



Em foco

Contendo a infecção

O diafragma pode ajudar a reduzir o risco de infecção pelo HIV das mulheres?

Em uma tarde recente em uma clínica de saúde em Epworth, um subúrbio densamente povoado de Harare, no Zimbábue, cerca de uma dúzia de mulheres chegou para sua visita final de um estudo de um ano de duração para determinar se um pequeno disco redondo de látex, conhecido como diafragma, é capaz de protegê-las contra a contração de HIV por meio de relações sexuais. Pesquisadores da Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF, sigla em inglês), da Universidade de Zimbábue e da Ibis Reproductive Health recrutaram 2.503 mulheres de 19 a 49 anos de idade para um ensaio controlado randomizado. Se for determinada a eficácia do diafragma, os pesquisadores esperam que este tradicional método de controle de natalidade possa em breve ter uma vida nova como um método de prevenção de HIV controlado pelas mulheres.

“Do ponto de vista biológico, é bem plausível que funcionará”, afirmou Nancy Padian, uma pesquisadora da UCSF e principal investigadora do estudo. Os diafragmas anticoncepcionais são projetados para cobrir o colo do útero, a abertura inferior do útero, e evitar o acesso ao trato genital superior. Acredita-se que estas duas regiões, o colo e o útero, são tecidos-alvo importantes para a transmissão sexual de HIV.

Um motivo para isso é que os tecidos do colo do útero são muito mais delgados do que os que cobrem a vagina. Estudos observatórios sugerem que outros patógenos transmitidos sexualmente, incluindo os que causam a gonorréia e a clamídia, infectam preferencialmente as células cervicais, e não as vaginais. Foi

comprovado que diafragmas previnem a transmissão de algumas doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), quando usados simultaneamente com géis espermicidas anticoncepcionais. O colo também contém algumas das mesmas células-alvo para a transmissão de HIV encontradas no prepúcio do pênis; um estudo prospectivo realizado na África do Sul comprovou que a circuncisão masculina, que envolve a remoção do prepúcio, pode reduzir significativamente as chances de um homem contrair HIV.

Juntas, estas conclusões sugerem que proteger o colo com um diafragma pode reduzir o risco de uma mulher contrair o vírus. É improvável que este simples dispositivo controlado pelas mulheres proporcione proteção completa, pois outros estudos demonstraram que mesmo as mulheres que passaram por histerectomias (procedimento cirúrgico para a remoção do colo e do útero) ainda podem ser infectadas pelo HIV. Todavia, mesmo se os diafragmas oferecerem apenas proteção parcial contra o HIV, Padian tem esperanças de que podem ter um efeito significativo sobre a epidemia. “Nenhum dos métodos que estamos examinando é 100% eficaz”, afirmou ela. “Apesar de não ser perfeito, é melhor que nada, especialmente quando as mulheres não conseguem fazer com que seus parceiros usem camisinha”.

Métodos atuais deixam a desejar

Já que vacinas e microbicidas eficazes contra a AIDS só estarão disponíveis para uso daqui a vários anos, os preservativos masculino e feminino continuam sendo o método mais confiável de prevenção do HIV. Mesmo assim, seu uso continua sendo extremamente baixo. Os preservativos femininos, cuja eficácia é comparável aos masculinos quanto à prevenção de DSTs e que estão no mercado há mais de uma década, foram inadequadamente fornecidos e adotados — em 2005, apenas 14 milhões de

preservativos femininos estavam disponíveis no mundo inteiro, comparado com 6 a 9 bilhões de preservativos masculinos.

A circuncisão masculina está apresentando alguns resultados promissores em ensaios como uma maneira de reduzir o risco de infecção pelo HIV dos homens. Entretanto, ainda há necessidade urgente de métodos de prevenção de HIV iniciados por mulheres. As mulheres jovens casadas representam o grupo com o maior crescimento no índice de novas infecções pelo HIV em muitos países, e geralmente têm dificuldades para negociar o uso de camisinhas. O diafragma, que pode ser inserido por uma mulher e usado sem o conhecimento de seu parceiro, também é um dispositivo já aprovado. Se os ensaios atuais em andamento financiados pela Fundação Bill & Melinda Gates no Zimbábue e em Durban e Joanesburgo, na África do Sul, comprovarem a eficácia do diafragma em proteger as mulheres contra a infecção pelo HIV, a abordagem poderia ser implementada quase que imediatamente. Este fato faz com que seja especificamente atraente para pesquisadores especializados em métodos de prevenção.

