

A Prevenção da Infecção pelo HIV e as Novas Tecnologias

Prevention of HIV infection and new technologies.

La prevención de la infección con el VIH y nuevas tecnologías.

Pedro Chequer

Representante de UNAIDS-Brasil.

PALAVRAS-CHAVE:

Tecnologias, prevenção, preservativo, HIV.

RESUMO

Este artigo discorre sobre a pandemia do HIV, ressaltando aspectos históricos relevantes desde sua identificação, implicações na vida cotidiana e sua repercussão em áreas do conhecimento científico e comportamentais, numa perspectiva de contextualizar o arsenal que se encontra em desenvolvimento no campo da prevenção. Descreve sumariamente estratégias de prevenção e tendências da epidemia de acordo com sua operacionalização, a partir de estudos e modelos matemáticos recentemente propostos; de modo sucinto oferece análise das pesquisas clínicas em andamento segundo níveis e estágios de desenvolvimento – as de resultados já disponíveis, resultados num futuro próximo e em longo prazo. Aponta também sucessos e fracassos das diversas estratégias investigadas nesse campo e focaliza a carência de recursos financeiros em nível global, insuficientes não apenas para fazer frente às necessidades de pesquisa como também para implementação de estratégias já existentes e de comprovada eficácia.

ABSTRACT

This article discusses the HIV pandemic, emphasizing the relevant historical aspects since its identification, implications in everyday life and its impact on areas of scientific knowledge and behavior, in order to contextualize the available arsenal in the field of prevention. Briefly describes prevention strategies and trends of the epidemic according to its operation, from studies and mathematical models recently designed; succinctly provides analysis of clinical research in progress based on levels and stages of development - the results already available, possible achievements in a near future and long term. The paper also emphasizes the successes and failures of various strategies investigated in this field and points out the lack of financial resources globally, not only inadequate to tackle research needs but also for implementing existing strategies of proven effectiveness.

KEY WORDS:

Prevention, technology, condoms, HIV.

RESUMEN

Este artículo aborda la pandemia del VIH, haciendo hincapié en los aspectos históricos relevantes desde su identificación, las implicaciones en la vida cotidiana y su impacto en las áreas del conocimiento científico y el comportamiento, con el fin de contextualizar el arsenal que se está desarrollando en el ámbito de la prevención. Describe brevemente las estrategias de prevención y las tendencias de la epidemia de acuerdo a su implementación, a partir de estudios y los modelos matemáticos diseñados recientemente; ofrece un análisis sucinto de la investigación clínica en curso basado en los niveles y etapas de desarrollo - los resultados ya disponibles, los resultados a futuro, corto plazo y largo plazo. También apunta a los éxitos y fracasos de las diversas estrategias investigadas en este campo y se centra en la falta de recursos financieros a nivel mundial, no sólo insuficientes para hacer frente a las necesidades de investigación, sino también para la aplicación de las estrategias existentes de probada eficacia.

PALABRAS CLAVE:

Tecnologías, prevención, condones, VIH.

INTRODUÇÃO

Decorridos quase 30 anos desde a identificação do que se converteu em uma grande pandemia, a ocorrência da infecção pelo HIV, ao longo do seu percurso, gerou impactos e mudanças de tal magnitude no comportamento humano como talvez nenhuma das grandes epidemias no passado tenha produzido. Para citarmos apenas as epidemias mais conhecidas e documentadas - peste, gripe e cólera - vemos que essas trouxeram reflexões e mudanças na compreensão

de fatores causais relacionados à gênese e comportamento de agravos à saúde e modificaram comportamentos e práticas com vistas à redução de sua propagação. Em que pese as perdas infligidas, certamente de magnitude bem superior à da epidemia do HIV até o momento, nenhuma delas, no entanto, produziu o impacto da magnitude da aids, que conduziu à humanidade a uma mudança excepcional no seu cotidiano e determinou a adoção de novos parâmetros para a redução de vulnerabilidades e minimização dos riscos de exposição ao agente causal.

Ao lado do sofrimento e perdas irreparáveis infligidas, a epidemia de aids também trouxe avanços e possibilitou a implementação de ações e novas práticas no campo da saúde pública, as quais têm servido como referência na construção de um novo *modus operandi* com vistas ao equacionamento de problemas sanitários. Nesse cenário, a visão da multidisciplinaridade e da intersectorialidade das estratégias de intervenção, atenção e cuidados à saúde são emblemáticas; esta perspectiva encontra-se sempre inserida no contexto de participação e controle social, mobilização comunitária e necessidade imperiosa da fundamentação científica e formulação de políticas baseadas na evidência, onde dogmas e manifestações de qualquer carácter que não o científico são espúrios e sistematicamente rejeitados.

Apesar do mosaico de perfis da epidemia, entre regiões, países e num mesmo país, principalmente naqueles de dimensão continental verifica-se, mais recentemente, uma tendência de mudanças globalmente detectadas, num caminho e direção que cada vez mais se evidencia na incorporação de segmentos mais abrangentes da população

assumindo assim, ao longo do tempo, seu perfil de origem. Deve-se registrar que esta perspectiva que caracteriza a epidemia na África Subsaariana, esteve por quase duas décadas ausente do debate e dos meios de comunicação, tendo em vista sua caracterização no mundo ocidental como uma epidemia restrita a determinados segmentos sociais específicos e bem definidos. Esta circunstância teve como resultante, uma onda de estigma e discriminação, isolamento, rejeição e culpabilização.

Todavia, também neste cenário, a aids possibilitou a incorporação ao debate e à arena de mobilização e de inclusão social o reposicionamento da perspectiva e compreensão dos direitos humanos, da equidade e dos direitos de cidadania. Isto não se deu apenas no campo das idéias e do debate acadêmico ou no seio da mobilização social, mas se traduziu em mudanças concretas materializadas em projetos no âmbito do legislativo e do executivo em diversas partes do mundo, promovendo um novo olhar e trazendo mudanças no âmbito do Direito, com conseqüências práticas e reflexos imediatos em âmbitos sociais os mais diversos - escola, ambiente de trabalho, ambiente da convivência social, ampliando assim os espaços políticos e de visibilidade de segmentos até então desconsiderados ou marginalizados do debate social. A resposta à epidemia da aids possibilitou a grupos e populações historicamente marginalizados como homossexuais, populações trans, profissionais do sexo e usuários de drogas, sua mobilização em prol do seu reconhecimento como sujeitos de direito e parceiros dos poderes públicos na implementação de agendas de saúde. A experiência evidenciou, ainda, que temas como pobreza e inequidade de

gênero e raça são fatores essenciais para a vulnerabilidade à infecção pelo HIV e que devem integrar qualquer agenda de resposta à pandemia.

