadas latentes, especialmente linfócitos T CD4 de memória. Este reservatório é estabelecido desde os momentos iniciais da infecção. Apesar de que o uso muito precoce da TARV pode diminuir seu tamanho, modelos matemáticos mostram que a erradicação viral poderia demorar várias décadas de carga viral indetectável. Esta constatação levou a propor a combinação da TARV com esquemas de purgantes, ou seja, abordagens terapêuticas cujo objetivo é que as células abandonem a latência, para induzir sua destruição por mecanismos ligados ao vírus ou ao sistema imunitário. Uma boa compreensão dos mecanismos de latência do HIV é necessária para entender o fundamento e avaliação dos planos destas intervenções terapêuticas.

Observações recentes tanto em humanos como em primatas não humanos indicam que as células T CD4 de memória central (T_{CM}) podem ter um papel particularmente importante no controle da replicação viral. Elas têm uma longa vida, o que assegura uma memória imunológica de longo prazo. A infecção pelo HIV é caracterizada por defeitos na geração e manutenção de células T_{CM} . As células T_{CM} CD8 têm vida mais curta e são menos abundantes em pessoas infectadas pelo HIV do que em não infectados. Há observações de que tanto as células T_{CM} CD4 e CD8 contribuem para o controle natural do HIV e sugerem que um controle da replicação do HIV pode ser alcançado evitando a eliminação destas células por meio de intervenções de tratamento precoces e estratégias específicas de vacinação.

Observações recentes tanto em humanos como em primatas indicam que as células T CD4 de memória central (T_{CM}) podem ter um papel particularmente importante no controle da replicação viral

O que pode ser feito?

A perspectiva de alcançar uma cura esterilizante, na qual todas as células HIV-positivas são eliminadas de a uma pessoa que recebe a TARV, é remota. Portanto, propomos colocar uma ênfase maior nos esforços que visem uma cura funcional, ou seja, o controle da infecção pelo organismo sem o uso de medicamentos. A iniciação rápida de esquemas de TARV potentes, que poderiam minimizar o tamanho do reservatório latente e o dano infligido ao sistema imunitário, especialmente nos intestinos, durante os momentos iniciais da infecção.

Ensaio de vacinação terapêutica para HIV e SIV em humanos e primatas não humanos, respectivamente, deram resultados mistos até o momento. Alguns casos resultaram em respostas imunitárias específicas para o vírus mas sem redução prolongada da viremia em caso algum. Porém, muito menos esforços focaram este objetivo do que o desenvolvimento de uma vacina profilática contra o HIV. Como para este último reconhece-se na atualidade a necessidade de um investimento científico mais profundo e sofisticado, propomos que ambas linhas de pesquisa sejam desenvolvidas em conjunto. Os dois terão benefícios entendendo mais a imunidade antirretroviral, tanto inata como adaptativa, e dependerão de modelos e ferramen-

tas experimentais similares. Mais ainda, dada as propriedades integrativas do HIV e sua habilidade de entrar em latência, é provável que uma vacina profilática eficaz não seja esterilizante. Provavelmente, minimizará a disseminação sistêmica do vírus, exatamente o objetivo de uma vacina terapêutica. Deve-se salientar que testar a última é logisticamente mais fácil, porque a interrupção da TARV imediatamente fornece o desafio adequado em todos os indivíduos recrutados.

Dada as propriedades integrativas do HIV e sua habilidade de entrar em latência, é provável que uma vacina profilática eficaz não seja esterilizante

Quais direções poderiam ser seguidas para o desenvolvimento de uma vacina terapêutica para o HIV? O estudo dos controladores de elite (CE) e de primatas não humanos apontam caminhos interessantes. Os CE são as poucas pessoas vivendo com HIV que controlam a replicação viral em ausência de TARV. Apesar de parecer que os anticorpos neutralizantes não têm um papel importante nos CE, o perfil imunológico destes apresenta uma resposta forte de células T CD8 que resulta na eliminação de células T infectadas pelo HIV. Também, a resistência relativa das células CD4 T_{CM} dos CE à infecção viral sugere que um compartimento de células T_{CM} livres de vírus pode ser um indicador de proteção muito importante. Entender como este compartimento se estabelece e como sua expansão pode ser estimulada pode levar ao desenvolvimento de abordagens

para o controle da infecção pelo HIV de longo prazo, sem medicamentos.

Quando apareceram os primeiros sinais do desastre da AIDS e um retrovírus humano foi descoberto como sua causa, poucos podiam ter previsto que 20 anos depois estaríamos discutindo como fazer com que as pessoas infectadas pelo HIV permanecessem em boa saúde sem medicamentos. De modo semelhante ao desenvolvimento de uma vacina para o HIV, obter remissões de longo prazo para a infecção pelo HIV, sem o uso de medicamentos, deve ser definida como uma prioridade estratégica fundamental. Deste modo, deverão ser colocados os incentivos e programas apropriados para recrutar a comunidade científica ampla e multidisciplinar que será indispensável para ter sucesso neste empreendimento.

Células T de memória: as células T lutam contra o câncer ou infecções no organismo. As células T de memória são um subconjunto das células T, que responderam a um invasor específico (também chamado de antígeno) e que persistem; num segundo encontro com o invasor, estas células conseguem montar uma resposta imunitária contra ele, de forma mais rápida do que no primeiro encontro com o antígeno.

Células T de memória central (T_{CM}): são uma subpopulação das células T de memória. Elas têm capacidade de auto-renovação. Em camundongos, as células T_{CM} conferem proteção superior contra vírus, bactérias, e câncer comparadas com outras células de memória. ■

EXPERIÊNCIA COM CÉLULAS-TRONCO IMUNIZA RATOS CONTRA O HIV

AFP. 5/7/2010

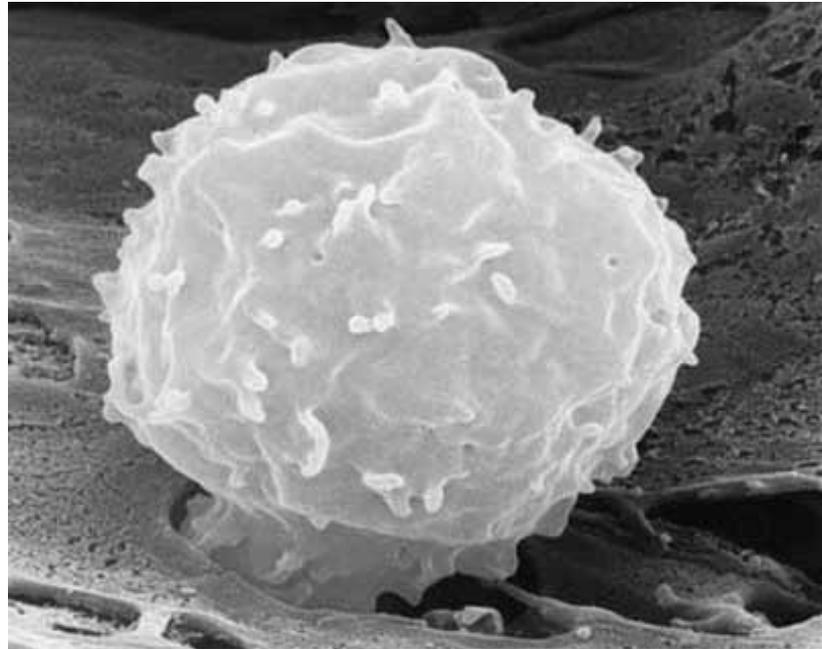
Pesquisadores dos EUA encontraram uma nova opção para o tratamento da AIDS: tornar o sistema imunológico resistente ao vírus HIV introduzindo células-tronco modificadas no organismo, como anunciaram na revista *Nature Biotechnology*.

O vírus da AIDS ataca células do sistema imunológico humano ligando-se a proteínas específicas, em particular a uma molécula chamada CCR5. Certas pessoas, portadoras de uma mutação que impede a aparição desta molécula, são resistentes às principais cepas do HIV.

Eliminando o gene correspondente à proteína CCR5 da célula, pode-se, protegê-la contra o vírus e, por fim, proteger as pessoas contra o HIV, ou ao menos limitar bastante os seus efeitos nas pessoas infectadas.

A equipe de Paula Cannon, da Universidade da Califórnia do Sul, utilizou os "dedos de zinco", uma técnica recente que permite encontrar precisamente a parte do genoma a ser "cortada".

Os pesquisadores eliminaram esse gene de células-tronco hematopoéticas (células originadas dos glóbulos brancos, mas também dos glóbulos vermelhos e das plaquetas). Quando



Fotos: ceticismo.net

se dividirem, as células vão assim produzir outras células imunológicas que não terão a proteína CCR5.

Em seguida, os pesquisadores introduziram essas células modificadas em ratos de laboratório, substituindo assim seu sistema imunológico por células humanas, antes de infectá-los com o HIV.

Depois de 12 semanas, o sistema imunológico já havia retomado sua força inicial, enquanto que as taxas de células do sistema imunológico dos ratos que receberam células-tronco não modificadas tiveram uma brusca queda. Além disso, nos ratos do grupo testado, a presença do HIV era bastante limitada.

O próximo passo consistirá em tentar aplicar essa técnica em seres humanos. Um estudo similar já está sendo testado em homens na Universidade da Pensilvânia, mas nele são modificadas as células do sistema imunológico e não células-tronco.

Esta descoberta foi divulgada a poucas semanas da grande conferência de Viena sobre Aids, Julho de 2010. ■

Eliminando o gene correspondente à proteína CCR5 da célula, pode-se, então, protegê-la contra o vírus e, por fim, proteger as pessoas contra o HIV

O PACIENTE DE BERLIM

No caso publicado no *New England Journal of Medicine* (em 12 de fevereiro de 2009), o Dr. Gero Hütter tratou um homem infectado pelo HIV em uso de terapia antirretroviral (TARV) que depois desenvolveu leucemia. Após tentar sem sucesso a quimioterapia convencional para leucemia, a última esperança do paciente era um transplante de medula óssea de um doador compatível.

A equipe do Dr. Hütter realizou o transplante, mas procurou um doador compatível que também tivesse as células T sem o correceptor CCR5 (um correceptor do vírus HIV nas células T). As pessoas que nascem com esta característica genética (aproximadamente 1 em 1000 no norte da Europa) não possuem este correceptor, que é uma das chaves que o HIV usa para penetrar as células e é muito resistente à infecção pelo HIV. Pensa-se que a mutação foi protetora para a peste bubônica e que emergiu no norte da Europa em resposta à "Peste Negra" durante a Idade Média.