O uso de diafragmas como método de controle da natalidade deixou, em grande parte, de ser considerado em países como os EUA, onde anticoncepcionais hormonais orais têm custo acessível e estão amplamente disponíveis, e os pesquisadores estavam em dúvida se este dispositivo seria aceito pelas mulheres como método de prevenção de HIV nos países em desenvolvimento. Portanto, antes de dar início aos estudos de prevenção do HIV, Padian lançou um estudo de aceitabilidade do uso de diafragmas de seis meses no Zimbábue. Ela descobriu que quase todas as 186 participantes comunicaram ter experimentado o uso de diafragma durante o período do estudo.

Neste Número

Em foco

- Contendo a infecção

Notícias Mundiais

- IAVI inaugura escritório regional do sul da África

Básicas

- Entendendo os correlatos de imunidade

Nos estudos sobre diafragma em andamento no Zimbábue e na África do Sul, as mulheres são randomizadas em dois grupos, ou braços; ambos recebem camisinhas e educação sobre HIV, mas apenas um grupo recebe diafragmas. Ao final do ensaio, diafragmas são oferecidos a todas as mulheres. “A maioria das mulheres está aceitando usar diafragma”, declarou Agnes Chidanyika, diretora do projeto. “Elas estão ansiosas para usá-lo, especialmente as do braço que recebeu apenas camisinhas e não o usaram”.

No estudo realizado no Zimbábue, Chidanyika informou que os diafragmas foram aceitos pelos parceiros da maioria das mulheres. Eles não demonstraram se importar com o uso de um possível método de prevenção do HIV pelo qual suas parceiras eram responsáveis e que para eles era imperceptível. Entretanto, este sentimento não é generalizado, disse ela. “O problema que tivemos com algumas mulheres é que seus parceiros expressaram desconfiança, afirmando que se elas conseguem usar diafragmas sem que eles tenham conhecimento, poderiam ser infiéis.”

Um exame do futuro

No sítio de estudo de Epworth, as mulheres que chegam para sua visita trimestral respondem a questionários computadorizados e conversam com aconselhadores e médicos. Em uma sala de orientação na clínica, uma mulher jovem no braço do estudo que recebeu diafragmas demonstrou seu uso em um modelo de pélvis de plástico. Ela segurou o diafragma de látex em forma de taça pela sua borda firme e maleável e, apertando-o, reduziu seu tamanho à metade e o inseriu facilmente no modelo. Esta jovem disse que achou seu próprio diafragma confortável e o havia usado durante toda duração do estudo, exceto quando tentou engravidar. Assim como todos os métodos de barreira, a importância da reprodução humana em muitas sociedades pode ser um obstáculo à adoção generalizada do diafragma como método de prevenção do HIV.

A conclusão deste estudo de grande porte no Zimbábue exigiu um imenso nível de dedicação dos voluntários e da equipe de pesquisa. O país está atualmente sofrendo com um nível de inflação e desemprego sem precedentes. O sítio do estudo de Epworth fica a apenas alguns metros de distância dos destroços de incontáveis moradias de favelas destruídas por ordem do governo do Zimbábue no verão de 2005 em uma campanha batizada de Operação Murambatsvina, ou “Eliminação do lixo”. Segundo um estudo do programa Habitat das Nações Unidas, um total estimado de 700.000 pessoas perderam suas moradias

ou negócios durante a campanha. Mais de um quarto das participantes do ensaio realizado no Zimbábue foram desalojadas pela Operação Murambatsvina.

Mesmo assim, os pesquisadores conseguiram manter 99% das participantes, um feito incrível, ao visitar residências, vilas e acampamentos de pessoas desabrigadas, fazendo divulgação a contatos alternativos e lançando uma campanha de rádio e cartazes de rua. Chidanyika afirma que o alto índice de retenção também reflete o entusiasmo das participantes no estudo sobre diafragmas. “As próprias participantes estavam muito interessadas em integrar o estudo e voltar”, disse ela.