A permanente tendência de mudança do perfil da epidemia, aspecto este que se consolida no ultimo relatório global publicado pelo UNAIDS 1, aponta de modo claro para a necessidade de se estabelecer uma permanente avaliação das estratégias implementadas em âmbito de país, com vistas à análise de sua pertinência e efetividade e adoção de medidas para sua otimização, melhoria do custo-benefício e até mesmo completa revisão, se necessário.

A epidemia do HIV, portanto, se por um lado tem infligido à humanidade irreparáveis perdas e sofrimentos, tem também nesse cenário adverso propiciado enormes logros da saúde pública. Por exemplo, a busca do aperfeiçoamento dos sistemas de saúde, o estímulo da produção científica, a incorporação efetiva do controle social, o estabelecimento de estratégias multidisciplinares e inter-setoriais e posicionou os direitos humanos no centro da agenda das políticas de saúde e desenvolvimento, requisitos essenciais para o enfrentamento da maioria dos problemas de saúde pública em nossos dias.

Além desses aspectos primordiais para a implementação adequada das medidas de controle, promoção, tratamento e cuidados a saúde, a prevenção tem também sido objeto central de um grande numero de projetos de investigação científica em todo o mundo com o intuito de buscar novas tecnologias de prevenção, e o estabelecimento de mecanismos mais eficazes e definitivos enquanto medidas

de intervenção em saúde pública que possibilitem a redução de modo cabal do risco da infecção pelo HIV.

METODOLOGIA

Este trabalho se baseou numa revisão de literatura científica disponível incluindo meios eletrônicos com vistas a capturar aspectos mais relevantes do campo da prevenção da epidemia pelo HIV bem como suas perspectivas de implementação do ponto de vista de saúde pública. Incorpora também reflexões e observações de campo que derivam de uma experiência de trabalho em diversos países sobre a implementação de políticas públicas de controle ao HIV/aids.

RESULTADOS

A busca permanente de intervenções mais eficazes nos diversos campos do conhecimento tem sido uma constante na epidemia da aids. Vale ressaltar que não se tem conhecimento de nenhuma epidemia ou de um novo agravo que em tão curto espaço de tempo tivesse avançado de modo absolutamente célere nos aspectos que concernem ao seu conhecimento, identificação, etiologia, diagnóstico e modos de prevenção.

Apesar dos primeiros registros da epidemia terem se dado em 1981, em publicação de 5 de junho de edição do MMWR do Centers for Disease Control - CDC, tem-se hoje claro que o início da epidemia ocorreu em período anterior esta data(2). De uma amostra de sangue datada de 1959, cientistas identificaram o que seria o primeiro caso conhecido de aids e aventaram a hipótese de um ancestral comum para o vírus cuja existência se deu

no início do século XX (3). Em que pese a existência dos primeiros registros em 1981, já em 1982, o CDC dos EE. UU. formalmente estabeleceu a terminologia aids e definiu quatro fatores de risco identificados: homossexualidade masculina, uso de droga injetável, hemofilia A e origem haitiana. Também em 1982 o primeiro caso foi reportado na África, de modo não retrospectivo. Em 1983, apenas dois anos após a identificação do novo agravo a saúde, o CDC já orienta parâmetros para a prevenção da transmissão sanguínea e sexual e adiciona as parceiras sexuais de pessoas com aids como o quinto fator de risco. O vírus foi pela primeira vez isolado em 1983, por Luc Montagnier, como LAV(vírus associado adenopatia linfática) e em 1984, Robert Gallo identifica o mesmo vírus como o agente causal da aids. Em 1984 estabeleceu-se como evidencia na área de prevenção o não compartilhamento de seringas e agulhas e “também abster-se de usar drogas injetáveis” Uma das primeiras medidas de caráter coletivo adotadas, e sem dúvida alguma também repressivo, ocorreu em São Francisco quando a municipalidade decidiu ordenar o fechamento das saunas gays ao se considerar um ambiente de alto risco para a transmissão do vírus da aids. Nota-se que mesmo em São Francisco, a percepção da epidemia tinha um caráter distinto dos dias atuais, em parte pela falta de uma fundamentação científica mais clara sobre as medidas de prevenção realmente efetivas. No ano que se segue, ocorre a primeira conferencia internacional de aids, estabelecem-se as primeiras recomendações para a prevenção da transmissão vertical e o FDA aprova o primeiro teste para a detecção da infecção pelo HIV. Inicia-se nos Estados Unidos a triagem de sangue. Já em 1986 o AZT é identificado como a primeira droga para o tratamento da doença

e sua aprovação se dá no ano seguinte, pelo Food and Drug Administration - FDA americano. Diversas medidas repressivas e de caráter conservador se seguiram em varias partes do mundo, a partir da decisão do governo americano em 1987, de banir o financiamento de atividades de promoção à saúde sexual no âmbito escolar, entendidas como estímulo a homossexualidade. A aids foi incluída no elenco de doenças perigosamente contagiosas, passando a ter seus portadores entrada banida no território americano, medida posteriormente replicada em outros países. No mesmo ano, o FDA aprova a primeira pesquisa em nível mundial para um produto candidato a vacina e o preservativo é incorporado como importante insumo de prevenção da transmissão sexual. O preservativo feminino é aprovado pelo FDA americano em 1996 para venda no território nacional.

A utilização de tecnologias médicas no âmbito da prevenção se deu pela primeira vez em 1994, após resultados do estudo denominado ACTG 076, quando o AZT ministrado a gestantes demonstrou 70% de eficácia na prevenção da transmissão vertical do HIV. A conferência internacional de aids em Vancouver no ano de 1996, tem especial significado para epidemia da aids considerando seu ponto culminante do compartilhamento de novas descobertas na área de tratamento via os antirretrovirais. Como veremos mais adiante, esse fato guarda especial significado na área da prevenção, face aos recentes achados científicos. Ressalte-se que também em 1996, o Brasil se torna o primeiro país no mundo em desenvolvimento a adotar os ARV como política pública, fato emblemático e até nossos dias mundialmente reconhecido como um importante marco referencial

no acesso ao tratamento nos países em desenvolvimento.