Em 2007, o paciente recebeu primeiro um transplante e depois um outro do doador compatível e sem o CCR5 nas suas células. O procedimento requereu primeiro a destruição da medula do paciente, que eliminou a leucemia. Uma forma de se pensar este processo é dizer que o sistema de células imunitárias no sangue do pa-



ciente foi substituído por um sistema derivado do doador. Assim, as células tronco de produção de sangue do doador não tinham o CCR5 e deram ao paciente um sistema imunitário altamente resistente ao HIV.

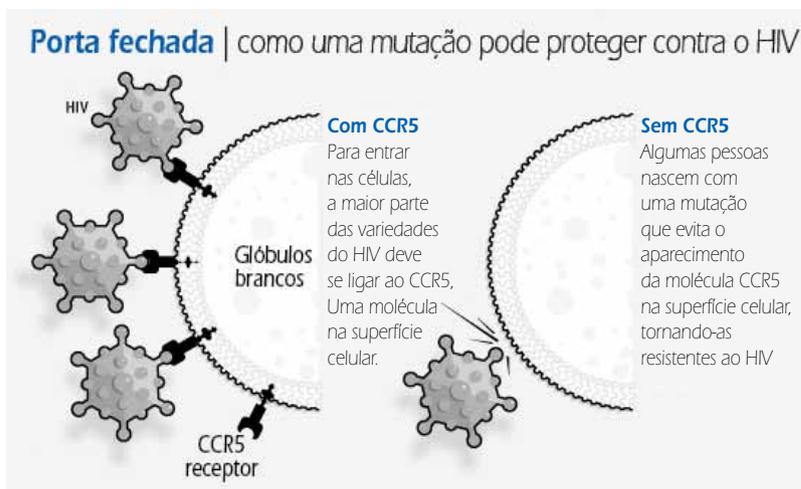
Três anos depois destes transplantes, o corpo do paciente parece completamente livre do HIV, apesar de intensas testagens. O paciente não usou ARV depois do transplante, apesar de usá-los antes. Isto difere dos pacientes com "carga viral indetectável" quando não se detecta carga viral abaixo das 50 cópias/ml no sangue,

durante a terapia com ARV. Com efeito, nestes casos a carga viral ressurgiu rapidamente com a suspensão das terapias ARV. Se o paciente de Berlim continuar a não mostrar vírus no seu organismo, será considerado o primeiro paciente a se curar da AIDS.

O corpo do paciente parece completamente livre do HIV, apesar de intensas testagens. O paciente não usou ARV depois do transplante

Este tipo de transplante de células tronco é muito perigoso, pois tem taxa de fatalidade de 20% a 30%. Portanto, é considerado mais um importante dado científico do que uma cura para as 33 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo.

Dr. Hütter não é um pesquisador tradicional no campo da AIDS, mas um especialista em leucemia. ■



CONTROLE DA CARGA VIRAL DE LONGO PRAZO APÓS A INTERRUÇÃO DO USO DE ARV EM PACIENTES TRATADOS DURANTE A INFECÇÃO PRIMÁRIA PELO HIV-1

Condensado do artigo publicado em *AIDS*. 2010 Jun 19;24(10):1598-601.

Hocqueloux L, Prazuck T., Avettand-Fenoel V., Lafeuillade A. Cardon B, Viard JP, Rouzioux C
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Régional d'Orléans - La Source, Orléans Cedex 2, France. laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr

Cinco de trinta e dois pacientes que receberam terapia antirretroviral precoce e prolongadamente, mostraram um controle (ou seja, carga viral inferior a 50 cópias/ml) do vírus inusual e sustentado depois da descontinuação do tratamento com antirretrovirais (duração mediana do controle: 75 meses). A terapia foi iniciada durante a infecção primária. Estes —controladores

pós-tratamento— não tinham as características genéticas dos Controladores de Elite (EC), apesar de que partilhavam a característica de possuir um reservatório viral muito pequeno e estável. Suas contagens de células T CD4 permaneceram estáveis durante este período.

Dos outros 27 pacientes, 21 voltaram a uma carga viral normal (duas contagens consecutivas superiores a 50 cópias/ml) depois da des-

continuação do tratamento, dentro dos seis meses seguintes. Mas seis pacientes realizaram um controle da carga viral por mais de seis meses, com mediana de 10 meses.

O tratamento pode ter diminuído drasticamente este reservatório e preservado respostas específicas potentes para o HIV, induzindo um novo equilíbrio entre o vírus e o sistema imunitário nestes cinco pacientes. ■

NOVA TÉCNICA DE COMBATE AO HIV

BBC Brasil, 19/08/2010

Cientistas da Universidade Hebraica de Jerusalém descobriram técnica, que consiste em inserir nas células infectadas com HIV um DNA viral, que faz com que a célula morra. O método não afetou as células não-infectadas. Os estudos estão em fase inicial e foram realizados em pequena escala.

Cientistas de Israel afirmam ter descoberto uma nova forma de eliminar células infectadas com HIV, em um processo que provoca a autodestruição de células contaminadas.

Pela técnica desenvolvida pelos cientistas da Universidade Hebraica de Jerusalém, as células infectadas

com HIV recebem um DNA viral, que faz com que a célula morra. A técnica não afetou as células não-infectadas.

Até o momento, a técnica foi desenvolvida apenas em pequena escala, com poucas células. Nenhum teste foi realizado em humanos.

A pesquisa foi publicada em agosto na revista científica *AIDS Research and Therapy* por Aviad Levin, Zvi Hayouka, Assaf Friedler e Abraham Loyter.

Os pesquisadores afirmam que a técnica poderia levar a um tipo de tratamento contra o vírus HIV.

O melhor tratamento disponível atualmente —à base de antirretrovirais— é eficaz no combate à replicação

de células infectadas, mas ele não consegue eliminá-las.

Segundo o artigo, assinado pelo professor Abraham Loyter e sua equipe, o método desenvolvido no laboratório “resultou não só no bloqueio do HIV-1, mas também exterminou as células infectadas por apoptose [autodestruição]”.

O artigo faz a ressalva, no entanto, de que há mais de um tipo de vírus HIV e que o trabalho da equipe está apenas nos estágios iniciais.

Os pesquisadores acreditam que o trabalho pode ajudar no desenvolvimento de um novo tipo de tratamento no futuro contra a AIDS. ■

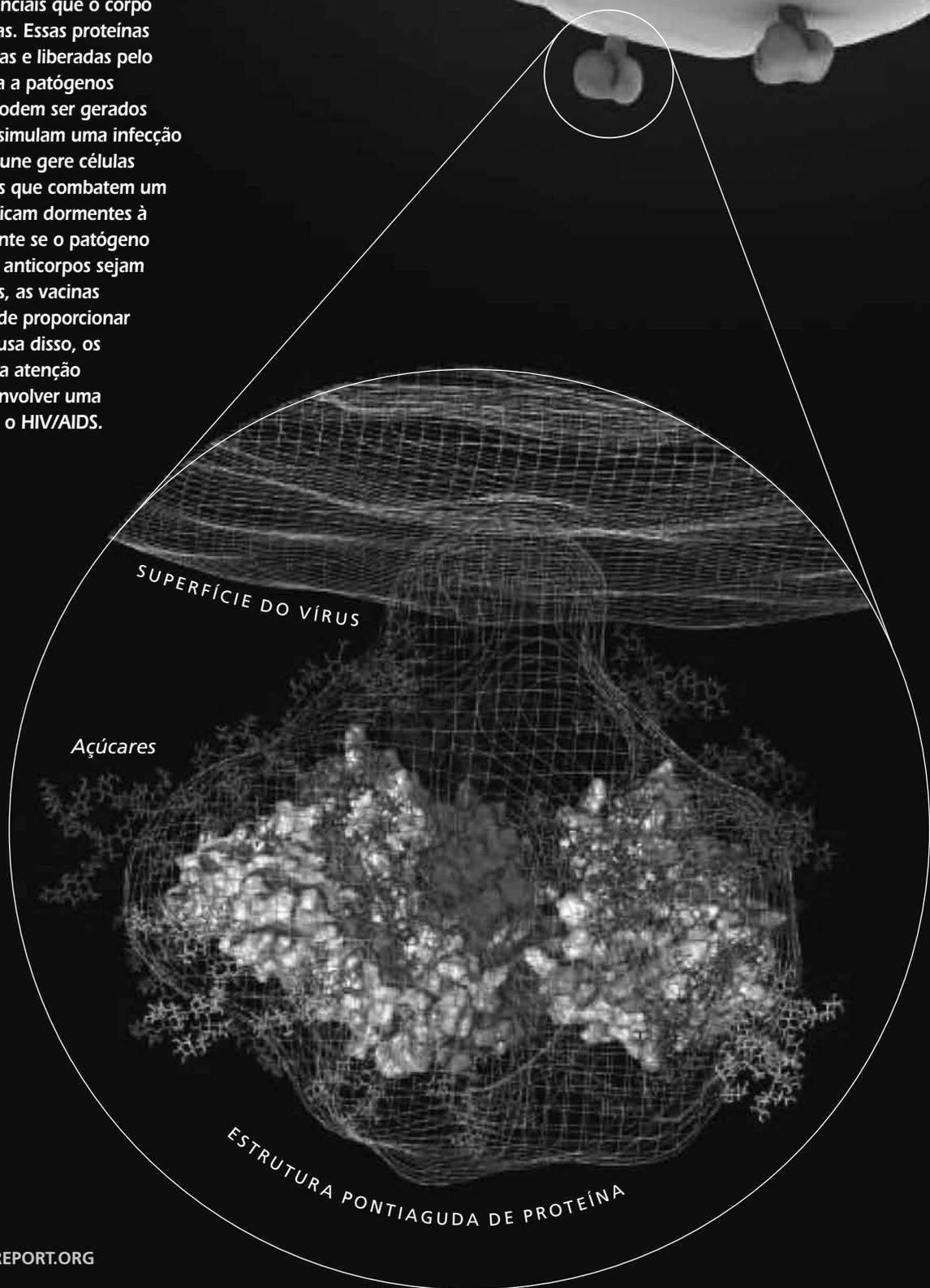
Anticorpos e a missão de desenvolver uma vacina contra o HIV

Anticorpos são uma das armas essenciais que o corpo usa para se defender contra doenças. Essas proteínas que combatem infecções são geradas e liberadas pelo sistema imune humano em resposta a patógenos invasores. Os anticorpos também podem ser gerados por meio da vacinação. As vacinas simulam uma infecção real, fazendo com que o sistema imune gere células que conseguem produzir anticorpos que combatem um patógeno específico. Estas células ficam dormentes à espera, prontas para agir rapidamente se o patógeno entrar no corpo. Acredita-se que os anticorpos sejam o motivo de a maioria, se não todas, as vacinas usadas hoje em dia serem capazes de proporcionar proteção contra as doenças. Por causa disso, os anticorpos recebem grande parte da atenção dos esforços de pesquisa para desenvolver uma vacina que ofereça proteção contra o HIV/AIDS.