Os resultados do estudo realizado nos sítios do Zimbábue e da África do Sul não são esperados antes de 2007, mas se houver confirmação de que os diafragmas são eficazes na redução da transmissão de HIV, aqueles dispostos a promover a adoção generalizada do método precisarão lidar com várias dificuldades. O maior receio é que os diafragmas possam possivelmente levar a uma redução no uso de camisinhas. “Não creio que ninguém considere que os diafragmas serão mais eficazes do que as camisinhas”, reconheceu Padian, “mas estamos realizando o estudo em uma situação onde muitas mulheres não têm a opção de assegurar o uso de camisinhas”. Existe também receio de que a desinibição comportamental incentivará as mulheres a adotar comportamentos mais arriscados, pois acreditam erroneamente que podem deixar de se preocupar com a contração de HIV se usarem um diafragma.

Talvez o obstáculo mais grave ao uso de diafragmas no futuro é a possibilidade de que serão menos aceitáveis em situações reais do que são no ambiente de pesquisa. O excesso de otimismo sobre as perspectivas do preservativo feminino, outro método anticoncepcional e de prevenção de HIV controlado pelas mulheres, é um caso que inspira cautela. Apesar de as evidências sugerirem que o preservativo feminino é eficaz e fácil de usar, houve uma demora significativa na sua aceitação. O diafragma oferece uma vantagem econômica sobre o preservativo feminino, pois um único diafragma, apesar de ser mais caro no início do que um preservativo feminino, pode ser usado durante vários anos.

O principal problema com os diafragmas tradicionais é a maneira incômoda como são “personalizados”. Os diafragmas normais estão disponíveis em nove tamanhos diferentes e as mulheres precisam determinar qual é o tamanho ideal antes de começar a usar um. No estudo em andamento de Padian, todas as mulheres começam com um tamanho de diafragma e depois experimentam outros tamanhos, conforme necessários, depois

de um exame. Entretanto, mesmo este método mais simples requer uma visita a uma clínica, o que pode representar um procedimento potencialmente oneroso se implementado amplamente nos países em desenvolvimento. Além disso, pode fazer com que as mulheres fiquem mais vulneráveis ao estigma.

Esta limitação levou os responsáveis pelo desenvolvimento de métodos preventivos a criar formas alternativas de barreiras cervicais. Maggie Kilbourne-Brook, funcionária do Program for Appropriate Technology in Health (PATH) (Programa para Tecnologia Apropriada em Saúde), afirma que um dispositivo universal de tamanho único seria um aperfeiçoamento significativo. Os pesquisadores também identificaram várias outras modificações que fariam com que os diafragmas fossem mais aceitáveis. “Precisamos ser capazes de fabricar um dispositivo que seja mais fácil de inserir e remover do que os produtos normais, e mais fácil de usar e aprender a usar do que o produto atualmente disponível”, disse Kilbourne-Brook. “Ele precisa ser confortável para os dois parceiros”.

Os pesquisadores do PATH usaram esta informação para desenvolver um diafragma aperfeiçoado de silicone, em tamanho único e adequado à maioria das mulheres, conhecido como SILCS. A expectativa dos pesquisadores é iniciar testes para determinar a eficácia do produto como anticoncepcional no final de 2006.

Várias outras barreiras cervicais também estão em vias de serem desenvolvidas e aprovadas. O Lea’s Shield é uma barreira cervical anticoncepcional de silicone, em tamanho único, já aprovada pelo órgão de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA para até 48 horas de uso contínuo. Outro produto sendo testado, o BufferGel Duet, é um diafragma descartável de tamanho universal preenchido com o BufferGel, um produto microbicida e anticoncepcional experimental.

Se for comprovada a eficácia parcial dos microbicidas e diafragmas para a prevenção da transmissão de HIV, sua combinação teria o potencial de proporcionar maior proteção. “Estamos interessados em avaliar se o uso de uma barreira física, como um diafragma, pode aprimorar a eficácia de um microbicida”, disse Sharon Hillier, uma pesquisadora de microbicidas da Universidade da Pensilvânia. Se o estudo em andamento indicar que os diafragmas tradicionais protegem contra a transmissão de HIV, Padian acredita que existirão maneiras de estender os resultados a novas formas de barreiras cervicais em desenvolvimento, sem realizar ensaios de grande porte demorados e onerosos para provar sua eficácia. “Conseguiremos generalizar os resultados de alguma maneira”, afirmou ela.