Dois eventos de envergadura ocorrem já no presente século, referência, sem dúvida alguma, para todo o desenvolvimento de políticas públicas na área de aids. O primeiro deles, o estabelecimento pela Assembléia Geral da ONU, das Metas de Desenvolvimento do Milênio,⁽⁴⁾ incluindo a aids como um dos seus oito referenciais- “Até 2015, interromper e começar a reverter a propagação do HIV / aids”. Segue-se em 2001 a declaração da Assembléia Especial da ONU sobre HIV/aids ⁽⁵⁾ que estabelece parâmetros estratégicos e define compromissos políticos para o controle da epidemia, tendo o ano de 2010 como sua perspectiva temporal. A integralidade entre prevenção e assistência é, pela primeira vez, formalmente reconhecida e recomendada na formulação e implementação de políticas públicas, o que traz novos horizontes às atividades de prevenção ao tempo que reforça as ações de atenção à saúde, tratamento e cuidados.

A despeito do estabelecimento de acordos políticos de alto nível apoiados em robustos referenciais técnicos para implementar ações de prevenção, não se pode ignorar que os recursos e conhecimentos acumulados atualmente disponíveis na área de prevenção não vêm sendo adequadamente utilizados em termos de sua potencialidade e eficácia. No que tange à sua implementação esta se dá também de modo bastante precário quanto a sua cobertura. Acesso universal tem sido o horizonte estabelecido desde a Assembléia Especial da ONU para o HIV/Aids, em 2001. Isto implica, necessariamente, a adoção de medidas de caráter prático e operativo, respaldadas por aporte

orçamentário apropriado e, mais que isso, execução financeira em tempo oportuno e de forma pertinente.

Deve-se registrar que em nível mundial existe uma grande lacuna a ser preenchida no que concerne a alocação de recursos para atividades de prevenção - e isto não se faz presente apenas no campo do HIV, mas em todas as áreas da saúde pública. O entendimento de que as atividades de prevenção, pelo seu caráter, exigem um montante menor de recursos financeiros, sem dúvida alguma estabelece um processo de acomodação na busca de recursos adicionais para a sua implementação adequada. Isto se faz presente de modo mais crítico no caso da aids quando as populações mais vulneráveis e sob maior risco de infecção, são aquelas que em função de determinadas circunstâncias, em especial, o estigma e discriminação, se convertem em populações de difícil acesso, exigindo um esforço adicional e estratégias específicas com vistas a seu alcance. Normalmente se busca comparar os recursos destinados ao tratamento específico versus aqueles que deveriam ser destinados a prevenção e, de modo equivocado, numa abordagem bastante simplista, considera-se a prevenção como uma atividade de custo exageradamente menor. Todavia, a perspectiva de análise deve considerar o custo de infecções evitadas assim como o universo objeto dessas ações, a saber, prioritariamente, populações mais vulneráveis e sob maior risco de infecção que, pelas circunstâncias anteriormente descritas, exigem um investimento financeiro de maior magnitude.

Por outro lado, é importante lembrar que as atividades de prevenção e promoção a saúde devem atingir um universo

centenas de vezes maior que aquele alvo do tratamento. Nessa perspectiva, mesmo a um custo relativamente menor, as atividades de prevenção requerem um volume global de recursos bem superior àquele que tradicionalmente a elas se destinam.

O UNAIDS em recente publicação(6) estimando as necessidades de recursos financeiros para 132 países de renda média e baixa, define para tratamento o montante de US\$ 7 bilhões enquanto que para a prevenção, um volume de US\$ 11.6 bilhões. Entre outros aspectos deve-se ter em conta a população alvo a ser atingida com distintos custos de intervenção. Sem dúvida alguma, esta representa um contingente bem maior que aquele alvo de tratamento específico.

Em estudo realizado na Índia (7) os autores encontraram o mais baixo custo por infecção pelo HIV evitada para bancos de sangue (US\$ 97,00) seguido de intervenções entre HSH - (US\$ 232,00).

Serviços de Testagem e Aconselhamento, Programa de Prevenção da Transmissão Vertical, Clínicas de DST e de Trabalhadoras Sexuais - entre US \$665-984; camionheiros e migrantes apresentaram os mais altos custos, respectivamente, US \$1,810 e 2,167 por infecção evitada. Outras intervenções (IEC para a população geral, prisões, crianças em situação de rua - US \$3,536-10,655, por infecção evitada; Sem dúvida, estimativas de custo de atividades de prevenção e custo por infecção evitada variam de país a país inclusive ao se analisar uma dada intervenção em uma mesma área geográfica. Um número abrangente de variáveis está envolvido e, dentre outras, a prevalência do HIV ocupa importante peso nessas estimativas. Estes custos assumem valores relativamente altos quando se analisam intervenções em

países desenvolvidos, quase sempre bem distantes daqueles observados nos países em desenvolvimento.

O UNAIDS, em sua publicação anual em 2009(1) estima que para cada duas pessoas que iniciam o tratamento antirretroviral, cinco novas infecções ocorrem. Este fato estabelece um cenário altamente preocupante, que exige ação de caráter global e imediata. Constata-se, portanto que, apesar das brechas para alcançar a cobertura universal de tratamento, no campo da prevenção, estamos ainda, mais distantes na perspectiva de chegar a patamares mínimos que permitam interromper o curso da epidemia a curto/médio prazo. A realidade atual da prevenção da infecção pelo HIV, mesmo considerando as intervenções mais eficazes, exige um esforço adicional para além daquilo que vem sendo desenvolvido rotineiramente em nível mundial e em cada país em particular. Este cenário configura a necessidade imperiosa da disponibilidade e imediata acessibilidade de novas tecnologias para que, somadas aos recursos já existentes, se possam atingir, num primeiro momento, patamares mínimos, com vistas a uma estabilização da ocorrência de novas infecções e imediatamente após, uma reversão no quadro da atual incidência, para, finalmente, atingir níveis decrescentes em sua ocorrência.

Estudo recentemente publicado pelo UNAIDS, vinculado ao Projeto AIDS 2031(8), permite uma análise de tendências ao longo do período diante de determinados parâmetros de intervenção e sem o concurso de novas tecnologias.

A investigação buscou analisar as tendências da epidemia frente a cenários diversos, moldando as intervenções

e estratégias analisando a partir dos diversos contextos, a estimativa de custos e resultados esperados em 2031:

Intensificação rápida das intervenções em curso

Pressupõe uma forte vontade política, e um crescimento dos recursos disponíveis. Toma-se como verdadeiro o princípio de que todos os países vão alcançar o acesso universal aos serviços essenciais de prevenção, atenção, tratamento e apoio para crianças vulneráveis até 2015 e que irão mantê-lo até 2031.