AS ESTRUTURAS PONTIAGUDAS DO HIV

A superfície do HIV é pontilhada por estruturas pontiagudas compostas de proteínas. Os pesquisadores usam microscópios especiais e raios X que permitem que estudem a estrutura destas protuberâncias formadas por proteínas no HIV e criem imagens como esta. Estas estruturas protéicas pontiagudas são a única parte exposta do vírus, por isso são o alvo de anticorpos gerados contra o HIV. No entanto, estas "pontas" de proteínas do HIV são revestidas com moléculas de açúcar grandes, mostradas aqui em roxo, que agem como uma armadura, defendendo o vírus contra os anticorpos. As estruturas pontiagudas de proteína do HIV mudam constantemente de forma, o que ajuda o vírus a evitar os anticorpos.

PARTÍCULA DE HIV



SUPERFÍCIE DO VÍRUS

Açúcares

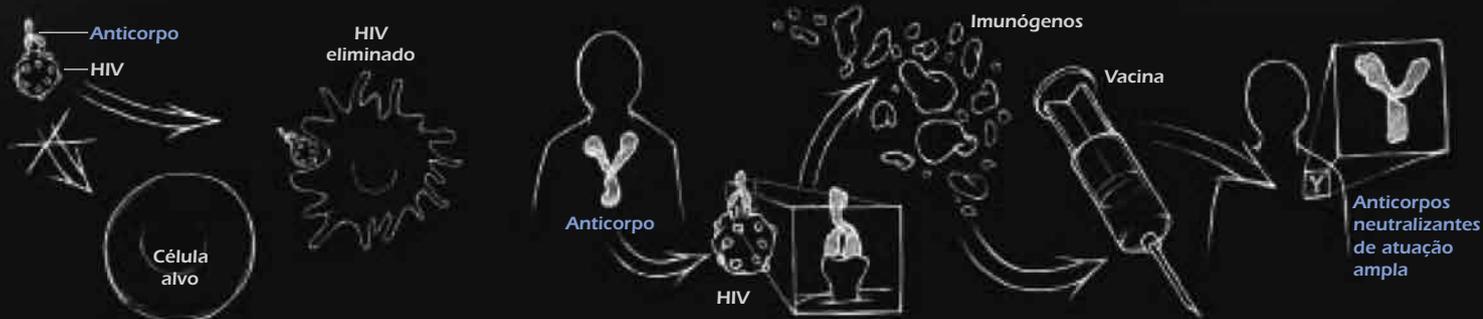
ESTRUTURA PONTIAGUDA DE PROTEÍNA

ANTICORPOS

Os sistemas imunes das pessoas infectadas pelo HIV geram anticorpos contra o vírus. Os pesquisadores podem isolar estes anticorpos do sangue e estudá-los para obter indicações sobre os tipos de anticorpos uma vacina contra o HIV precisa gerar, antes da exposição ao HIV, para conseguir bloquear o vírus. Os anticorpos podem trabalhar de diversas maneiras, algumas delas descritas abaixo.



COMO A NEUTRALIZAÇÃO FUNCIONA



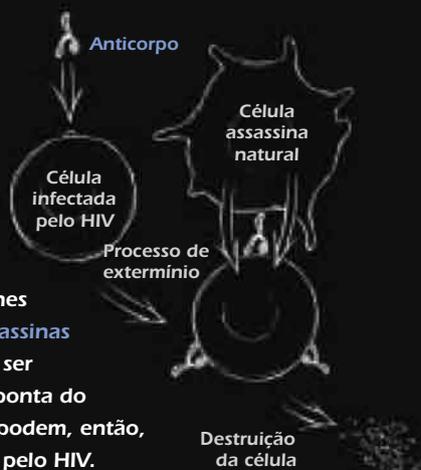
1 O HIV, como qualquer vírus, precisa penetrar nas células para causar uma infecção. Os anticorpos que unem suas extremidades às estruturas pontiagudas de proteína do HIV conseguem impedir que o HIV entre nas células alvo. Tais anticorpos são chamados de **anticorpos neutralizantes** porque inibem ou neutralizam o vírus. Depois de o HIV ser marcado por anticorpos neutralizantes, células imunes especializadas destroem o vírus, eliminando-o do corpo.

2 O HIV é um dos vírus mais variáveis já descoberto, o que representa um enorme desafio para o desenvolvimento de vacinas. Para combater a variabilidade do HIV, os pesquisadores estão tentando conceber vacinas candidatas que possam incluir anticorpos que neutralizam muitas cepas de HIV, chamados **anticorpos amplamente neutralizantes**. Recentemente, diversos novos anticorpos amplamente neutralizantes foram isolados de voluntários infectados pelo HIV. Agora,

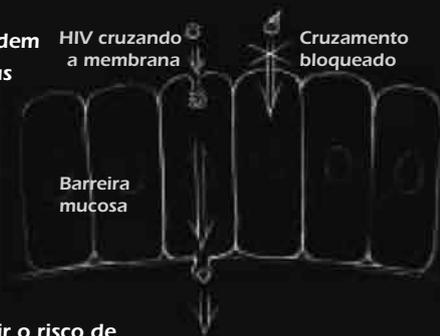
os cientistas estão trabalhando no sentido inverso para elaborar uma vacina candidata contra o HIV baseada nestes anticorpos. Primeiro, eles estudam o local no HIV onde o anticorpo se liga. Depois, concebem um **imunógeno**, o componente da vacina que estimula o sistema imune e que tem uma estrutura semelhante à parte do HIV onde o anticorpo se liga. Então, estes imunógenos são testados para verificar se geram anticorpos amplamente neutralizantes nas pessoas vacinadas.

OUTRAS FUNÇÕES DOS ANTICORPOS

1 Os anticorpos também podem inibir o HIV facilitando a destruição das células infectadas pelo vírus. Quando as extremidades de um anticorpo se ligam a uma célula infectada pelo HIV, as células imunes chamadas de **células assassinas naturais** podem, então, ser recrutadas e se ligam à ponta do anticorpo. Estas células podem, então, matar a célula infectada pelo HIV.



2 Os anticorpos também podem inibir a capacidade do vírus de cruzar as **superfícies mucosas**, a primeira linha de defesa do corpo contra a transmissão sexual do HIV. Recentemente, uma combinação de vacinas candidatas demonstrou ter capacidade para reduzir o risco de infecção pelo HIV em 31%. Os anticorpos induzidos por esta combinação não puderam neutralizar o HIV, mas podem ter funcionado de uma dessas outras maneiras.



ILUSTRAÇÕES: JENNY WANG, JARED TRAVNICEK

IMAGEM DA ESTRUTURA PONTIAGUDA DO HIV CORTESIA DE CHRISTINA CORBACI, INSTITUTO DE PESQUISA SCRIPPS, E BILL SCHIEF, UNIVERSIDADE DE WASHINGTON

CANDIDATA A VACINA FIT-06 APRESENTA “RESULTADOS ALENTADORES” CONTRA HIV/AIDS

- UTILIZA FRAGMENTOS DO DNA VIRAL PARA ESTIMULAR RESPOSTA IMUNOLÓGICA
- PODERIA ADIAR O INÍCIO DE USO DA MEDICAÇÃO E PROGRESSÃO PARA A AIDS

Fidel Méndez (enviado)

Viena, Áustria, 22 de julho de 2010.

Uma vacina terapêutica para o HIV visa adiar o uso de medicamentos ou a progressão para a AIDS entre os pacientes diagnosticados com o vírus HIV.

Recentemente, a Fit Biotech, uma empresa biotecnológica europeia, em conjunto com a Agência Nacional de Pesquisa em AIDS e Hepatites Virais francesa, a Rede HVTN dos EUA e o Imperial College de Londres, obteve “resultados alentadores” com a candidata FIT-06, que utiliza fragmentos do DNA viral posteriormente introduzidos no organismo de uma pessoa que vive com HIV, para estimular uma resposta imunológica de longo prazo.

Num estudo clínico de Fase II com 60 voluntários HIV-positivos da Clínica da Universidade de Witwatersand em Soweto, Johannesburgo (África do Sul), a médica Eftyhia Vardas e sua equipe conseguiram que a FIT-06 suprimisse o vírus e elevasse os linfócitos CD4 e CD8 –principais

células de defesa do organismo– destes pacientes, que ainda não foram tratados com antirretrovirais durante mais de dois anos.

FIT-06 foi aplicada em dois grupos: o primeiro recebeu doses intradérmicas e o outro, por via intramuscular. Este segundo grupo mostrou melhor reação: sua carga viral –número de cópias virais– diminuiu significativamente e seus CD4 e CD8 aumentaram em até 72 por mililitro de sangue.

A maioria dos projetos de pesquisa em vacinas contra o HIV/AIDS tratam de imunizar populações em

risco de infecção e são conhecidas como vacinas preventivas.

As vacinas terapêuticas estão desenhadas para as pessoas com infecção e seu objetivo é o de mantê-las sadias por longos períodos e atrasar o uso de medicamentos e a progressão para a AIDS. Outras –também terapêuticas– procuram complementar a terapia antirretroviral e estimular a imunidade contra o HIV.

O professor Giuseppe Pantaleo, da Universidade de Lausanne (Suíça), membro do grupo de cientistas que participam neste desenvolvimento, deixou clara a importância da FIT-06: “Esta é a primeira vez que se demonstra que a imunoterapia pode interferir na replicação do HIV quando os pacientes ainda não começam tratamentos com antirretrovirais. E quando analisarmos sua resposta imunológica em detalhe, teremos informação muito valiosa para saber por onde prosseguir para melhorar a eficácia da vacina”. ■

FIT-06 foi aplicada em dois grupos: o primeiro recebeu doses intradérmicas e o outro, por via intramuscular. Este segundo grupo mostrou melhor reação: sua carga viral diminuiu significativamente e seus CD4 e CD8 aumentaram em até 72/ml de sangue

REDE ASIÁTICA POR UMA VACINA DE AIDS (AVAN)

(AAeF) Num artigo publicado em 21 de setembro em PLoS Medicine por Kent et al, anuncia-se a formação de uma Rede Asiática por uma Vacina de AIDS

Resumo:

- A pandemia de HIV/AIDS continua se expandindo e há uma necessidade urgente de uma vacina para AIDS.
- As alianças regionais e as colaborações internacionais podem acelerar o desenvolvimento e avaliação de candidatas a vacina para AIDS da próxima geração.
- É muito clara a importância da coordenação e harmonização de esforços entre as alianças regionais.
- Recentemente formamos a Rede Asiática por uma Vacina de AIDS (AVAN) para auxiliar no desenvolvimento de uma estratégia regional para uma vacina de AIDS que acelere a pesquisa e desenvolvimento de uma vacina de AIDS através de advocacy junto aos governos, melhoras de coordenação e harmonização da pesquisa; desenvolvimento de capacidade para ensaios clínicos e manufatura; apoio às estruturas de análise ética e regulatória; assegurar a participação comunitária.