Notícias Mundiais

IAVI inaugura escritório regional do sul da África

A IAVI lançou recentemente um novo programa em Joanesburgo, na África do Sul, para apoiar a expansão de atividades de pesquisa, desenvolvimento e mobilização para vacinas contra a Aids no sul da África. A IAVI, uma parceria público-privada internacional, administra escritórios em diversas regiões do mundo, como Nairobi, no Quênia, Nova Deli, na Índia, Amsterdã, na Holanda, e na cidade de Nova York, onde fica a sede. O escritório de Joanesburgo proporcionará à IAVI uma oportunidade de trabalhar coesamente com os parceiros e programas existentes no sul da África, incluindo a South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI) (Iniciativa Sul-africana de Vacinas contra a Aids), o Medical Research Council (MRC) (Conselho de Pesquisa Médica), a Fundação de HIV Desmond Tutu da Cidade do Cabo, o Projeto de Pesquisa de HIV Zâmbia-Emory, a Universidade de Medicina da África do Sul, a Universidade de Limpopo,

e a Unidade de Pesquisa de Perinatal em HIV da Universidade de Witwatersrand.

Em um editorial publicado no *Business Day* da África do Sul, Seth Berkley, principal executivo da IAVI, afirmou que o novo escritório regional atuará como uma central para expandir os programas e atividades relacionados a vacinas contra a Aids na região sul da África, e aproveitará as “capacidades biomédicas crescentes, os sólidos sistemas regulatórios e a base industrial da região” para realizar testes clínicos nos mais altos padrões.

A África do Sul já é sede de vários estudos de prevenção do HIV, incluindo um estudo de microbicidas de Fase III de grande porte e vários ensaios de vacinas contra a Aids. No ano passado, a IAVI iniciou um ensaio de vacina contra a Aids de Fase II naquele país e na Zâmbia com várias organizações parceiras, visando avaliar a segurança e a imunogenicidade de uma vacina candidata de vírus adeno-associado (AAV) conhecida como tgAAC09. A vacina é baseada no subtipo C do HIV, que é o principal subtipo do vírus circulando na região (acesse o site www.iavireport.org/trialsdb/ para obter mais informações). O Centro de Pesquisa

de Vacinas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, em colaboração com a Rede de Ensaios de Vacinas contra o HIV (HVTN, sigla em inglês), também está conduzindo um ensaio de Fase II na África do Sul com suas vacinas candidatas de DNA e vetor de adenovírus sorotipo 5. A Merck e a HVTN começarão um ensaio de vacina contra a Aids de Fase IIb naquele país no fim deste ano com sua principal vacina candidata contra a Aids baseada em um vetor de adenovírus.



Editor

Simon Noble, PhD

Redatora de Ciência

Kristen Jill Kresge

Gerente de Produção

Nicole Sender

Supervisão da Edição em Português

Alexandre Menezes

Colaboração e Distribuição no Brasil

Grupo de Incentivo à Vida

Todos os artigos foram escritos por Kristen Jill Kresge. O artigo da seção *Em foco* foi adaptado de um artigo redigido por Sheri Fink (*IAVI Report*, 10, 4, 2006). VAX é um projeto gerenciado por Kristen Jill Kresge.



ASSINATURAS GRATUITAS:

Se desejar fazer uma assinatura para receber o VAX por e-mail, envie uma solicitação, incluindo o idioma de sua preferência, para iavireport@iavi.org. Ou, caso deseje receber várias cópias impressas do VAX para distribuição e/ou uso em seus programas, envie sua solicitação, incluindo o número de cópias e endereço postal, para iavireport@iavi.org.

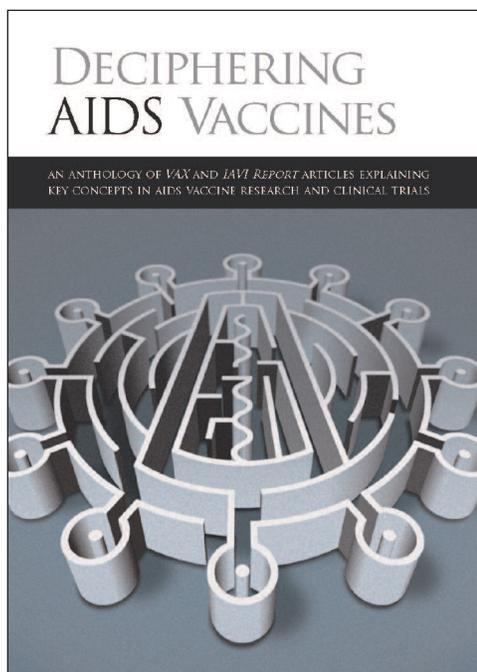
Para obter mais informações, acesse www.iavireport.org.

O VAX é um boletim mensal do *IAVI Report*, um periódico sobre as pesquisas da vacina contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, francês, alemão, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado no site (www.iavireport.org) ou recebido por meio de um boletim eletrônico.

A IAVI é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para acelerar a busca por uma vacina para a prevenção da infecção pelo HIV e da Aids. Fundada em 1996 e atuando em 23 países, a IAVI e a sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também luta para que a descoberta de uma vacina seja uma prioridade global e trabalha para garantir que uma futura vacina seja acessível a todos que dela necessitem. Para obter mais informações, acesse www.iavi.org.

Copyright © 2006

APRESENTAMOS A NOVA ANTOLOGIA DO VAX



A publicação *Deciphering AIDS Vaccines* (Decifrando as Vacinas Contra a Aids) contém artigos publicados originalmente no VAX e no *IAVI Report*, as principais publicações abrangentes sobre o campo de pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a Aids.

Esta antologia tem por objetivo servir como uma introdução geral às vacinas contra Aids a não cientistas, visando educar e informar, ser usada como uma ferramenta de informação sobre vacinas em sítios de ensaios, por voluntários, educadores, bibliotecas e todas as pessoas interessadas.

Os artigos foram selecionados com atenção para incluir informações sobre todos os aspectos do campo de pesquisa e desenvolvimento de

vacinas contra a Aids e para ajudar o leitor a entender melhor a ciência neste campo e o processo de testes clínicos, bem como as estratégias alternativas de prevenção de HIV e outras vacinas que podem oferecer lições para este campo.

Se desejar receber uma ou mais cópias gratuitas da antologia, envie seu pedido para iavireport@iavi.org.

Como os pesquisadores podem identificar os correlatos de imunidade de uma vacina contra a Aids?

Uma vacina preventiva eficaz produz resultados ao treinar o sistema imunológico a reconhecer e eliminar um patógeno específico (um vírus ou uma bactéria) ao qual uma pessoa pode vir a ser exposta no futuro. Portanto, para uma vacina surtir efeito, deve induzir respostas imunológicas específicas ao patógeno — anticorpos, respostas celulares (célula T CD4⁺ ou CD8⁺) ou outras respostas imunológicas naturais — capazes de bloqueá-lo. Tipicamente, é necessário haver um subconjunto de respostas imunológicas induzidas pela vacinação para que uma pessoa esteja protegida contra uma infecção. Os pesquisadores denominam estas respostas imunológicas específicas de correlatos de imunidade, pois sem elas a pessoa continua suscetível à infecção.

É difícil determinar precisamente os correlatos de imunidade de patógenos específicos. Para alguns vírus, um único tipo de anticorpo é suficiente para proteger alguém contra infecções futuras, mas geralmente a proteção é assegurada por uma combinação de respostas imunológicas. Identificar esta combinação exata de anticorpos e/ou qualidade da resposta celular que resulta em proteção pode ser como encontrar uma agulha em um palheiro.

Isto se aplica especialmente ao HIV. Já que o vírus ataca o próprio sistema imunológico, é mais complicado para os pesquisadores provocar as respostas imunológicas específicas ao HIV nos indivíduos infectados. Ainda não se sabe quais respostas imunológicas são necessárias para proteger um organismo contra a infecção pelo HIV, mas os pesquisadores estão usando vários modelos humanos e animais para tentar determinar os correlatos de imunidade e usar esta informação para conceber uma vacina preventiva contra a Aids.

HIV é um caso problemático

Para a maioria das doenças infecciosas, a maneira mais simples de identificar os correlatos de imunidade é estudar alguém que se recuperou de uma infecção natural porque seu sistema imunológico conseguiu derrotar o patógeno. Embora este seja um modelo imperfeito, pois é provável que as respostas imunológicas necessárias para evitar a infecção não serão exatamente as mesmas que as presentes depois de a pessoa ter eliminado

a infecção, ainda assim pode fornecer aos pesquisadores uma orientação importante sobre os tipos de respostas imunológicas que uma vacina deveria induzir. Esta informação poderia ajudá-los a criar uma vacina que simule estas respostas. Infelizmente, isto não é possível no caso de uma vacina contra a Aids, pois não existe um único caso documentado de uma pessoa que tenha conseguido eliminar uma infecção de HIV estabelecida.