O documento conceitua “acesso universal” como cobertura de 80 por cento para a maioria das intervenções, atingindo 100 por cento para programas em escolas, a segurança do sangue, e injeções seguras no ambiente sanitário. Quanto as populações sob maior risco, entre as quais fatores sociais restringem a cobertura, assume-se o patamar de 60 por cento.

Este cenário, todavia, não é realista em virtude das limitações políticas, socioeconômicas e operacionais de alguns países ou talvez da maioria dos países em desenvolvimento. Outrossim, diante de nova realidade nesse campo, principalmente vontade política, este cenário representaria um patamar máximo em termos do que talvez venha a ser possível. Nessa perspectiva, a ocorrência de novas infecções poderia diminuir para aproximadamente 1,3 milhões já em 2015, mantendo-se nesse patamar até 2031. À guisa de comparação, para 2008, estimou-se em 2,7 milhões a ocorrência de novas infecções.

Manutenção das tendências atuais

Neste cenário, a cobertura de

intervenções essenciais continua a se ampliar segundo os parâmetros atuais de tendência. Alcança cerca de dois terços das metas de acesso universal até 2015 e, em seguida, permanece nesses níveis. No cenário “tendências atuais”, a ocorrência de novas infecções em adultos cai para aproximadamente 1,9 milhões em 2015 e aumenta gradativamente nos dezesseis anos seguintes na medida em que a cobertura permanece constante enquanto a população cresce.

Escolhas difíceis para a prevenção

Devido a recursos limitados, supõe-se que os países vão focalizar a intensificação apenas das abordagens de maior custo-efetividade a fim de alcançar o impacto máximo. Isto implica em maior ênfase aos programas de prevenção para populações sob maior risco, como profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas injetáveis. Em menor escala, seriam implementadas intervenções voltadas para a população em geral, como programas no local de trabalho e mobilização comunitária, particularmente, em países com epidemias de nível baixo e concentradas. A cobertura permaneceria nos níveis do cenário de “intensificação rápida”. Neste cenário, a incidência de novas infecções diminui, ficando entre os outros dois cenários, caindo para aproximadamente 1,6 milhões, antes de aumentar gradativamente.

Mudanças estruturais

Parte da premissa de que a aids é um problema de equacionamento a longo prazo; focaliza-se, conseqüentemente, mudanças estruturais capazes de reduzir a vulnerabilidade à infecção pelo HIV e de

produzir uma resposta mais sustentável. Isto inclui programas para reduzir a violência contra mulheres, modificar práticas de emprego que separam trabalhadores de suas famílias, remover barreiras legais e outras relacionadas ao estigma e fortalecer os sistemas de saúde. As mudanças resultariam em maior cobertura para as populações sob maior risco e na melhoria da efetividade de programas de prevenção. Por outro lado, levariam ainda, uma década adicional para serem implementadas. Por último, se as intervenções estruturais resultarem em níveis maiores de cobertura para populações sob maior risco, o número de novas infecções chegará ao menor nível comparativamente aos cenários anteriores. Todavia, este patamar será atingido apenas em 2025, com tendência progressiva de queda. Neste cenário, um milhão de pessoas ainda se infectaria em 2031.

O documento também analisa possíveis custos das diversas estratégias. O cenário que exigiria maior volume de recursos é o de “intensificação rápida, que custaria US\$35 bilhões em 2031, perfazendo um total acumulado de US\$722 bilhões no período de vinte e dois anos (2009-2031). Nos cenários de “tendências atuais” e “escolhas difíceis” os gastos são relativamente menores: cerca de US\$24 bilhões e menos de US\$19 bilhões em 2031, respectivamente. As necessidades cumulativas são de US\$490 bilhões e US\$397 bilhões, respectivamente, ao longo do período.

Como se pode constatar, o estudo mostra que o custo varia dramaticamente conforme o cenário. No cenário “escolhas difíceis” de prevenção, com a manutenção do acesso pleno ao tratamento, as necessidades de recursos caem quase que

pela metade e, ao mesmo tempo, têm quase o mesmo impacto que os outros cenários em termos das infecções evitadas. Portanto, o cenário “escolhas difíceis” é o mais custo-eficiente, tendo uma relação incremental de custo-efetividade de US\$1.429 por infecção por HIV evitada. Em segundo lugar vem o cenário de “tendências atuais” (US\$6.225), seguido de “mudanças estruturais” (US\$6.803), e “intensificação rápida” (US\$7.594). O último cenário, “intensificação rápida”, evita o maior número de infecções por HIV, mas tem a pior relação de custo-efetividade. O tratamento consumiria cerca de 25% dos recursos necessários a implantação adequada da estratégia. Nota-se, portanto, que às atividades de prevenção seriam canalizados dois terços dos recursos alocados o que, efetivamente, nos conduz a necessidade de revisão imediata de conceitos equivocados quanto à relação entre recursos para tratamento versus prevenção.

Os cenários acima descritos pressupõem a permanência das tecnologias disponíveis à época da condução do estudo e a manutenção das estratégias de prevenção atualmente utilizadas. Do ponto de vista da saúde pública e da premente expectativa no tange ao controle da epidemia em um futuro próximo, essas perspectivas são desalentadoras e extremamente difíceis de aceitar do ponto de vista humanitário. Torna-se, portanto, imperativo, o desenvolvimento de novas tecnologias e estratégias de prevenção com vistas a reverter mais rapidamente e a um custo menor, a epidemia do HIV, de modo a alcançar níveis bem inferiores de infecção a aqueles estimados na ausência de novas tecnologias de prevenção.

Horizontes da pesquisa em prevenção: Seria factível num futuro próximo a existência de novas tecnologias?

Esta é uma pergunta e um anseio de todos e todas que vêm se somando ao esforço global de controle da epidemia do HIV. Na realidade, desde os primórdios da epidemia novas tecnologias são objeto de investigação e pesquisa em todo o mundo. Contudo, muitas delas não chegam a ser efetivadas e são abandonadas precocemente por diversos motivos. Outras não alcançam fases mais avançadas conforme parâmetros científicos estabelecidos por falharem em cumprir requisitos essenciais do ponto de vista ético e de rigor científico. A seguir se analisam algumas opções das novas tecnologias em produção e seu estado da arte.

Ao se refletir sobre o estado da ciência nessa área, situamos três níveis distintos de pesquisa de novas tecnologias de prevenção:

O primeiro deles refere-se à pesquisa cujos resultados já estão disponíveis e há evidências para sua adoção imediata. Nesse campo pode-se citar a circuncisão, embora com ressalvas. Mais recentemente, a terapia antirretroviral vem despontando como uma estratégia importante na redução do risco de transmissão.