Perspectiva e Missão de AVAN

Perspectiva

- Desenvolver uma vacina segura e efetiva para AIDS e assegurar seu acesso como parte de uma estratégia de saúde pública abrangente para o controle de novas infecções pelo HIV na região Asiática.

Objetivos

- Acelerar o desenvolvimento de uma vacina para AIDS através da expansão da capacidade de todos os aspectos de pesquisa e desenvolvimento de vacinas.
- Construir centros regionais de recursos e plataformas colaborativas para promover estratégias inovadoras de pesquisa para vacinas de AIDS. Ampliar o conjunto de candidatas a vacina para AIDS adequadas para uso nas populações asiáticas.
- Fortalecer capacidade e harmonizar estruturas regulatórias e de análise ética para a condução de ensaios clínicos que respeitem padrões reconhecidos internacionalmente.

- Envolver ativamente parceiros nas comunidades em todos os estágios do desenvolvimento, ensaios clínicos e futuro uso de uma vacina para AIDS.
- Promover e partilhar capacidades de manufatura e produção na região, respeitando as Boas Práticas de Manufatura, tanto para ensaios clínicos como para a alta demanda potencial de uma vacina para AIDS na Ásia.
- Desenvolver parcerias com os governos e o setor privado para comprometê-los e fornecer apoio político e financeiro para todas as fases de pesquisa e desenvolvimento de uma vacina para AIDS, incluindo o licenciamento e acesso futuros.
- Facilitar a colaboração entre cientistas e indústria asiáticos com o resto do mundo.
- Alinhar-se com os valores e objetivos estratégicos da Global HIV Vaccine Enterprise.

Kent SJ, Cooper DA, Chhi Vun M, Shao Y, Zhang L, et al. (2010) AIDS Vaccine for Asia Network (AVAN): Expanding the Regional Role in Developing HIV Vaccines. PLoS Med 7(9): e1000331. doi:10.1371/journal.pmed.1000331 ■

Ensaio de Vacinas Preventivas para HIV/AIDS em andamento (AVAC, Setembro de 2010)						
Protocolo	Início	Patrocínio, Financiador, Desenvolvimento	Locais do Ensaio	Número de Participantes	Vacina	Subtipo
Fase II						
HVTN 205	Jan-09	GeoVax, HVTN	EUA, Peru	225	Primária: vacina de DNA com gag, pol, env, rat, ver, vpu , Reforço: Vacina de vetor MVA com gag, pol, env	B
HVTN 505	Jul-09	NIAID, HVTN	EUA	1.350	VRC-HIVDNA016-00-VP; VRC-HIVADV014-00-VP Primária: VRC-HIVDNA016-00-VP	B; A, B, C
Fase I/III						
HVTN 078	Out-09	NIAID, EuroVacc, HVTN	Suiça	80	NYVAC-B; VRC-HIVADV038-00-VP	
NCHECR-AE1	Jul-07	NCHECR, Univ. de Nova Gales do Sul (Austrália), Cruz Vermelha Tailandesa	Tailândia	8	Primária mais reforço	A, E
HIVS 03	Dez-07	MUCHS, Inst. Karolinska, SMI, Vecura, MHRP	Tanzânia	60	Primária mais reforço	A, B, C A, E
Fase I						
HVTN 082	Jan-10	NIAID, HVTN	EUA		VRC-HIVDNA016-00-VP; VRC-HIVADV014-00-VP	
PedVacc001 & PedVacc002	Nov-09	Conselho de Pesquisa Médica (CPM)	Quênia	48	MVA.HIVA	
B001	Mar-09	IAVI, Univ. de Rochester	EUA	42	Vetor Adenovírus sorotipo 35.	A
HIVS 05	Mar-09	Inst. Sueco para Controle de Doenças Infecciosas	Suécia	24	MVA-CMDR	
P001	Mar-09	IAVI, COM da Índia, Centro de Pesquisa em TB de Chennai, Inst. Nacional De Pesquisa em AIDS da Índia	Índia	32	Primária: ADVAX (vacina de DNA com env, gag, pol, nef e tat) Reforço: TBC-M4 (vetor MVA com env, gag, RT, rev, tat e nef)	C
Vacina Tiantian vaccinia HIV	Mar-09	Centro para Prevenção e Controle de Doenças da China, Inst. Nacional de Vacinas e Soros, Colégio da União Médica Chinesa	China	80	HIV-1 CN54 genes gag, pol e env com vetores DNA e rTV	
A d 5 H V R 4 8 ENVA 01	Fev-09	NIAID, Hospital Brigham e de Mulheres	EUA	48	Vacina de Adenovírus recombinante	A
HVTN 073	Dez-08	HVTN, SAAVI, Hospital Brigham e de Mulheres, Saúde Comunitária Ferway, Pesquisa Clínica de Boston, Crossroads, Hospital Chris Hani Baragwanath	EUA, África do Sul	48	Primária: SAAVI DNA-C2 Reforço: SAAVI MVA-C; vacina de plasmídeo de DNA com gag, RT, tat, nef, env	C

Ensaio de Vacinas Preventivas para HIV/AIDS em andamento (AVAC, Setembro de 2010)						
Protocolo	Início	Patrocínio, Financiador, Desenvolvimento	Locais do Ensaio	Número de Participantes	Vacina	Subtipo
Fase III						
VRC 015 (08-1-0171)	Jun-08	NIAID, VRC, Centro Clínico dos NIH	EUA	40	Vacina de vetor Adenovírus Vector recombinante; multisubtipos, VRCHIVADV014-00-VP	B A, B, C
Ad26.ENVA.01	Abr-08	NIAID, IPCAVD, Hospital Brigham e de mulheres, Centro Médico Beth Israel, Crucell	EUA	48	Vacina de adenovírus sorotipo 26 Recombinante (rAd26)	A
VRC012	Mai-07	NIAID, VRC	EUA	35	Vacina com vetor adenovírus VRC-HIVADV027-00VP: escalamento de dose E primário mais reforço com outra vacina de vetor adenovírus, VRC-HIVADV038-00-VP	A
HVTN 077	Jan-07	NIAID, HVTN, Alabama Vaccine, Vacina e Prevenção San Francisco, Centro de Vacinas Emory (NY), Hemocentros de NY, HVTN Universidade de Rochester	EUA	192	Vacinas de adenovírus subtipo 25 (rAd25) e subtipo 5 (rAd 5) recombinantes como esquema primário mais reforço ou como reforços de vacina de DNA recombinante	A
HPTN 027	Out-06	HVTN, Grupo de Ensaio Clínicos Maternos, Pediátricos e Adolescentes em AIDS (EUA), Universidade Makerere, Universidade Johns Hopkins, Hospital Mulago, Sanofi-Pasteur	Uganda	50	Vetor viral Canarypox com env e gag-pol	B, E
H V R F - 3 8 0 - 1 3 1 0 0 4	Mar-06	Instituto de Imunologia de Moscou, Agência Médica e Biológica Federal, Ministério de Educação e Ciência da Federação Russa	Rússia	15	VICHREPOL com adjuvante polyoxonium	B
RV 138; B011	Mar-06	Inst. de Pesquisa do Exército Walter Reed (EUA), HIV Militar dos EUA	EUA	36	ALVAC-HIV (VCP205, HIV-1 env(gag/pol) subcutânea, intradérmica, ou intramuscular da Sanofi Pasteur	
EnvDNA	Mai-05	Hospital St. Jude de Pesquisa em Crianças (EUA)	EUA	6	DNA do envoltório do HIV-1 recombinante, com env	A, B, C, D, E
RV 156A	Nov-04	NIAID, HVTN, VRC, MHRP, Univ. Makerere	Uganda	30	VRC-HIVADV014-00-VP sozinha ou como reforço de VRCHIVDNA009-00-VP	
Siglas						
ABL: Laboratórios Advanced BioScience ADARC: Centro de Pesquisa Aarão Diamond ANRS: Agência Nacional de Pesquisa em AIDS (França) DAIDS: Divisão de AIDS do NIH (EUA) HVTN: Rede de Ensaio de Vacina de HIV dos EUA IAVI: Iniciativa Internacional por uma Vacina de AIDS MoPH: Ministério de Saúde Pública MUCHS: Colégio de Ciências da Saúde da Universidade Muhimbili NCHECR: Centro Nacional de Pesquisa Clínica e Epidemiologia do HIV NIAID: Inst. Nac. de Alergia de Doenças Infecciosas dos EUA NIH: Institutos Nacionais de Saúde dos EUA SAAVI: Iniciativa Sul Africana por uma vacina de AIDS SGUL: São Jorge, Universidade de Londres SMI: Inst. Sueco para o Controle de Doenças Infecciosas UK WRC: Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido MHRP: Programa Militar de Pesquisa em HIV dos EUA VRC: Centro de Pesquisa em Vacinas dos EUA						

COMITÊ COMUNITÁRIO DE VACINAS

Na edição anterior deste Boletim, você leu uma carta que o Comitê Comunitário enviou ao Ministro da Saúde sobre a execução de R\$ 25 milhões para a pesquisa em vacinas anti-HIV. Este foi um compromisso do ministro Temporão durante o Seminário Internacional promovido em 2008. Até agora nada foi executado. Com a assinatura do convênio AIDS SUS e a falta de respostas, o Comitê decidiu se dirigir novamente ao ministro sobre o assunto. A carta foi enviada em outubro deste ano. Espere-se, novamente, uma resposta.

WORKSHOP DO GLICH

O Grupo Liberdade, Igualdade e Cidadania Homossexual (GLICH) de Feira de Santana (BA) realizou um Seminário de 26 a 28 de maio deste ano sobre Novas Tecnologias de Prevenção. Publicou um Resumo muito valioso. Veja em <http://glichfeira.blogspot.com/>.

BOLETIM VAX

O Boletim Vax é publicado pela IAVI (Iniciativa Internacional para uma Vacina da AIDS) em várias línguas entre elas o português. No Brasil ele é distribuído pelo GIV. Consulte o Vax nas páginas <http://www.iavi.org> ou em <http://www.giv.org.br>.