Outra maneira de identificar os correlatos de imunidade é já ter uma vacina eficaz. Historicamente, no momento em que os pesquisadores iniciam trabalhos para desenvolver vacinas contra patógenos, não sabem exatamente que tipos de respostas imunológicas seriam protetoras e realizam experiências pelo método de ensaio e erro, algumas vezes denominado de abordagem empírica. Os pesquisadores normalmente elaboram vacinas usando uma versão inócua do vírus ou da bactéria específica ou uma versão viva, mas atenuada, que causa no máximo uma infecção amena em seres humanos. O resultado desta abordagem é a indução de respostas imunológicas específicas ao patógeno, capazes de proteger contra a infecção por muitos anos depois da imunização. Os pesquisadores podem então estudar de perto estas respostas imunológicas para identificar exatamente quais foram necessárias para a proteção. Entretanto, não é possível usar uma vacina viva atenuada ou totalmente inócua para o HIV dadas as preocupações com a segurança desta estratégia. Os pesquisadores receiam que o vírus poderia sofrer mutação e se tornar virulento.

Em alguns casos, é difícil identificar os correlatos de imunidade mesmo com uma vacina eficaz. Duas vacinas desenvolvidas recentemente para rotavírus e vírus do papiloma humano são altamente eficazes, mas as respostas imunológicas específicas que conferem proteção continuam desconhecidas (consulte os artigos *Vacinas contra o câncer cervical* e *Vacinas ajudam a enfrentar um vírus intestinal* na seção *Em foco* do *VAX* de fevereiro e julho de 2006, respectivamente). Mas na ausência de uma vacina eficaz contra a Aids, os pesquisadores geralmente mencionam os correlatos de imunidade como uma maneira importante de norteá-los rumo à concepção de candidatas aperfeiçoadas.

Modelos para estudar correlatos de imunidade

Os pesquisadores identificaram indivíduos que continuam imunes à infecção

pelo HIV apesar de serem repetidamente expostos ao vírus. Estes indivíduos, conhecidos como soronegativos expostos (ESN, sigla em inglês), podem ser portadores de pistas importantes. Pesquisadores têm estudado há vários anos grupos de trabalhadoras do sexo no Quênia e na Gâmbia, considerados ESNs, para tentar identificar o que faz com que consigam evitar a infecção pelo HIV. Existem vários possíveis motivos para sua aparente resistência à infecção pelo HIV, incluindo as propriedades do vírus a que estão expostos, sua própria constituição genética ou a possibilidade de estarem gerando respostas imunológicas capazes de manter o HIV à distância. Se os pesquisadores conseguirem identificar as respostas imunológicas específicas ao HIV nestes indivíduos, poderão usar esta informação para conceber vacinas candidatas contra a Aids.

Outro grupo de indivíduos que poderia fornecer pistas importantes são os não progressores de longo prazo (ver o artigo *Entendendo não progressores de longo prazo* na seção *Básicas* do *VAX* de setembro de 2006). São indivíduos infectados pelo HIV que conseguem controlar suas infecções sem drogas anti-retrovirais. Os tipos de respostas imunológicas que geram também podem conter informações úteis para os pesquisadores que estão desenvolvendo vacinas preventivas.

Além disso, se uma vacina candidata exibir qualquer nível de eficácia em um ensaio de Fase III, dará provavelmente aos pesquisadores uma idéia sobre as respostas imunológicas necessárias para assegurar a proteção contra a infecção pelo HIV e poderia ajudá-los a desenvolver candidatas aperfeiçoadas que serão ainda mais eficazes. Entretanto, a concepção de um ensaio de vacina de Fase III para tentar determinar a eficácia e os correlatos de imunidade da vacina, pode exigir um número ainda maior de voluntários, além de testes de laboratório mais sofisticados. Isto aumentará ainda mais a complexidade destes ensaios já onerosos e demorados.

Os pesquisadores de vacinas contra a Aids também estão usando modelos animais para tentar identificar os correlatos de imunidade (ver a seção *Básicas* do *VAX* do próximo mês). A expectativa dos pesquisadores é que o estudo dos correlatos de imunidade em primatas não humanos, bem como em humanos, proporcionará ainda mais informações que poderão ajudar no desenvolvimento de uma vacina eficaz.