O segundo grupo engloba pesquisas que acenam para resultados num futuro próximo e nesse grupo podem-se arrolar o diafragma, profilaxia pré-exposicional (PrEP), tratamento do Herpes Vírus tipo 2 e outras infecções transmitidas sexualmente. Microbicidas também se enquadram nesse grupo e podem representar importante mudança no cenário de prevenção.

Em longo prazo, ainda se classifica a vacina, apesar de ter sido uma das primeiras novas tecnologias a ser investigada.

Circuncisão

De modo bastante objetivo, pode-se descrever a circuncisão como remoção cirúrgica do prepúcio. A circuncisão masculina como método de prevenção da infecção pelo HIV vem sendo motivo de estudos e debates desde os anos noventa. Todavia, só recentemente dados de investigações oferecem evidências científicas a partir da observância de parâmetros da pesquisa clínica. Pesquisas desenvolvidas em Kenya, África do Sul e Uganda(9) confirmaram estudos observacionais prévios(9) e análises ecológicas.(9) Esses estudos demonstraram que a circuncisão masculina realizada por profissionais da área médica, adequadamente treinados, reduz o risco de transmissão heterossexual do HIV, com relativa proteção ao parceiro masculino em torno de 60% (9).

Apesar dos promissores resultados dos estudos, alguns aspectos devem ser levados em consideração para que esses achados se interpretem pertinentemente e possam incidir, onde corresponde, em políticas públicas adequadas, como informam um conjunto de investigações e publicações. As principais ressalvas remetem a que a circuncisão do homem infectado pelo HIV não reduz a transmissão para a parceira sexual;(10) estudos prospectivos indicam que a circuncisão traz importantes taxas de complicação, mesmo quando realizadas em ambiente hospitalar. (11) Deve-se considerar ainda que a circuncisão pressupõe abstinência sexual durante o processo de cicatrização, dado que as relações sexuais durante este intervalo

aumentariam o risco de infecção. Além disso, deve-se ressaltar que a prática da circuncisão está vinculada a aspectos culturais e a determinantes religiosos o que dificultaria sua utilização fora desse contexto.

Portanto, há risco de se superestimar seu efeito protetor e possibilidades de redução do uso do preservativo ou até mesmo o não uso, além de adoção de comportamentos de maior risco, numa interpretação de que os circuncidados poderiam se sentir “vacinados”.(12)

E, finalmente, que não há evidência do efeito protetor em relações entre pessoas do sexo masculino.

Tem-se claro, portanto, que a adoção dessa medida encontra-se na dependência de vários fatores. Em epidemias onde prevalece a transmissão entre homens que fazem sexo com homens, não seria recomendada com base nas evidências científicas atualmente disponíveis. Já em cenários de feminização da epidemia, dado ser inexistente o efeito protetor para a população feminina, a circuncisão pode ser vista como inócua ou inclusive adversa para essa população em particular, uma vez que pode desestimular o uso do preservativo, ampliar a desigualdade de gênero e aumentar a taxa de transmissão entre casais sorodiscordantes quando a mulher é soronegativa. A decisão, todavia, da adoção dessa estratégia, depende, além da análise de aspectos culturais, de uma avaliação acurada do cenário epidemiológico da epidemia em nível de país.

Terapia Antirretroviral

Em 2000, uma publicação chegou aos

meios científicos compartilhando achados de uma pesquisa que estudou na comunidade de Rakai, Uganda, indivíduos portadores do HIV, não em tratamento específico, e com níveis variáveis de carga viral. O estudo envolveu 415 casais sorodiscordantes, teve caráter prospectivo e apresentou os seguintes resultados: 22% dos parceiros se infectaram durante o período do estudo; não se encontrou diferença significativa entre as taxas de infecção segundo sexo. Ou seja, a probabilidade de infecção entre homens e mulheres era a mesma, desde que tivessem o mesmo nível de carga viral, variável identificada como discriminante. A circuncisão pareceu oferecer proteção, uma vez que nenhum circuncidado foi infectado. A carga viral acima de 50, 000 cópias era fortemente associada ao risco de transmissão, a uma taxa de 23 infecções por 100 pessoas ano. 5,6% da transmissão também ocorreram entre os indivíduos que tinham carga viral entre 400 e 3.499 cópias, indicando que a transmissão pode se dar entre soropositivos que, teoricamente, têm baixo risco de progressão para doença. Todavia, nesse caso, a taxa de transmissão se traduz em 2,2 por 100 pessoas ano, dez vezes mais baixa quando comparada com aqueles sorodiscordantes que apresentavam carga viral maior que 50.000 cópias. Nenhuma infecção ocorreu quando se analisou os casais onde um dos parceiros eram sorodiscordantes com carga viral abaixo de 1500 cópias. (13) (14)

Outro estudo refere associação entre a carga viral e redução do risco de transmissão do HIV. Distinto do anteriormente descrito, quando os pacientes não se encontravam sob tratamento, este inclui a terapia antirretroviral como insumo na redução dos níveis de carga viral e, conseqüentemente, como insumo

de prevenção. O estudo reporta uma extraordinária redução de 92% no risco da transmissão do HIV envolvendo pacientes em regime de terapia antirretroviral. A pesquisa envolveu mais de três mil casais heterossexuais e sorodiscordantes em sete países africanos. Foram dois anos de estudo prospectivo cujo resultado pode revolucionar a perspectiva de acesso universal ao tratamento e consolidar o princípio estabelecido na Declaração da UNGASS sobre a indissociabilidade entre as ações de prevenção e tratamento. Das 103 novas infecções registradas durante o período apenas uma ocorreu a partir de um parceiro sob terapia. (15)

A taxa de transmissão entre os indivíduos sob terapia correspondeu a 0,37 (IC 95% 0,09—2,04) por 100 pessoas/ano e alcançou 2,24 (1,84—2,72) por 100 pessoas/ano naqueles que não iniciaram o tratamento— uma redução de 92% (razão de taxa de incidência ajustada 0,08, IC 95% 0,00—0,57, $p=0,004$). Os que não estavam em tratamento, a taxa mais alta de transmissão do HIV-1 (8,79 por 100 pessoas/ano) ocorreram naqueles com contagem de CD4 inferior a 200 células por μL . Nos casais nos quais o parceiro infectado com HIV-1 mas sem tratamento tinha uma contagem de CD4 superior a 200 células por μL , 66 (70%) das 94 transmissões ocorreram quando as concentrações plasmáticas de HIV-1 excederam 50.000 cópias por mL.

Este estudo confirma o anteriormente descrito quanto ao papel da carga viral na gênese da transmissão e o potencial preventivo da terapia. Revela também a importância da detecção precoce e tratamento oportuno, tendo em vista os resultados observados em pacientes com contagem de CD4 inferior a 200 por μL .

Os resultados destes estudos, todavia, não eliminam ou reduzem a necessidade do uso do preservativo em todas as relações sexuais que se somaria ao efeito protetor da terapia. A associação dos dois insumos faz-nos aventar a hipótese de um controle da epidemia em período bem mais precoce, desde que as condições de acesso universal sejam atendidas.

Barreiras Cervicais

O perfil da epidemia, cada vez mais feminizada e diante da inequidade de gênero presente em maior ou menor grau globalmente, exige, a incorporação de novas estratégias que possam empoderar a mulher na sua decisão de proteger-se da infecção pelo HIV. Como é cientificamente reconhecido, o risco de transmissão do HIV é maior do homem para a mulher em função da maior vulnerabilidade do trato reprodutivo feminino a infecção pelo HIV e outras infecções transmitidas sexualmente. Os métodos atualmente disponíveis, bem como outros adicionais vem sendo testados com vistas a estabelecer parâmetros científicos adequados do ponto de vista de sua eficácia como agente protetor da infecção. Aspecto relevante nessa perspectiva é a possibilidade de se associar barreiras cervicais a possível proteção por microbicidas, potencializando assim o efeito protetor resultante. Barreiras cervicais são substâncias físicas ou químicas que podem prevenir a gravidez e ou reduzem o risco de infecções sexualmente transmitidas, excluídos desse grupo os contraceptivos hormonais.

A versão mais moderna das barreiras cervicais é o diafragma, já amplamente utilizado como contraceptivo, de fácil manipulação e, de algum modo, já

culturalmente incorporado. Versões mais modernas encontram-se em desenvolvimento.

A proteção do cervix uterina durante uma relação sexual pode vir a ser importante método na prevenção da transmissão do HIV, uma vez que se trata de uma região de tecido muito frágil histologicamente e sujeito a traumas. É o local preferencial como porta de entrada de infecções sexualmente transmitidas e passagem para o sistema genital superior.

Diversos estudos têm sido realizados objetivando medir a eficácia do diafragma como barreira de proteção da mulher à infecção pelo HIV e outras infecções sexualmente transmitidas. Algumas pesquisas incluem também aspectos logísticos como acesso ao produto, lavagem e reuso do diafragma, habilidade para usá-lo e aspectos relativos a aceitabilidade. Apesar de continuar sendo uma das alternativas de empoderamento da mulher na promoção da autonomia no campo da prevenção pelo HIV, os estudos até o momento não têm demonstrado resultados satisfatórios do ponto de vista do efeito protetor do diafragma. Sua segurança e insignificante ocorrência de efeitos adversos, igualmente, são aspectos já constatados. Alguns estudos, também demonstraram alguma proteção contra a gonorréia, clamídia e doença inflamatória pélvica.(16)(17)

Profilaxia pré-exposicional (PrEP)

Trata-se de uma intervenção ainda experimental que usa antirretrovirais na prevenção da infecção pelo HIV. Por meio da ingestão de uma droga isoladamente ou combinação de drogas

previamente à exposição, com o objetivo de reduzir o risco da infecção pelo HIV. Diversas pesquisas clínicas encontram-se em desenvolvimento em todo o mundo em suas duas modalidades, uso de uma simples droga ou combinação de ARVs, utilizando-se aquelas que, além da alta eficácia demonstrada como terapêutica, apresentam menores efeitos colaterais e tem tomadas facilitadas. A fundamentação teórica dessa abordagem repousa no uso de medicação prévia a exposição já utilizada em diversas circunstâncias o que se denomina profilaxia. Esta é uma prática comum na prevenção da malária, por exemplo. Os estudos atuais se baseiam em experimentos feitos utilizando-se macacos, quando a ingestão prévia de ARV reduziu o risco de infecção. Esta é uma situação absolutamente distinta de PEP, já amplamente utilizada, por exemplo, em caso de acidentes ocupacionais, onde se presume uma exposição ao vírus. Os estudos atualmente em curso buscam estabelecer parâmetros de segurança e eficácia e somente após o cumprimento dos pré-requisitos da pesquisa clínica poderão ser submetidos a estudos de eficácia em larga escala.

Atualmente, pesquisas estão sendo conduzidas em Botsuana, Brasil, Equador, Estados Unidos, Quênia, Malawi, Peru, África do Sul, Tanzânia, Tailândia, Uganda, Zâmbia e Zimbábue. Estes estudos envolvem diferentes populações tais como, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis e homens e mulheres heterossexuais em áreas de alta prevalência. Dada a diversidade geográfica, cultural, socioeconômica e de perfil da epidemia, pretende-se que tais estudos respondam questões no contexto de diferentes rotas de exposição e sobre a aderência, como ocorre

com a prescrição da medicação para fins terapêuticos. A segurança das intervenções já oferece resultados satisfatórios obtidos em estudos com população feminina em Camarões, Gana e Nigéria, com o uso de uma dose diária de TDF. Dados adicionais com outras populações são esperados ainda em 2010.

Um dos aspectos que também vêm sendo estudados com prioridade refere-se ao aparecimento da fármaco-resistência entre pessoas que se infectaram durante o curso da pesquisa. Trata-se de uma intervenção em sua fase preliminar, sem resultados que permitam sua inclusão como prática em saúde pública. Entretanto, diante da magnitude da população a ser tratada e a importante lacuna existente entre a produção de antirretrovirais e as necessidades, mesmo se eficaz, faz-se necessário uma reflexão sobre aspectos éticos e prioridades das populações a serem assistidas, levando em conta outros métodos comprovadamente eficazes de prevenção. Os estudos disponíveis demonstrando a eficácia do tratamento específico na prevenção corroboram esta análise.(18) (19)

Tratamento do Herpes Vírus tipo 2

A ocorrência de úlceras genitais tem sido considerada como um fator que potencializa a infecção pelo HIV desde o início da epidemia. A partir dessa premissa e considerando a manifestação clínica do herpes genital, presume-se que o aparecimento dessa patologia aumente o risco de transmissão. Também se tem como evidência científica bem documentada que o HSV-2 é a mais importante causa de úlceras genitais em todo o mundo e sua prevalência supera amplamente a

prevalência do HIV e sua transmissão pode ocorrer mesmo quando há uso consistente e adequado do preservativo.

Estudos vêm sendo conduzidos em várias partes do mundo, buscando demonstrar que a terapia supressiva para o HSV-2, reduz o risco de infecção pelo HIV. No entanto, os resultados até agora obtidos não têm permitido demonstrar sua eficácia. Um aspecto positivo e, de algum modo já esperado nesses estudos, esta relacionado à redução da ocorrência de úlceras genitais em pacientes submetidos a terapia supressiva. Aciclovir tem sido a droga utilizada nessas pesquisas. Novos estudos se fazem necessários com vistas a demonstrar a eficácia dessa estratégia, dado seu potencial teórico de resultados favoráveis.(20)

Microbicidas

Microbicidas são produtos preparados para aplicação sobre a vagina ou reto com vistas à prevenção da transmissão do HIV durante relações sexuais. Esta é uma das mais promissoras agendas da prevenção ao lado da perspectiva de uma vacina. Diversos mecanismos podem ser considerados na atuação de microbicidas com esse objetivo, a saber: inativação ou morte de patógenos, fortalecimento da defesa natural e bloqueio da infecção através do estabelecimento de barreira entre o agente e células alvos. Chega a quase uma centena os produtos potenciais candidatos a microbicida, em sua maioria já submetida a pesquisas pré-clínicas. Algumas características são observadas em relação ao microbicida ideal, com relação à segurança e eficácia, custos acessíveis, disponibilidade em duas formulações – com e sem espermicidas e poder ser usado sem o conhecimento do

parceiro sexual. Este último considerado aspecto de extrema relevância dada as circunstâncias anteriormente descritas da inequidade de gênero e dependência da mulher na tomada de decisão por uma gama de motivos de cunho social, cultural e econômico.

Existem registros fundamentados de que mesmo um microbicida de eficácia moderada poderia ter um importante impacto na dinâmica da epidemia. Modelos matemáticos desenvolvidos dão conta de que em se tendo disponível um microbicida com uma eficácia de 60% sendo utilizado por uma proporção relativamente pequena de mulheres em países em desenvolvimento, poderia evitar cerca de 2.5 milhões de novas infecções em um período de três anos. Diversas formulações têm sido avaliadas e testadas na busca de maior eficácia e praticidade no seu uso, dentre as quais destacam-se:(21)

Microbicidas associados a antirretrovirais

representaria a geração mais avançada de microbicidas protegendo contra a infecção e mantendo altos níveis de drogas antirretrovirais nos fluídos genitais e tecidos celulares, substituindo assim a barreira de gel. Teria vantagens relacionadas a especificidade e a duração bem mais prolongada.

Anéis vaginais

Anéis vaginais têm sido usados junto com contraceptivos tornando-se potencial insumo que, ao ser associado com microbicidas e antirretrovirais, venha a ter um efeito protetor eficaz contra a infecção pelo HIV. Estudos conduzidos

demonstram que a liberação de ARVs pode durar aproximadamente um mês; de fácil aplicação, este insumo constituiria importante aporte na estratégia de prevenção, desde que comprovada sua eficácia.

Tabletes Vaginais

Em busca de alternativas aos tradicionais microbicidas, pesquisadores desenvolveram um tablete vaginal em forma de amêndoa que, de acordo com testes laboratoriais pode se dissolver rapidamente e liberar ARVs em nível adequado e sustentável por aproximadamente doze horas. O estudo envolveu duas drogas específicas. Contudo, pesquisas adicionais são necessárias antes de uma avaliação envolvendo fases mais avançadas de investigação.(22), (23)

Quick-dissolve

Equipe de pesquisadores desenvolveu um microbicida vaginal como um filme menor do que um chiclete e tão fino quanto uma folha de papel. O filme é feito de um polímero de álcool polivinílico, um plástico sintético solúvel em água já usado em produtos biomédicos, incluindo filmes contraceptivos, soluções para lentes de contato etc. Esse produto foi facilmente impregnado com um antirretroviral. Trata-se de um produto de esperançosa perspectiva como microbicida. Encontra-se em fase inicial e diversas etapas de pesquisa deverão ser ainda cumpridas.

Apesar de não se ter obtido até o momento resultados satisfatórios na utilização de microbicidas do ponto de vista de sua eficácia para prevenir a infecção pelo HIV, esta é uma área de futuro promissor. Os mais recentes produtos candidatos apresentam

um potencial bastante alto de eficácia. O anel vaginal flexível contendo ARVs com liberação sustentável das drogas por trinta dias, o filme vaginal e a “amêndoa” vaginal, são as mais recentes opções em estudo, ainda que em fases iniciais de investigação clínica.(24)

Vacina

Decorridos quase trinta anos desde o advento da aids, a busca de uma vacina tem sido objeto de investigações e pesquisas em diversas partes do mundo, sem no entanto, alcançar resultados satisfatórios. De diversos matizes são as dificuldades enfrentadas para se obter uma vacina eficaz, considerando que a grande maioria das cepas circulantes deveria estar contemplada no produto. Além disso, o fato do vírus apresentar alta capacidade de mutação como parte de sua estratégia de enganar o sistema imunológico, exige que uma vacina eficaz seja capaz de oferecer proteção para futuros mutantes. A maior parte das vacinas até então desenvolvidas tem como objetivo produzir anticorpos contra a proteína GP 120, encontrada na superfície viral. Uma vacina ideal deve incorporar material genético de pelo menos três subtipos mais comuns A, B e C, que representa, aproximadamente, 90% de todas as infecções existentes no mundo.

As pesquisas desenvolvidas levam em conta a necessidade de obtenção de dois tipos de vacina: a preventiva e a terapêutica, esta última com vistas a proteger os indivíduos já infectados. Este tem sido um dos aspectos realmente importantes na área de investigação uma vez que, além de buscar um produto que ofereça proteção contra infecção, tem-se clara a necessidade de se obter uma vacina que proteja o bebê

da transmissão vertical e evite a progressão da infecção naqueles já infectados. Ao longo do processo de pesquisa diversas formulações têm sido utilizadas para desenvolvimento do produto candidato a vacina, algumas das quais estão descritas a seguir:

Preparação de vírus inativado inteiro apresenta a vantagem de não excluir nenhum antígeno que poderia ser importante na resposta protetora.

Envelope

Proteínas do envelope têm sido uma das referências mais importantes no desenvolvimento de uma vacina tendo em vista que os epítomos de células T e epítomos neutralizantes encontram-se localizados nas proteínas do envelope. Epitopo é a menor parte de um antígeno capaz de estimular resposta imunológica se ligando ao anticorpo.

Peptídeos sintéticos

Uma das abordagens também utilizadas tem sido a geração de peptídeos sintéticos que contêm os epítomos de maior interesse em vez de toda gp160 ou gp120. Essa técnica permite a inclusão de apenas estruturas de real importância na resposta imunitária. Todavia, a resposta imunitária pode ser reduzida quando se compara com aquela conferida por proteínas inteiras.

Proteínas internas ou core proteínas têm recebido menos atenção dos pesquisadores ainda que seja de extrema importância na geração de resposta imune de mediação celular.

Vírus vivo atenuado

esta estratégia busca imitar a exposição natural na expectativa de que a memória imunológica e a imunidade ao longo da vida vão ser induzidas. Utiliza-se o gen ao invés de antígenos como fonte de resposta imunogênica.

Vetores vivos

Utiliza-se a inserção de gens do HIV ou SIV em bactérias ou vírus. São produzidas por engenharia de genomas virais. Vaccinia poxvirus e canarypox são dois dos vetores mais promissores uma vez que eles estão bem caracterizados, têm grandes genomas de DNA para a incorporação de antígenos alvos múltiplos, e podem infectar diversos tipos de células diferentes. Outros vetores que estão sendo considerados são a salmonela, adenovírus, póliovírus e BCG

Infelizmente, os investimentos na busca de uma vacina não têm sido aqueles necessários para avançar de modo mais célere. A grande maioria dos recursos alocados, ainda que insuficientes, vem do setor público o que denota uma preocupação reduzida da indústria privada na busca deste insumo, certamente decisivo na mudança do curso da epidemia.

Como pode ser constatado não é pouco o avanço tecnológico no campo da prevenção disponível na atualidade. Entretanto, o desenvolvimento científico precisa acompanhar as demandas e lacunas das populações vulneráveis com relação ao acesso a insumos de prevenção, tratamento e assistência integral ao HIV/Aids. De uma perspectiva de investimento e lucro, precisa se avançar a um enfoque de saúde como direito social.

REFERÊNCIAS

1. UNAIDS. Relatório Mundial. novembro 2009.
2. HIV Reference: History “So little time...” A year-by-year timeline of the epidemic -- What did they know? -- When did they know it? - Aegis: AIDS Education Global Information System – acesso em 05/06/2010.
3. Oldest Aids case found; Scientists say 1959 blood sample contains virus The San Francisco Examiner; February, 3, 1998 Lisa M. Krieger, Examiner Medical Writer.
4. The Millennium Development Goals (MDGs)-United Nations Millennium Declaration, September 2000.
5. Declaration of Commitment on HIV/AIDS- United Nations General Assembly - Special Session on HIV/AIDS, 25 - 27 June 2001.
6. What countries need- Investments needed for 2010 targets- UNAIDS February 2009.
7. Cost-effectiveness of HIV prevention interventions in Andhra Pradesh state of India - Lalit Dandona^{1,2}, SG Prem Kumar¹, G Anil Kumar¹ and Rakhi Dandona¹ ¹ Public Health Foundation of India, ISID Campus, 4 Institutional Area, Vasant Kunj, New Delhi 110070, India ² Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, 2301 5th Avenue, Seattle, WA 98121, USA.
8. Critical Choices In Financing The Response To The Global HIV/AIDS: Robert Hecht, Lori Bollinger, John Stover, William McGreevey, Farzana Muhib, Callisto Emas Madavo e David de Ferranti.
9. Male Circumcision for HIV Prevention in High HIV Prevalence Settings: What Can Mathematical Modelling Contribute to Informed Decision Making? -September 2009, PLoS Medicine
10. Lancet 2009; 374: 229–37, Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial.
11. Circumcision Exposed Rethinking a Medical and Cultural Tradition by author Billy Ray Boyd 174 pages - Crossing Press 1998
12. Circumcision for HIV Prevention: Failure to Fully Account for Behavioral Risk Compensation, Kalichman S, Eaton L, Pinkerton S, 2007 Circumcision for HIV Prevention: Failure to Fully Account for Behavioral Risk Compensation. PLoS Med 4(3): e138. doi:10.1371/journal.pmed.0040138
13. Quinn CT et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. New England Journal of Medicine 342 (12): 921-929, 2000
14. Therapeutic reductions of HIV viral load to prevent HIV transmission: data from HIV discordant couples; Rakai, Uganda. Quinn T, Gray R, Sewankambo N, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, Meehan M, Lutalo T; International Conference on AIDS. Int Conf AIDS. 2000 Jul 9-14; 13: abstract no. TuPeC3391. T. Quinn, Johns Hopkins University/NIH, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University, USA.

15.Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis Deborah Donnell, Jared M Baeten, James Kiarie, Katherine K Thomas, Wendy Stevens, Craig R Cohen, James McIntyre, Jairam R Lingappa, Connie Celum, for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team -Published Online May 27, 2010 DOI:10.1016/S0140- 6736(10)60705-2.

16.Methods for Improving Reproductive Health in Africa (MIRA) – MIRAFactsheet - 12july07.

17.Methods for improving reproductive health in Africa: A phase III trial of the diaphragm and lubricant gel for HIV prevention in women.

18.FACT SHEET: Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention January 2010.

19.CDC's Clinical Studies of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention.

20.HPTN 039- Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acyclovir for the reduction of HIV acquisition among high risk HSV-2 seropositive, HIV-seronegative individuals.

21.The Lancet, Volume 371, Issue 9630, Pages 2109 - 2119, 21 June 2008 - Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomized, double-blind, placebo controlled trial.

22.HPTN- Microbicides for Prevention Research Overview- <http://www.hptn.org/>

[prevention_science/microbicides.asp](http://www.science/microbicides.asp)

23.Science Daily <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100524101332.htm>

24.AIDSMap News - Microbicides: the quest for user-friendly formulations <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100524101332.htm>

25.A Timeline of HIV Vaccine Research -The First 20 Years By Elizabeth Boskey, Ph.D., About.com Guide Updated October 20, 2009

26. Coulter A.H. "The Current Status of Vaccine Development: Are We Any Closer?" *Aids Patient Care*. June 1992, 6(3): 123-125.

27. Dolgin E. "Fresh targets give hope for HIV vaccine" *Nature News*. September 3, 2009. (Accesed online 10/1/09)

Miedema F. "A brief history of HIV vaccine research: stepping back to the drawing board?" *AIDS*. 2008 Sep 12;22(14):1699-703.

28. Adapting to Realities: Trends on HIV Research Funding, 2000-2008

http://www.ghtcoalition.org/files/AVAC_adaptingto realities.pdf