NOVAS DIRETRIZES DO DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS

O Ministério da Saúde publicou novas recomendações para profissionais de saúde sobre prevenção e tratamento da AIDS no Brasil, conhecidas como consenso terapêutico. O documento atualiza procedimentos indicando quando e como prescrever o uso de antirretrovirais em situações excepcionais como, por exemplo, quando a camisinha se rompe ou sai durante a relação e um dos parceiros não sabe se tem ou não o vírus da AIDS. O Suplemento III do consenso também traz orientações para casais que vivem ou convivem com HIV e desejam ter filhos, além de estratégias de cuidado pós-exposição sexual ao HIV em casos excepcionais. Foi publicado em 4 de outubro deste ano e noticiado por vários meios de comunicação. Leia e baixe a versão em pdf em <http://www.aids.gov.br>.

E como anda a implementação destas Diretrizes no seu município? Pergunte ao Programa Estadual de DST-AIDS e ao Programa Municipal de DST-AIDS.



COMITÊ NACIONAL DE VACINAS ANTI-HIV

Enviou carta dirigida ao Diretor do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, Dr. Dirceu Greco, solicitando o empenho do Ministério para incluir a pesquisa de vacinas anti-HIV nas prioridades das agências federais de fomento à pesquisa. Também colocou-se à disposição para subsidiar a implementação do Plano de Vacinas no novo governo.

BOLETIM VACINAS POSITIVAS

Em outubro deste ano foi editado o Número 3 do Boletim Vacinas PositHIVas, produzido pelo GTP+ de Recife. Há um artigo sobre Comitês Comunitários de Acompanhamento de Pesquisas no Brasil. Peça seu exemplar pelo e-mail gtp@gtp.org.br.

REVISTA PESQUISA FAPESP

No número 174 da revista, publicado em agosto deste ano, está o artigo "A terceira onda: Grupos do Brasil e do exterior iniciam nova fase de busca por uma vacina contra o HIV". É uma boa atualização sobre a pesquisa em vacinas anti-HIV. Consulte em <http://www.revista-pesquisa.fapesp.br/>.

INFORMAÇÕES BÁSICAS SOBRE A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO

(a partir de AVAC, junho 2010)

O que é PrEP?

A **profilaxia pré-exposição** (PrEP) é uma abordagem experimental que utiliza medicamentos antirretrovirais (ARV) para reduzir os riscos de infecção por HIV em pessoas HIV-negativas. Os medicamentos ARV são utilizados no tratamento de pessoas vivendo com HIV.

Nessa intervenção, pessoas HIV-negativas tomarão um único medicamento ou uma combinação de medicamentos diariamente, antes de ter relações sexuais, na expectativa de que elas reduzam os riscos de infecção se houver exposição ao HIV. Com efeito, havendo estes medicamentos no sangue, pode ser que o HIV não consiga estabelecer a infecção. Os ensaios de PrEP estão em curso em diversos países.

Atualmente, há dois medicamentos ARV sendo testadas em ensaios de segurança e eficácia de PrEP: fumarato de tenofovir disoproxil (TDF), comercializado como Viread®, e uma combinação de TDF e emtricitabina (FTC), comercializada como Truvada®. Os cientistas se concentram nestes medicamentos porque eles são administrados uma vez ao dia, possuem taxas relativamente baixas de efeitos colaterais e porque há dados significativos sobre os seus perfis de segurança e resistência a longo prazo em pessoas HIV-positivas. Os ensaios atuais de grande escala estão testando PrEP com dose única por dia. Existe um corpo crescente de pesquisas em

torno do conceito de PrEP intermitente (para obter mais informações, visite www.avac.org/prep).

Por que estamos examinando a PrEP na prevenção contra o HIV?

O princípio da PrEP se baseia no conceito de que os medicamentos podem ser utilizados por pessoas saudáveis para prevenir a infecção por algumas doenças. Este conceito é conhecido como profilaxia. Embora a profilaxia funcione em outras doenças, como a malária, é importante lembrar que a PrEP não é uma estratégia comprovada no caso do HIV.

O princípio da PrEP se baseia no conceito de que os medicamentos podem ser utilizados por pessoas saudáveis para prevenir a infecção por algumas doenças

A base científica para testar a PrEP em seres humanos se origina em estudos laboratoriais e outros campos de prevenção contra o HIV. Estudos de estratégias de PrEP em macacos revelaram que a dosagem com medicamentos ARV antes da exposição reduz os riscos de infecção entre animais expostos a linhagens de SIV (um vírus semelhante ao HIV, que pode causar a doença em macacos). Também há dados relevantes referentes a seres humanos. Os medicamentos ARV são administrados a crianças HIV-negativas nascidas de mulheres HIV-positivas como parte de estratégias efetivas para

reduzir os riscos de transmissão vertical. Os medicamentos ARV tomados pelas crianças HIV-negativas poderão contribuir para reduzir os riscos de sua infecção pelo HIV.

Os medicamentos ARV também são utilizados para **profilaxia pós-exposição** (PEP). Na PEP, uma pessoa que tenha sido exposta ao HIV (por meio de uma agulha ou um ato sexual sem proteção, por exemplo) toma medicamentos ARV por várias semanas para reduzir os riscos de adquirir o HIV. Diferentemente da PrEP, na PEP as pessoas começam a tomar os medicamentos após acreditarem terem sido expostas ao vírus. Na maioria das estratégias de PrEP em fase de testes, solicitam-se às pessoas que tomem os medicamentos continuamente, independentemente de comportamentos específicos ou de uma possível exposição.

Na PEP, uma pessoa que tenha sido exposta ao HIV (por meio de uma agulha ou um ato sexual sem proteção, por exemplo) toma medicamentos ARV por várias semanas para reduzir os riscos de adquirir o HIV

Como saberemos se a PrEP funciona?

Todas as candidatas de prevenção biomédica contra o HIV passam por uma extensa série de avaliações, inicialmente em laboratório, em estudos

ENSAIOS DE SEGURANÇA/EFICÁCIA DE PREP ORAL E TÓPICA BASEADOS EM TENOFOVIR(2010)



em animais e, subsequentemente, em seres humanos. Os estudos em animais fornecem informações preliminares sobre a segurança e eficácia da candidata a vacina. Apenas as candidatas que aparentarem ser seguras em animais serão consideradas para testes em seres humanos. Os dados de eficácia em animais também poderão ser utilizados para decidir se a candidata será testada em seres humanos. Contudo, os estudos em animais não são capazes de fornecer uma resposta clara se uma estratégia reduzirá o risco de contaminação de seres humanos pelo HIV. Nos ensaios de PrEP, os cientistas controlam exatamente quando o medicamento é tomado e quando o animal é exposto ao vírus infeccioso.

Os ensaios que envolvem seres humanos fornecem informações sobre como a estratégia funciona em situações nas quais o uso do medicamento pode não ser 100% consistente e a sincronização da exposição potencial ao HIV frequentemente não é conhecida. Os medicamentos nos atuais ensaios de PrEP foram aprovados e têm sido utilizados com segurança e eficácia em pessoas HIV-positivas. Antes do início dos ensaios de eficácia de grande

escala, foram iniciados ou concluídos estudos de segurança menores envolvendo pessoas HIV-negativas. Até o presente, não se identificaram questões importantes de segurança. Os ensaios de eficácia de PrEP estão em andamento em diversos países.

Os ensaios que envolvem seres humanos fornecem informações sobre como a estratégia funciona em situações nas quais o uso do medicamento pode não ser 100% consistente e a sincronização da exposição potencial ao HIV frequentemente não é conhecida

A PrEP está sendo testada em ensaios de eficácia ou efetividade em grande escala. Existem motivos técnicos para denominar certos projetos de ensaios de eficácia, enquanto outros recebem a denominação ensaios de efetividade. Ambos os termos se referem a ensaios que examinam se uma candidata a vacina reduz os riscos de infecção pelo HIV. Por motivos de simplicidade, o termo eficácia será utilizado abaixo.

Os detalhes destes estudos de eficácia de grande escala variam, mas a concepção dos ensaios de eficácia de PrEP se assemelha à da maioria dos ensaios de prevenção contra o HIV. Estes ensaios incluem pessoas HIV-negativas saudáveis, mais frequentemente em comunidades nas quais os pesquisadores tiverem conduzido trabalhos preparatórios para aprender sobre os comportamentos de risco e as taxas de incidência. Todos os participantes recebem um conjunto básico de medidas de prevenção, que inclui tratamento de infecções sexualmente transmitidas, camisinhas e aconselhamento para adoção de mudanças de comportamento (infelizmente, não se oferece a troca de agulhas em todos os ensaios de eficácia que envolvem usuários de drogas injetáveis e este aspecto continua a receber a atenção de ativistas). Designam-se aleatoriamente alguns dos participantes para receber medicamentos de PrEP, enquanto os outros participantes recebem um placebo, uma pílula que não produz efeitos no organismo. Nenhum participante sabe se está recebendo os medicamentos de PrEP ou o placebo. Todos os participantes recebem aconselhamento

em cada visita do estudo, instando-os a não pressupor que serão protegidos pela PrEP e que seja possível saber se receberam a PrEP ou o placebo.

A concepção dos ensaios de eficácia de PrEP se assemelha à da maioria dos ensaios de prevenção contra o HIV

Durante o período do ensaio, alguns participantes se infectam, apesar de estarem recebendo aconselhamento e serviços de prevenção. Isso é coerente com o que se sabe sobre a epidemia de AIDS: mesmo com acesso a informações e serviços, nem todos podem se proteger o tempo todo. Ao fim do ensaio, os pesquisadores comparam as taxas de novas infecções entre os participantes que receberam os medicamentos de PrEP e entre os que receberam o placebo. Se houver um número significativamente menor de novas infecções no grupo da PrEP, ou seja, se a diferença for maior do que o que se pode atribuir ao acaso, isso sugerirá que a PrEP é benéfica.

Onde estão ocorrendo os ensaios de PrEP?

Os ensaios de PrEP estão ocorrendo na África do Sul, em Botsuana, Brasil, Equador, Estados Unidos, Malawi, Peru, Quênia, Tailândia, Tanzânia, Uganda e Zimbábue. Visite www.avac.org/globalmap para consultar um mapa dos ensaios de PrEP atuais.

Quem está envolvido em pesquisas de PrEP?

Assim como outras estratégias de prevenção contra o HIV, a PrEP está sendo testada em diferentes populações, incluindo homens gays e outros homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis, trabalhadores sexuais, além de

homens e mulheres heterossexuais na África subsaariana. Esses ensaios foram concebidos para responder como a PrEP poderá funcionar no contexto de diferentes vias de exposição. Existem quase 20.000 pessoas participando de ensaios de PrEP.

Quando se esperam obter resultados dos ensaios de PrEP?

Alguns dados de segurança foram provenientes de um ensaio de PrEP que incluiu mulheres nos Camarões, em Gana e na Nigéria. Esses dados indicam que uma dose única por dia de TDF é segura e bem tolerada por participantes ao longo de sua participação no estudo.

Houve bons dados de segurança de PrEP, resultantes de um ensaio de segurança ampliada entre homens

gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH). O ensaio, que ocorreu nos EUA, forneceu informações sobre a segurança de uma dose única por dia de TDF em HSH HIV-negativos. Todos os estudos de PrEP também coletam informações sobre a aderência dos voluntários ao medicamento. Nos casos em que os participantes se infectam, coletam-se dados adicionais, para que se compreenda melhor a resistência ao medicamento, se ela ocorrer.

É possível que no final de 2010/início de 2011 sejam disponibilizados dados de efetividade inicial de alguns ensaios sobre o sucesso da PrEP em reduzir o risco de infecções pelo HIV. Para consultar um cronograma detalhado dos ensaios de PrEP e os resultados esperados, visite www.avac.org/trials.

O estudo iPrEx, também conhecido como “Iniciativa PrEP” ou “Quimioprofilaxia para a Prevenção do HIV em Homens gays e bissexuais, travestis, mulheres transexuais e homens que fazem sexo com homens” é um estudo da segurança e eficácia do uso oral diário do Truvada (tenofovir mais emtricitabina) para a prevenção ao HIV. A

primeira inclusão no iPrEx foi em 10 de julho de 2007 e a última em 18 de dezembro de 2009. O Estudo tem 2.499 voluntários participando nos 11 centros onde acontece simultaneamente: África do Sul, Brasil Equador, Estados Unidos, Peru e Tailândia. Os Pesquisadores Principais do Brasil são B. Grinstein, E. Kallàs e M.Schechter. ■

Número de voluntários por Centro de Pesquisa	
Centro	Voluntários
Asociacion Civil Impacta Salud y Educacion (Impacta) – Lima, Peru	440
Investigaciones Medicas en Salud (INMENZA) – Lima, Peru	500
Asociacion Civil Selva Amazonica	460
Fundacion Ecuatoriana Equidad (EQUIDAD) – Guayaquil, Equador	300
Fenway Community Health (FENWAY) – Boston, EUA	87
San Francisco Department of Public Health (SFDPH) – São Francisco, EUA	140
Desmond Tutu HIV Foundation – Universidade da Cidade do Cabo – Cidade do Cabo, África do Sul	88
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Rio de Janeiro	200
Research Institute for Health Sciences – Universidade de Chiang Mai (RIHES) – Chiang Mai, Tailândia	114
Centro de Pesquisa Clínica – Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo	76
Projeto Praça Onze – Universidade Federal de Rio de Janeiro (Praça Onze) – Rio de Janeiro	94

RESULTADOS DO ESTUDO IPREX

Traduzido e condensado do artigo de Grant et al publicado no New England Journal Of Medicine (edição online de 23 de novembro de 2010)

Métodos

2499 homens ou mulheres transgênero sem HIV foram randomizados por metades para receber uma combinação de dois antirretrovirais (emtricitabina mais tenofovir) (FTC-TDF), ou placebo uma vez por dia. Todos os voluntários receberam testagem para o HIV, aconselhamento para redução de riscos, preservativos e tratamento de DSTs.

Resultados

Os sujeitos foram acompanhados por 3324 pessoas-ano (media-

na: 1,2 anos; máximo: 2,8 anos). Destes, 10 estavam infectados no recrutamento e 100 infectaram-se durante o acompanhamento: 36 no grupo de FTC-TDF e 64 no grupo de placebo), indicando uma redução de 44% na incidência do HIV (Int. de Confiança de 95%, 15 a 63; $p = 0.005$). No grupo de FTC-TDF, a combinação foi detectada em 22 de 43 soronegativos (51%) e em 3 de 34 infectados (9%) ($p < 0.001$). A náusea foi mais freqüente nas

primeiras 4 semanas no grupo de FTC-TDF do que no grupo de placebo ($p < 0.001$). Os dois grupos tiveram as mesmas taxas de eventos adversos graves ($p = 0.57$).

Conclusões

O FTC-TDF oral protegeu contra a aquisição do HIV. Níveis detectáveis dos medicamentos no sangue tiveram forte correlação com o efeito profilático.

Mais informações: (11) 2778-3040, (11) 3717-2432, (021) 2273-9073

USO PROFILÁTICO DE ANTIRRETROVIRAL DIMINUI INFECÇÃO POR HIV

O estudo iPrEX estimou que a incidência de infecção por HIV foi 43,8% menor no grupo que recebeu os antirretrovirais. O resultado, considerou todos os voluntários recrutados para o estudo, independentemente de eles terem ou não tomado os comprimidos como indicado.

A proteção foi subindo à medida que a análise seleciona aqueles com maior grau de adesão. Comparando apenas os voluntários que relataram ter tomado os comprimidos em pelo menos metade dos dias, o risco de infecção já foi 50,2% inferior.

Entre os que relataram ter tomado o medicamento em no mínimo 90% dos dias, chegou a 72,8%.

A pesquisa também testou a segurança do uso do Truvada em pessoas saudáveis. Nas primeiras quatro semanas, o grupo que recebeu o medicamento teve maior incidência de náuseas do que o grupo que recebeu placebo. Em nenhum caso, porém, as náuseas foram fortes a ponto de levar à interrupção do tratamento.

Cinco (0,4%) dos voluntários que receberam a combinação de antirretrovirais também tiveram

elevação dos níveis de creatinina, sinal de danos aos rins. Após a suspensão do uso do medicamento, porém, o quadro voltou ao normal.

Ainda de acordo com a pesquisa, a frequência de outros efeitos colaterais foi a mesma nos dois grupos.

Os pesquisadores ressaltaram, porém, que as pessoas não devem tomar o medicamento por conta própria e nem abrir mão do uso de preservativos, considerada a medida mais eficaz disponível hoje para a prevenção da AIDS. ■

PREP ORAL PARA HIV: OUTRA FLECHA NA ALJAVA?

Nelson Michael

Traduzido e condensado do Editorial do *New England Journal of Medicine* (21/11/2010)

O pesquisador afirma que, como no grupo de FTC-TDF a droga foi detectada em 51% dos voluntários que permaneceram livres de infecção mas só em 9% dos que se infectaram, a exposição ao FTC-TDF esteve associada com uma redução da aquisição do HIV. Isto apóia a plausibilidade biológica do resultado primário.

Os resultados revelam desafios reais. Primeiro, a associação entre a adesão informada pelos voluntários e a detecção farmacológica do medicamento do estudo foi muito pobre, o que salienta a necessidade de termos melhores ferramentas para medir a adesão. Segundo, apesar de que a insuficiência renal foi observada num pequeno número de pessoas e foi revertida depois da descontinuação dos medicamentos, o achado levanta preocupações de segurança e monitoramento sobre os possíveis efeitos tóxicos cumulativos associados com a exposição em larga escala de pessoas ao FTC-TDF por um período prolongado. O perfil de efeitos adversos do FTC-TDF provavelmente foi diluído pela adesão verificada, e provavelmente seriam mais substanciais se a adesão fosse bem elevada. Terceiro, e mais preocupante, a resistência viral ao FTC foi documentada nos dois sujeitos que tinham infecção aguda no recrutamento. A resistência secundária ao FTC desenvolveu-se num dos indivíduos depois de exposto aos

medicamentos e o segundo sujeito tinha resistência indeterminada no início, mas mostrou resistência ao FTC 4 semanas depois. Isto levanta preocupações sérias sobre o uso da FTC-TDF oral em HSH que estão em maior risco de aquisição do HIV e assim têm risco aumentado de infecção pelo HIV aguda. Também, pessoas com outras infecções virais crônicas, como a Hepatite B, podem ter exposição antirretroviral intermitente, o que pode levar ao surgimento de resistência ou ressurgimento do VHB após a suspensão da profilaxia com FTC-TDF. Esperamos os resultados do acompanhamento de pacientes com infecção pelo VHB.

Os resultados do estudo iPrEX representam um avanço significativo na pesquisa da prevenção do HIV. Eles fornecem prova de conceito para o uso de uma combinação de antirretrovirais – amplamente usados no tratamento da infecção crônica pelo HIV – visando a redução do risco de aquisição do HIV em HSH. A redução total da incidência do HIV foi inferior a 50%. Apesar de que uma adesão superior aumentaria o grau de proteção (junto com o risco de efeitos adversos), qual é a chance de que esta adesão seria alcançada num programa de implementação sem o intenso reforço do aconselhamento para adesão, próprio do contexto de ensaio clínico? Como mitigar o

cansaço pelo uso de medicamentos por vários anos para uma dose diária? Quais são os problemas de segurança a longo prazo para pessoas sadias, ou para as que têm diabetes ou hipertensão além de outras doenças? O que significariam os resultados do iPrEX para outras populações com menor risco de infecção pelo HIV? Os riscos do FTC-TDF diário incluem o desenvolvimento de resistência antirretroviral secundária em pessoas tratadas com infecção aguda não diagnosticada e um grau baixo mas mensurável de toxicidade renal. A adesão ao esquema diário foi baixa, não durável e difícil de avaliar sem testagem farmacológica. Assim a implementação potencial da PrEP com FTC-TDF será provavelmente considerada para HSH e que têm um risco muito alto para a infecção pelo HIV. Nestes homens, os benefícios da PrEP seriam maximizados e os custos da testagem para a infecção aguda pelo HIV, monitoramento da função renal e adesão são mais justificadas.

Por estas considerações, a implementação da profilaxia com FTC-TDF será especialmente difícil em países com poucos recursos de saúde. Haverá mais dados sobre a PrEP em HSH e outros grupos vulneráveis de ensaios que estão em curso. Em conjunto com os dados do estudo iPrEX, estes dados podem colocar mais uma flecha na aljava da prevenção para o HIV. ■

ENSAIOS DE PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (JUNHO 2010)

Estudo, Fase	Locais	Patrocinador	População (modo de exposição)	Intervenção (ções)	Status/ Resultados esperados
<i>Ensaio Estendido de Segurança dos EUA (CDC 4323) Fase II</i> , segurança e eficácia	EUA	CDC-EUA	400 gays e outros HSH (peniano/retal)	TDF oral diário	Completado / 3T 2010
<i>Estudo Bangkok Tenofovir (CDC 4370) Fase II/III</i> , segurança e eficácia	Taiilândia	CDC-EUA	2.400 usuários de drogas injetáveis (parenteral)	TDF oral diário	Recrutando / 4T 2011
<i>iPrEx Fase III</i> , segurança e eficácia	Brasil, Equador, Peru, África do Sul, Tailândia, EUA	NIH, BMGF	2.499 homens gays e outros HSH (peniano/retal)	TDF/FTC oral diário	Recrutamento completo / 1T 2011
<i>TDF2 (CDC 4940) Fase II</i> , segurança e adesão	Botswana	CDC-EUA	1.200 mulheres e homens heterossexuais (peniano e vaginal)	TDF/FTC oral diário; Trocado a partir do TDF em 1T 2007	Recrutamento completo/ 4T 2010
<i>Partners PREP Fase III</i> , segurança e eficácia	Quênia, Uganda	BMGF	4.700 casais heterossexuais sorodiferentes (peniano e vaginal)	TDF oral diário; TDF/FTC oral diário	Recrutando / 2012
<i>FEM-PRÉP Fase III</i> , segurança e efetividade	Quênia, Malauí, África do Sul, Tanzânia	FHI, USAID, BMGF	3.900 mulheres heterossexuais (vaginal)	TDF/FTC oral diário	Recrutando / 2013
<i>VOICE (MTN 003) Fase IIb</i> , segurança e efetividade	Malauí, África do Sul, Uganda, Zimbábue	MTN, NIH	5.000 mulheres heterossexuais (vaginal)	TDF oral diário; TDF/FTC oral diário; gel de TDF tópico diário	Recrutando / 2013
<i>IAVI E001 & E002 Fase I/II</i> , segurança, aceitabilidade, adesão	Quênia, Uganda	IAVI	150 casais sorodiferentes e homens e mulheres (vaginal e peniano/retal)	TDF/FTC oral diário; TDF/FTC oral intermitente (duas vezes por semana+ dose para relação sexual)	Recrutamento completo / 4T 2010
<i>PRÉP em JHSH (ATN 082) Fase II</i> , segurança, aceitabilidade, factibilidade	EUA	ATN, NICHD	99 HSH jovens (JHSH) (peniano/retal)	TDF/FTC oral diário	Recrutando / 2011
<i>PRÉP Using TMC278LA Fase I/II</i> , segurança e farmacocinética	Reino Unido	St. Stephens AIDS Trust	100 homens e mulheres (vaginal e peniano/retal)	TMC278LA injeção intramuscular	Recrutando / 2011

ATN – Adolescent Trial Network; BMGF – Bill & Melinda Gates Foundation; CDC – US Centers for Disease Control and Prevention; FHI – Family Health International; FTC – emtricitabine; IAVI – International AIDS Vaccine Initiative; MTN – Microbicide Trials Network; NICHD – National Institute of Child Health and Human Development; NIH – US National Institutes of Health; TI - 4 – trimestre; TDF – tenofovir disoproxil fumarate; USAID – United States Agency for International Development

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO GEL DE TENOFOVIR, UM MICROBICIDA ANTIRRETROVIRAL PARA A PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM MULHERES

Quarraisha Abdool Karim, et al.

Traduzido e adaptado de ScienceExpress (www.sciencexpress.org/19July2010/Page2/10.1126/science.1193748)

Introdução: O ensaio CAPRISA 004 avaliou a efetividade e a segurança de uma formulação como gel vaginal a 1% do tenofovir, um inibidor da transcriptase reversa para a prevenção da aquisição do HIV em mulheres. Foi realizado um ensaio duplo cego, randomizado, de Fase IIb controlado comparando o gel de tenofovir (n= 445) com gel de placebo (n = 444) em mulheres de 18 a 40 anos, sexualmente ativas, HIV negativas, de áreas rurais e urbanas de KwaZulu-Natal, África do Sul. O ensaio iniciou em maio de 2007 e terminou em março de 2010.

Método: Solicitou-se às voluntárias que inserissem uma dose de gel até 12 horas antes da relação sexual e uma segunda dose de gel assim que possível nas 12 horas seguintes. Pela falta de dados de segurança em seres humanos com mais de duas doses de gel por dia, também solicitou-se que não usassem mais de duas doses de gel num período de 24 horas. Esta estratégia de dosagem denomina-se “BAT24”.

A cada visita mensal de acompanhamento foram avaliadas a sorologia para HIV, segurança, comportamento e uso de gel e preservativo por 30 meses.

Resultados: A incidência do HIV no grupo que usava gel de tenofovir foi de 5.6 por 100 mulheres-ano, (38/680.6 mulheres-ano), comparada com 9.1 por 100 mulheres-ano (60/660.7 mulheres-ano) no grupo que usou gel de placebo (quociente das taxas de incidência = 0.61; P = 0.017) (ver Tabela 1). A efetividade foi de 39 (IC 95%: (6;60)). Em voluntárias com alta adesão ao gel (superior a > 80%), a incidência do HIV foi 54% inferior (IC 95%: (4;80), P = 0.025) no grupo de gel de tenofovir. Em mulheres de adesão intermediária ao gel (entre 50 a 80%) e de adesão baixa (menor do que 50%) as reduções das

incidências de HIV foram de 38% e 28% respectivamente.

O gel de tenofovir reduziu a aquisição do HIV em 39% no total, e em 54% em mulheres com alta adesão ao gel.

Não houve aumento das taxas gerais de eventos adversos. Não houve mudanças de carga viral nem resistência ao tenofovir nas mulheres que soroconverteram.

O gel de tenofovir poderia preencher uma brecha importante na prevenção do HIV, especialmente em mulheres incapazes de negociar com sucesso a monogamia mútua ou o uso de preservativos.

Resultados de prevenção para o vírus do Herpes Simples tipo 2:

Foi obtida uma eficácia de 51% com IC95% dado por (22;70).

Tabela 1. Incidências por grupo

	Tenofovir	Placebo
Número de infecções	38	60
Mulheres-ano (mulheres)	680,6 (445)	660,7 (444)
Incidência do HIV (por 100 mulheres-ano)	5,6	9,1

Tabela 2. Efetividade ao longo do tempo

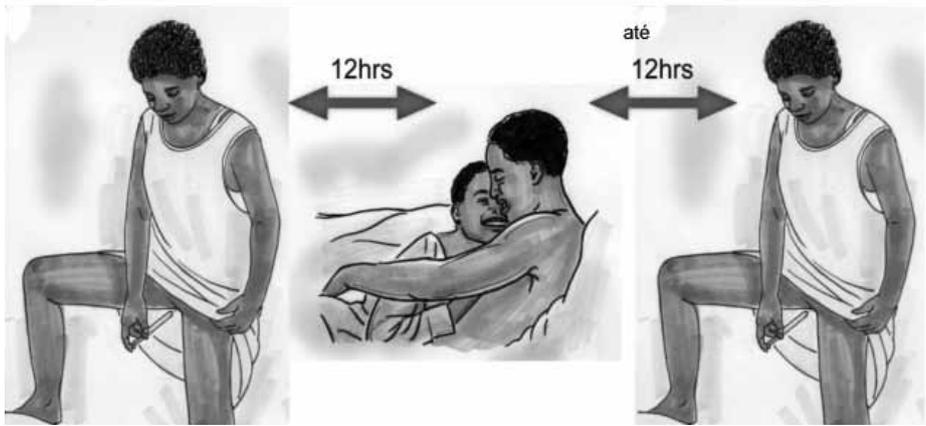
Meses de acompanhamento	6	12	18	24	30
Taxas de incidência (Tenofovir vs Placebo)	6,0 vs 11,2	5,2 vs 10,5	5,3 vs 10,2	5,6 vs 9,4	5,6 vs 9,1
Efetividade (valor de p)	47% (0,069)	50% (0,007)	47% (0,004)	40% (0,013)	39% (0,017)

Observação:

O ensaio CAPRISA 004 foi patrocinado pelo Centro para o Programa de Pesquisa em AIDS da África do Sul (CAPRISA), USAID, FHI (Family Health International) e LIFElab, um centro de biotecnologia do Departamento Sulafricano de Ciência e Tecnologia.

Mediante acordo com as empresas Gilead Sciences e CONRAD, LIFElab adquiriu uma licença voluntária não exclusiva livre de royalties para distribuição a preço de custo do gel de tenofovir na África.

ESQUEMA DE GEL DE TENOFOVIR CAPRISA 004



Intervalo de confiança

Em estatística, em vez de estimar um parâmetro por um único valor, estima-se um parâmetro dando um intervalo de valores prováveis desse parâmetro, chamado de intervalo de confiança (IC). (ver artigo Introdução aos Resultados do Ensaio de vacinas RV144 desenvolvido na Tailândia no Boletim 22)

A efetividade obtida na amostra de voluntárias (889 mulheres) estudada é de 39%. Qual é a relação deste valor com o valor que corresponde à totalidade da população? A resposta é dada pelo inter-



valo de confiança de 95%. Neste caso, a análise determinou um intervalo de – confiança de 95%, de 6% a 60%. Assim, escrevemos (IC 95%: (6;60)). O que significa isto? Significa que a eficácia deste

gel microbicida na totalidade da população de mulheres está entre 6% e 60% com uma probabilidade (ou *confiança*) de 95%. Como se vê, neste caso o intervalo de confiança é muito amplo. ■

MULHER GASTA MAIS DE DOIS SALÁRIOS MÍNIMOS COM VACINA CONTRA O HPV

R7, 25/07/2010

 Brasil é um dos líderes mundiais em incidência de HPV, onde mais de 685 mil pessoas vivem com o vírus. A doença sexualmente transmissível, causada por relação sexual desprotegida ou contato genital, é a quarta mais comum no país, com números acima dos casos de AIDS, que acomete 630 mil brasileiros, de acordo com o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde.

Segundo os médicos consultados pelo R7, a forma mais eficaz de prevenção contra a doença, além do uso da camisinha, é a vacina contra o HPV, disponível no país somente em clínicas privadas. Cada dose custa de R\$ 240 a R\$ 380, dependendo de sua composição.

Como são necessárias três doses para que o organismo fique protegido contra os tipos mais perigosos do vírus HPV (existem mais de cem), a imunização não sai por menos de R\$ 1.000, ou mais de dois salários mínimos.

A vacinação contra o HPV é indicada para mulheres de 9 a 26 anos, com o intuito de prevenir o contágio antes do começo da atividade sexual e durante seu ápice. No Brasil, a maioria das infecções ocorre entre 15 e 25 anos da idade.

Vacina previne contra câncer de colo de útero

O principal objetivo do produto é proteger a mulher do câncer de colo de útero, que é a quarta causa de morte entre as brasileiras, explica a infectologista pediatra Lily Yin Weckx, da Unifesp (Universidade Federal de São Paulo). A transmissão do vírus do HPV é responsável por 90% dos casos deste tipo de câncer relatados no país, que acomete mais de 18 mil mulheres por ano e mata ao menos 4.000, segundo o Inca (Instituto Nacional do Câncer).

A transmissão do vírus do HPV é responsável por 90% dos casos deste tipo de câncer relatados no país, que acomete mais de 18 mil mulheres por ano e mata ao menos 4.000, segundo o Inca

Segundo a infectologista, os homens também podem se vacinar desde que apresentem receita médica, assim como mulheres com idade superior a faixa etária indicada.

“A vacina é mais indicada às mulheres porque elas correm risco de desenvolver o câncer de colo de útero. Por mais que os homens possam contrair o HPV, resultando em câncer de pênis, possivelmente por causa do vírus, os casos são bem mais raros.”

Até o ano que vem, no entanto, pode haver mudanças na bula da vacina. O laboratório Merck, Sharp & Dohme, fabricante de uma das vacinas vendidas no Brasil, informou ao R7 que já fez pedido à Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para estender a faixa etária da vacina para mulheres de 27 a 45 anos e indicá-la a meninos de 9 a 26 anos.

O alto custo impede muitas brasileiras de se protegerem efetivamente contra o HPV, observa o infectologista pediatra José Geraldo Leite Ribeiro, da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais.

“A gente estima que somente 8% das meninas brasileiras podem se vacinar em clínicas privadas. Por isso é necessário que o país se planeje em um tempo mais curto possível para tentar a inclusão da vacina no sistema público.”

Falta dinheiro para oferecer vacina de graça

A incorporação da vacina do HPV no calendário nacional de vacinação, cujas vacinas são oferecidas de graça, ainda não é uma realidade no Brasil, mas está nos planos do Ministério da Saúde. Em parecer técnico enviado à reportagem, o Ministério, em parceria com o Inca, afirma que

sua introdução no PNI (Programa Nacional de Imunizações) implicaria em um impacto de R\$ 1,857 bilhão, apenas para a cobertura da faixa etária de 11 a 12 anos, enquanto todo o orçamento do programa é de R\$ 750 milhões ao ano, segundo dados de 2008.

Mesmo que o governo negue a incorporação da vacina no curto prazo, o R7 apurou que o Ministério estuda a introdução da vacina contra o HPV no calendário nacional por meio de um comitê de acompanhamento formado por várias entidades de saúde. Na escala de prioridades, a adoção da vacina contra o HPV no calendário estaria atrás apenas do imunizante contra a varicela (catapora), mas ainda não há uma data para que isso ocorra.

Mas, antes de universalizar a dose de prevenção ao HPV, o governo trabalha em busca de condições para produzir a vacina no Brasil. A transferência de tecnologia tende a baratear o preço da dose.

Atualmente, pelo SUS só é possível fazer exames que diagnosticam a doença em postos de coleta de exames ginecológicos, localizados em postos de saúde e hospitais públicos, onde são feitos testes gratuitos de HPV.

Alemão Harald zur Hausen, descobridor da relação entre o HPV e o câncer de colo de útero, lamenta preços das vacinas contra o vírus

Fabiane Leite (O Estado de S. Paulo, 05/08/2010)

De acordo com informações do jornal, o alemão Harald zur Hausen, de 74 anos, prêmio Nobel de Me-

dicina em 2008, lamentou ontem em São Paulo os altos preços das vacinas desenvolvidas a partir de suas pesquisas sobre a relação entre o vírus do papiloma humano (HPV) e o câncer de colo de útero, segundo tumor que mais mata mulheres no mundo. O cientista esteve no país para a inauguração do Centro Internacional de Pesquisa e Ensino do Hospital do Câncer A. C. Camargo, na capital paulista.

Descobridor da ligação entre a infecção pelo vírus HPV e o câncer de colo uterino, o alemão Harald zur Hausen, de 74 anos, prêmio Nobel de Medicina em 2008, lamentou ontem em São Paulo os altos preços das vacinas desenvolvidas a partir de suas pesquisas, iniciadas nos anos 70.

“Infelizmente (a vacina é uma das mais caras que existe). Eu lamento. É muito cara especialmente para países como o Brasil. Mas, mesmo para o governo alemão, é difícil negociar preços. Pagamos caro”, afirmou o cientista, principal convidado da inauguração do Centro Internacional de Pesquisa e Ensino do Hospital do Câncer A. C. Camargo, na zona sul de São Paulo.

“Espero que a produção do imunizante também por outras companhias farmacêuticas leve a maior competição e redução dos preços no futuro”, afirmou ainda o especialista.

As vacinas contra o HPV, que protegem contra os dois tipos do vírus mais ligados ao câncer, têm dois produtores mundiais e chegam a custar hoje US\$ 300, consideradas as três doses neces-

sárias para a imunização, alertaram no mês passado pesquisadores da Universidade de Duke em artigo na revista *Nature Biotechnology*, em que defenderam a produção a baixo custo em países em desenvolvimento.

As vacinas contra o HPV, que protegem contra os dois tipos do vírus mais ligados ao câncer, têm dois produtores mundiais e chegam a custar hoje US\$ 300

O sistema público brasileiro ainda não oferta o produto, disponível em clínicas privadas e o custo é um dos impedimentos. Aponta ainda que são necessários mais estudos e que o principal método de prevenção no país ainda é a camisinha, além da realização periódica do papanicolau. O câncer de colo de útero é o segundo mais frequente entre as brasileiras, só perde para o câncer de mama. São esperados 18.430 casos anuais no país.

Hausen enfatizou que 21% de todos os tipos de câncer no mundo são relacionados a infecções por vírus e bactérias e defendeu mais pesquisas sobre essa relação. “Há possibilidade do envolvimento de infecções em doenças do sangue, há alguns indicadores de que podem estar envolvidas no desenvolvimento de câncer da mama, câncer colorretal. É possível também que doenças autoimunes estejam associadas às infecções”, enfatizou o cientista, que espera desenvolver projetos em conjunto com o novo centro paulistano. ■

SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE DA VACINA QUADRIVALENTE PARA O VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO EM HOMENS INFECTADOS PELO HIV-1

Timothy Wilkin, et al

*Traduzido e adaptado do artigo publicado no Journal of Infectious Diseases 2010;
202:1246-1253*

Antecedentes: os homens infectados pelo HIV-1 têm um risco maior de câncer anal. A vacinação contra o vírus do Papiloma Humano (HPV) pode prevenir o câncer anal causado pelos tipos de vírus HPV associados à vacina.

Métodos: o Protocolo 052 do Consórcio para Malignidades por AIDS é um ensaio clínico de um único braço, aberto, multicêntrico para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina quadrivalente para HPV (tipos 6, 11, 16, e 18) em homens infectados pelo HIV-1. Foram excluídos os homens com neoplasias anais de alto grau ou câncer anal por

história ou por exame citológico ou histológico. Os voluntários receberam 0,5 ml intramuscular no início, e nas semanas 8 e 24. Os desfechos primários foram a soroconversão para os tipos de HPV associados à vacina na semana 28, em homens soronegativos e sem infecção anal para os tipos de HPV relevantes no início, e eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à vacinação.

Resultados: Não houve eventos adversos de grau 3 ou mais atribuíveis à vacinação entre os 109 homens que receberam pelo menos uma dose da vacina. Foi observada a soroconversão para

os 4 tipos: tipo 6 (59 [98%] de 60), tipo 11 (67 [99%] de 68), tipo 16 (62 [100%] de 62), e tipo 18 (74 [95%] de 78). Não houve efeitos adversos nas contagens de CD4 e carga viral do HIV-1.

Conclusões: a vacina quadrivalente para HPV parece segura e altamente imunogênica em homens infectados pelo HIV-1. São necessários estudos de eficácia em homens infectados pelo HIV-1.

Apresentado em parte: XVII Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas, 19 de fevereiro de 2010, San Francisco, Califórnia, EUA. ■

VACINA CONTRA HPV PREVINE CÂNCER ANAL DE HOMENS QUE FAZEM SEXO COM HOMENS, DESTACA AGÊNCIA LUSA

04/11/2010

Estudo publicado em 4 de novembro de 2010 pela revista médica *The Lancet* e dirigido por Jane Kim, da Universidade de Harvard, nos Estados Unidos, recomenda que seja administrada a vacina contra o vírus do papiloma humano (HPV) a homens que mantenham relações sexuais com outros homens. A intenção é prevenir e travar os casos de câncer anal. De acordo com a Agência Lusa, a pesquisa apontou que não há programas sanitários de prevenção desta DST e que as políticas de vacinação seriam muito eficazes e pouco dispendiosas.

Jane Kim estudou o caso dos EUA, onde 2100 homens foram diagnosticados com câncer anal em 2009, ano em que morreram 260 pessoas com a doença.

Os tipos 16 e 18 do HPV, que estão na origem de 70 por cento dos casos de câncer de colo de útero nas



mulheres e de 80 por cento dos casos de câncer anal nos homens, são os mais frequentes.

A investigadora sublinhou que a vacina quádrupla contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV se aplica de forma rotineira para prevenir o câncer de colo de útero em jovens mulheres, tendo demonstrado elevada eficácia contra as lesões anais em homens jovens que pratiquem sexo anal.

O problema, admitiu a cientista, é que a vacina é mais eficaz se administrada durante a adolescência e, nessa fase, há uma série de tabus sociais e uma falta de identificação sexual, que impedem que a vacina chegue a todos os indivíduos.

Jane Kim referiu como obstáculos “a idade em que as pessoas se assumem como praticantes de sexo anal entre os homens, a vontade de dar a conhecer a sua identidade sexual a outros e o estigma social que supõe a vacina contra uma infecção transmitida por via sexual”.

Por isso, defendeu que “uma vacina de rotina administrada a todos os homens e crianças pode não ser a melhor maneira de prevenir o câncer anal e lesões genitais em homens que pratiquem sexo anal”.

Por outro lado, a pesquisadora concluiu que, “os programas que se centram na vacinação contra o HPV em homens com idades avançadas (acima dos 26 anos), quando um maior número de homens reconhece abertamente a sua sexualidade, pode ser um bom enfoque para chegar a um grupo que apresenta um alto risco”. ■

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunógeno: substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

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

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

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

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

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

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

LAI: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SF: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS
Dezembro de 2010

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

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

Coordenador do projeto/Editor

Jorge A. Beloqui

Colaborador

João Gonçalves Abrantes Filho

Jornalista responsável

Alessandra Nilo - 1876

Copidesque

Paulo Giacomini

Conselho Editorial

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

Diretoria do GIV

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

Arte

Carlos José Takachi

Impressão e acabamento

Agil Gráfica

Tiragem

8.000 exemplares

Financiamento

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

Apoio

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

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

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

GIV - Grupo de Incentivo à Vida

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

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

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

Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145

(04017-000) São Paulo – SP

Brasil

www.giv.org.br



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde

