

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 8

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - NOVEMBRO DE 2002



MUNDO

Conferência de Barcelona
Páginas 5 a 10

NOVIDADE

Superinfecção pelo HIV
Páginas 2 a 4

BRASIL

Encontro na região Sul
Páginas 20 e 21

ÍNDICE

Editorial

<i>Superinfecção com HIV-1 - uma advertência</i>	2
<i>Informe Breve: Um paciente com superinfecção pelo HIV-1.....</i>	4

Notícias

<i>Vacinas Anti-HIV em Barcelona.....</i>	5
<i>Outras notícias de Barcelona</i>	8

Primeira Leitura

<i>Para Entender as Vacinas</i>	11
---------------------------------------	----

Artigos

<i>Comitês Comunitários reúnem-se em São Paulo</i>	12
<i>Os desafios da educação comunitária em projetos de pesquisa</i>	14
<i>O ensaio HTVN 026 continua no Rio: Por que não vai para São Paulo</i>	16
<i>Estudo em Portugal descobre difusão do subtipo G do HIV</i>	18
<i>Ativistas comunitários e o novo sítio de ensaio no sul do Brasil</i>	20
<i>UDIs e ensaios de Vacina: o que a ciência diz sobre isso?</i>	22
<i>Se tivéssemos hoje uma vacina : assegurando o acesso a futuras vacinas anti-Aids</i>	25
<i>Ensaios de vacinas preventivas em curso e previstos</i>	28

<i>Glossário</i>	31
------------------------	----

BARCELONA, SUBTIPOS E SUPERINFECCÃO



Estivemos presentes à XIV Conferência Internacional de AIDS em Barcelona e assistimos a algumas apresentações em que notamos o crescimento do campo de vacinas terapêuticas. Na Conferência, o governo brasileiro anunciou que investirá uma verba de US\$ 2 milhões por ano na pesquisa de vacinas anti-HIV. Os nossos parabéns à iniciativa. Ao mesmo tempo, a Coordenação Nacional de DST-AIDS assinou uma carta de cooperação com a IAVI, ONG sediada em Nova Iorque, com uma enorme contribuição na área de vacinas anti-HIV no mundo.

Neste número do Boletim, trazemos um resultado (condensado) sobre superinfecção publicado na edição de 5 de setembro deste ano do *New England Journal of Medicine* e o editorial desse mesmo número que faz comentários sobre este artigo. Realmente é desencorajador e suas conseqüências devem ser cuidadosamente avaliadas. Esse resultado significaria que a resposta do sistema imunitário para controlar um subtipo de HIV pode ser insuficiente para controlar um outro subtipo. Ou seja, temos um exemplo de que a proteção cruzada entre subtipos nem sempre existe. E, é claro, a afirmação que segue é que se o sistema imunitário não consegue realizar a proteção cruzada, dificilmente uma vacina conseguirá suscitar uma resposta do sistema imunitário capaz de realizar essa função. Em outras palavras, talvez seja necessária uma vacina contra grupos de subtipos, o que é muito complexo. Vale ler o editorial e o artigo do *New England* com cuidado. Ele mostra também que a prática do sexo seguro é uma questão de sobrevivência para as pessoas com HIV.

Em contraposição a esse fato, há resultados da vacina da Glaxo SmithKline em macacos, publicados no Boletim 7 que mostram defesa contra diversas variedades de vírus. Também a vacina da Merck, produzida a partir de um

subtipo B, e em ensaios em humanos, mostrou in vitro resultados contra os subtipos A e C. Fazemos um relato de apresentações em Barcelona de ambas.

Nesta edição, mostramos, ainda, o crescimento da pesquisa de vacinas no mundo. Para tanto, apresentamos uma tabela de ensaios planejados pela HVTN. Do Brasil, temos a novidade do Encontro Sulbrasileiro de Vacinas Anti-HIV, organizado pelo GAPA-RS e que congregou mais de 80 membros de ONGs/AIDS.

Espera-se, até o final do ano, os resultados do ensaio de eficácia da AIDS-VAX gp120 no Canadá, EUA, Países Baixos e Porto Rico, realizado em mais de cinco mil voluntários, que receberam cada um, sete doses. O ensaio deve detectar uma eficácia superior a 30%. Embora a expectativa de alguns cientistas não seja a melhor, e mesmo que a vacina não seja eficaz, os dados obtidos podem ter importância para algumas questões, como a de anticorpos facilitadores. A conferir no final do ano.

Boa leitura!



Este número é dedicado à memória de Wagner Teixeira, tesoureiro do CIV, que faleceu em 12 de julho de 2002. Sua humildade e simpatia, além de sua dedicação, deixaram uma enorme saudade.

SUPERINFECÇÃO COM HIV-1 — UMA ADVERTÊNCIA

Por Philip J.R. Goulder, M.D., Ph.D, e Bruce D. Walker, M.D., do Hospital Geral de Massachusetts.
Adaptado do editorial do The New England Journal of Medicine (edição de 5/9/2002).

A infecção aguda pelo vírus tipo 1 (HIV-1) de imunodeficiência humana normalmente está associada a uma síndrome similar à da influenza (gripe), com níveis de vírus tipicamente superiores a 10 milhões de partículas por mililitro na corrente sanguínea durante o período sintomático inicial. Esses sintomas agudos normalmente se resolvem dentro de uma ou duas semanas, quando há uma redução gradual da viremia para uma média de cerca de 30 mil partículas por mililitro um ano após a infecção. Acredita-se que essa queda dramática na viremia seja devido à indução de respostas imunológicas parcialmente eficazes contra o vírus – apesar de que, sem tratamento, a viremia aumenta lentamente ao longo do tempo. A conclusão de que a contenção inicial do vírus representa uma resposta imunológica parcialmente protetora é apoiada por estudos em modelos animais com AIDS, nos quais os elevados níveis iniciais do vírus persistem quando o subgrupo CD8 de linfócitos-T é removido experimentalmente. Em conjunto, essas observações sugerem que são geradas respostas imunológicas eficazes contra o HIV-1, mesmo sendo essencialmente incapazes de prevenir a progressão da doença.

Outra forma de abordar a eficácia da imunidade induzida pela infecção pelo HIV-1 é examinar se a infecção com uma variante genética específica de HIV-1 pode ou não fornecer proteção contra superinfecção com uma segunda variante genética específica após a contenção par-

cial do primeiro vírus. Mais de uma dúzia de subtipos diferentes do HIV-1, chamados clades, têm sido identificados mundialmente e podem ser diferenciados uns dos outros em cerca de 30% na sequência do gene *env* e 15% na sequência do gene *gag*.

Embora inúmeros casos de novas infecções simultâneas com duas variantes distintas de HIV-1 tenham sido relatados, tem havido poucos casos claros de superinfecção nos quais um segundo vírus infecta o hospedeiro

Estudos de modelos animais têm demonstrado que conseguir uma proteção contra variantes genéticas específicas e divergentes do vírus que causa a AIDS será certamente uma tarefa descomunal e pode requerer o desenvolvimento de vacinas polivalentes.

logo depois de se chegar a um regime quase-estável com relação ao primeiro vírus. Apesar de modelos experimentais de AIDS em animais indicarem que a superinfecção é possível, não existe documentação sobre tal ocorrência em humanos. O pressuposto de que a superinfecção não ocorre em humanos infectados com HIV-1 reforçou as esperanças de que pode ser possível desenvolver uma vacina contra a AIDS amplamente protetora e provavelmente também influenciou decisões de comum acordo entre parceiros infectados com HIV-1 sobre se devem ou não seguir as recomendações sobre a prática de sexo seguro.

Superinfecção pode ocorrer depois

Num artigo do The New England Journal of Medicine, de 5 de setembro de 2002, cujo resumo publicamos neste número do Boletim, uma equipe da Universidade de Genebra, do Hospital Pitié Salpêtrière, em Paris, e da GlaxoSmithKline, do Reino Unido, contesta esses pressupostos e fornece evidências convincentes de que a superinfecção HIV-1 pode ocorrer muito tempo depois da infecção inicial. O caso que descrevem, uma infecção inicial com HIV-1 subtipo (clade) AE, que é predominante no Sudeste Asiático, foi documentada em 1998. Durante os 28 meses subsequentes, o único vírus detectado no paciente foi o mesmo subtipo AE. Durante esse período, o paciente foi tratado com sucesso com um esquema de quatro medicamentos contra HIV-1. Três meses após ter parado o tratamento devido à reação tóxica aos medicamentos e três semanas depois que ele teve contatos sexuais adicionais no Brasil, o subtipo B do HIV-1, que é endêmico no Brasil, foi detectado quando o paciente teve um rebote súbito na viremia (carga viral). Apesar de não conseguir identificar a pessoa infectada com o subtipo B no Brasil, que lhe transmitiu o vírus e, portanto, impossibilitando a documentação de uma evidência inequívoca da superinfecção, esses dados suportam veementemente a conclusão de que esse paciente foi primeiro infectado por um vírus subtipo AE e superinfectado, depois de mais de dois anos, por

um vírus subtipo B, que acelerou a progressão da doença. Uma superinfecção pelo HIV-1 similar, com dois subtipos diferentes, também foi recentemente descrita em dois usuários de drogas injetáveis na Tailândia.

Quais são as conseqüências para as iniciativas da vacina anti-HIV-1, se é possível demonstrar que a imunidade anti-HIV-1 não pode fornecer proteção contra a infecção por diferentes subtipos do vírus? Há aspectos desse caso que não precisam nos levar ao desespero. Primeiro, as respostas imunológicas específicas ao HIV-1 detectadas foram de direcionamento limitado e insatisfatórias, porque os linfócitos-T citotóxicos¹ somente visavam uma única região do vírus identificado. A expansão gradual típica das respostas imunológicas pode ter sido moderada devido ao tratamento precoce e eficaz e pode ter esvaído ainda mais durante o período de terapia antiviral eficaz. Em segundo lugar, casos de superinfecção ocorrendo como conseqüência de exposição a um subtipo de vírus geneticamente diferente não definem a probabilidade de tais eventos. A exposição a uma cepa homóloga de vírus, ou seja, uma variedade do vírus dentro do mesmo subtipo, é provavelmente muito mais freqüente do que a exposição a subtipos geneticamente diferentes e, portanto, mais relevante para os programas da vacina.

Dessa forma, se uma vacina pode induzir, em pessoas totalmente imunocompetentes², respostas imunológicas amplamente baseadas específicas ao HIV-1, que estão associadas com o controle bem-sucedido da viremia, a vacina pode vir a ser bem-sucedida mesmo em face ao raro desafio apresentado por um diferente subtipo de vírus. Finalmente, a maioria dos programas de desenvol-

vimento de vacinas anti-HIV-1 assume que a proteção contra múltiplos subtipos será difícil de se conseguir. Na verdade, a variação viral na infecção HIV-1 excede de longe as infecções observadas na influenza (gripe) e o próprio vírus influenza apresenta diferenças suficientes ao longo do tempo, necessitando de uma nova vacina a cada ano. Estudos de modelos animais têm demonstrado que conseguir uma proteção contra variantes genéticas específicas e divergentes do vírus que causa a AIDS será certamente uma tarefa descomunal e pode requerer o desenvolvimento de vacinas polivalentes.

Ponta do iceberg

A perspectiva menos otimista desse caso é que ele pode ser a ponta do iceberg — que a superinfecção pode ser freqüente e pode explicar a presença de vírus recombinantes por todo o mundo. O fato de que as primeiras descrições de superinfecção em humanos envolvem subtipos heterólogos do vírus pode simplesmente refletir o fato de que é mais fácil se demonstrar a superinfecção quando dois subtipos distintos então envolvidos do que quando somente um subtipo está envolvido. Vale a pena lembrar que somente uma fração muito reduzida de linfócitos-T CD4 está infectado ao mesmo tempo, deixando presumivelmente um grande número de células não-infectadas disponíveis para serem alvo da variante genética viral da superinfecção. Deve-se tomar cuidado ao concluir que a resposta imunológica foi necessariamente fraca no paciente descrito por Jost e colaboradores, desde que somente epitopos (determinantes antigênicos)³ previamente definidos de linfócitos-T citotóxicos foram testados para reconhecimen-

to e identificação, e desde que os níveis da atividade de linfócitos-T auxiliares específicos do vírus e de anticorpos neutralizantes não foram determinados. Também é difícil ignorar o fato de que esse paciente apresentou duas das moléculas HLA classe I (características genéticas), mais consistentemente associadas com o controle eficaz do HIV-1 — especificamente HLA-B57 e HLA-B51. No pior cenário possível, a superinfecção com um vírus que difere somente por um aminoácido em um epitopo (determinante antigênico) crítico pode ser associada com a falta de controle imunológico e progressão à AIDS

Pessoas infectadas e não-infectadas devem exercer o mesmo grau de vigilância para se prevenir contra a exposição ao HIV-1. Essa é uma mensagem de saúde pública que precisa ser transmitida em alto e bom tom, de forma bem clara.

As implicações para a saúde pública a respeito desse e de outros casos de superinfecção são claras. Os dados demonstram que a infecção pelo HIV-1 não fornece necessariamente proteção contra superinfecção por outro subtipo de HIV-1, mesmo que não revelem quão provável tal superinfecção possa ser. Quase que por definição, podemos declarar que a variante genética do vírus da superinfecção será aquela que não está sendo contida apropriadamente pela resposta imunológica desenvolvida contra a variante inicial. Dessa forma, a superinfecção pode ocasionar uma progressão mais rápida da doença. Portanto, pessoas infectadas e não-infectadas devem exercer o mesmo grau de vigilância para se prevenir contra a exposição

1 Células-T assassinas, célula do sistema imunológico que destrói células infectadas ou cancerígenas

2 Capaz de desenvolver uma resposta imunológica apropriada

3 Epitopos: antígeno [substância] específico que estimula respostas imunológicas específicas

ao HIV-1. Com a atividade sexual aparentemente aumentando entre pessoas infectadas com HIV-1, essa é uma mensagem de saúde pública que precisa ser transmitida em alto e bom tom, de forma bem clara.

O relatório do caso atual deixa diversas questões em aberto, mas essas questões irão claramente auxi-

liar a focar os futuros esforços de pesquisa. Por exemplo, qual é a extensão do número crescente de vírus recombinantes ao redor do mundo como resultado da superinfecção? A superinfecção ocorre dentro dos subtipos? Tais casos podem ser utilizados para dissecar e analisar os componentes da imunidade prote-

tora na infecção HIV-1? Necessitamos urgentemente de avaliações detalhadas sobre as respostas imunológicas e sobre as seqüências de vírus circulantes antes e depois da perda do controle da viremia em casos de superinfecção. A magnitude da tarefa de criar uma vacina anti-AIDS eficaz ficará, então, mais evidente. ■

INFORME BREVE: UM PACIENTE COM SUPERINFECÇÃO PELO HIV-1

Por Stephanie Jost, Marie Charlotte Bernard, Laurent Kaiser, Sabine Yerly, Bernard Hirschel, Assia Samri, Brigitte Autran, Li-Ean Goh e Luc Perrin (Universidade de Genebra, Hospital Pitié Salpêtrière, Paris; GlaxoSmithKline, Reino Unido)
Artigo adaptado e condensado do *New England Journal of Medicine* (5 de setembro de 2002; Vol 347 (10), 731-736)

Em novembro de 1998, um homem de 38 anos apresentou uma síndrome de infecção aguda pelo HIV-1. Os anticorpos eram indetectáveis, a carga viral em plasma era de 805 mil cópias por mililitro e os CD4 eram 684 células por mm³. As seqüências genéticas da transcriptase reversa e da protease não mostraram mutação alguma associada com resistência a medicamentos e identificaram o subtipo AE do HIV-1. Durante anos, esse paciente teve contato sexual com múltiplos parceiros masculinos desconhecidos. Ele entrou no ensaio Qwest em novembro de 1998 e recebeu terapia antiviral com azt, 3tc, abacavir e amprenavir por 27 meses. Do 21º ao 27º mês, ele participou num ensaio de vacinação e recebeu, depois de randomização, ALVAC vCPI 452.

Seis semanas depois do início da terapia antiviral, a carga viral desceu para mil cópias por ml. O tratamento foi interrompido por

seis semanas devido à toxicidade hepática. Depois de retomar a medicação, a carga viral decresceu rapidamente para menos de 50 cópias por ml. Após a vacinação, a terapia antiviral foi interrompida, em janeiro de 2001, como parte do protocolo. Em fevereiro de 2001, a carga viral subiu para 80 mil cópias por ml (primeiro rebote) e depois diminuiu para 21 mil cópias por ml. Um rápido aumento da carga viral foi observado em 10 de abril e oscilou entre 200 mil e 400 mil cópias por ml pelos próximos quatro meses. Os sintomas do paciente (fadiga transitória e febre) foram suaves, e ele se recusou a retomar a terapia antiviral durante o período.

Sua história revelou que ele teve vários contatos sexuais desprotegidos no Brasil três semanas antes do segundo rebote da viremia. Quatro meses depois do segundo rebote, porém, a terapia foi retomada, e a carga viral rapidamente caiu. O segundo rebote

envolveu o subtipo B, que rapidamente substituiu o subtipo AE. Não foi detectado o subtipo B nas amostras de sangue coletadas anteriormente ao segundo rebote viral.

O curso biológico depois da superinfecção com o subtipo B foi caracterizado pela persistência de altos níveis de carga viral e uma perda de 300 células CD4 por mm³ dentro dos quatro meses da emergência do subtipo B. A superinfecção pelo subtipo B levou a uma rápida progressão da doença em contraste com a doença observada em superinfecção em macacos. Nossos dados indicam que a infecção natural não necessariamente induz proteção cruzada entre subtipos. Deve haver um acompanhamento cuidadoso das cepas do HIV-1 circulantes no contexto de desenvolvimento de vacinas. Nossas observações também apóiam o uso de precauções de sexo seguro ainda entre pessoas infectadas pelo HIV-1.

VACINAS ANTI-HIV EM BARCELONA

Por Norma Rubini



As vacinas anti-HIV foram um dos temas de destaque durante a XIV Conferência Internacional de AIDS, realizada em Barcelona, na Espanha, de 8 a 11 de julho deste ano. Na realidade, a ênfase nas vacinas não ocorreu em função de avanços científicos significativos, mas sim como consequência da visão atual das limitações da terapia anti-retroviral e da necessidade de investir em outras estratégias para o controle da infecção pelo HIV. Após o entusiasmo inicial com o advento da terapia anti-retroviral combinada potente (HAART), constatou-se que, por mais eficazes que fossem os esquemas anti-retrovirais, a erradicação do HIV era impossível devido à sua persistência nos reservatórios virais. Além disso, a cada ano novos efeitos adversos dos medicamentos anti-retrovirais, alguns potencialmente letais, são identificados e descritos.

Na sessão plenária sobre “Vacinas Anti-HIV: Ciência e Política”, Lawrence Corey, pesquisador principal da HVTN (Rede de Ensaio de Vacinas anti-HIV dos Institutos de Saúde dos Estados Unidos) abordou os principais obstáculos ao desenvolvimento de uma vacina anti-HIV, destacando: a ausência de marcadores de proteção contra a infecção pelo HIV, os vários mecanismos de escape do sistema imunitário desenvolvidos pelo HIV e o maior investimento de recursos financeiros na pesquisa de medicamentos anti-retrovirais em detri-

mento dos estudos com vacinas. Com relação aos aspectos imunológicos, ressaltou que para obtermos uma vacina efetiva é necessário que esta seja capaz de induzir a produção de anticorpos neutralizantes que bloqueiem os vírus livres nas secreções e de células T de memória que atuem nas células infectadas pelo HIV.

Posteriormente, Corey discorreu sobre o histórico e perspectivas das pesquisas em vacinas anti-HIV, lembrando que a “primeira onda” de vacinas utilizando antígenos do envelope viral não teve êxito principalmente devido à ausência de indução de resposta imunitária celular. A “segunda onda” de vacinas anti-HIV reconheceu a importância da resposta específica dos linfócitos T CD8 citotóxicos (CTL) contra o HIV e baseou-se no desenvolvimento de vacinas recombinantes. Atualmente, estamos atravessando a “terceira onda” que aponta a estratégia de vacinas DNA combinadas a um reforço com vacinas recombinantes como mais promissora. No momento, existem 66 pesquisas com vacinas anti-HIV, sendo que somente dois estudos encontram-se em Fase III. Caso essas vacinas demonstrem eficácia e segurança, poderão estar disponíveis em 2004/2005.

Finalizou comentando que muito provavelmente a primeira geração de vacinas anti-HIV não irá prevenir a infecção, mas sim diminuir a taxa de replicação viral. A diminuição da taxa de replicação viral poderá ter um impacto positivo na redução da transmissão do HIV. Entretanto, não é possível saber se o controle da viremia será duradouro e qual o risco da emergência de cepas mutantes a médio e longo prazo.

Ensaio clínico e pré-clínico

Na sessão “Vacinas: Ensaio Clínico e Pré-clínico” foram apresentados estudos com vacinas DNA e vacinas recombinantes utilizando vetores virais. Estudo realizado com modelos de AIDS em macacos investigou comparativamente vacinas com DNA proviral (SHIV) depletado do *nef* e *env* expressando *gag* ou *tat*. A vacina expressando antígenos do *gag* demonstrou melhor indução de resposta imune celular contra o HIV, incluindo a resposta de células T auxiliaadoras e células T citotóxicas. Nenhuma das vacinas demonstrou eficácia na proteção contra a infecção, mas foi observada excelente ação contra a infecção aguda.

K. Matsuo e colaboradores, do JST Vaccine Project do Ministério da Saúde da Tailândia, relataram estudos em modelos animais (macacos) com vacinas recombinantes expressando antígenos do *gag*, utilizando como vetores vivos o *Mycobacterium bovis* (BCG) e uma cepa de vírus *Vaccinia* altamente atenuada. Os macacos imunizados com ambas as vacinas demonstraram uma melhor resposta imune celular quando comparados aos macacos imunizados com apenas uma das vacinas. A proteção contra a provocação através de inoculação retal com o SHIV foi parcial; ocorrendo a infecção, mas com uma supressão da replicação viral 100 vezes mais baixa do que a observada nos macacos não-imunizados.

Foi apresentado também um estudo em Fase I/II com a ALVAC-HIV vCP1521 que está sendo conduzido na Tailândia. Essa vacina foi construí-

da utilizado um vetor vivo (Canarypox) expressando antígenos dos subtipos B e E. A Fase II incluiu 46 voluntários no grupo que recebeu a vacina e 15 pessoas no grupo-controle. A vacina foi bem tolerada, ocorrendo indução de resposta linfoproliferativa específica contra os antígenos do envelope viral dos subtipos B e E em 76% e 89% dos voluntários, respectivamente.

S. Nitayaphan e colaboradores, do Instituto de Pesquisa em Ciências Médicas do Exército da Tailândia, estão desenvolvendo estudo em Fase II com a vacina recombinante ALVAC-HIV (vCP1521) associada a um reforço com a AIDSVAX B/E em indivíduos com baixo risco para a aquisição do HIV. Os resultados preliminares indicam uma boa tolerância e segurança. Dentre os voluntários imunizados com as duas vacinas, 71% desenvolveram anticorpos neutralizantes contra o subtipo E e 98% contra o subtipo B. Os resultados com relação à resposta imune celular ainda não estão disponíveis. Caso venham a ser favoráveis, esta associação de vacinas deverá ser candidata a ensaios de Fase III.

Ensaios clínicos com vacinas anti-HIV

A apresentação dos estudos com vacinas anti-HIV em fases mais avançadas ocorreu no Simpósio "Ensaios Clínicos com Vacinas Anti-HIV". Nessa sessão, foram abordados os estudos com a AIDSVAX B/B e AIDSVAX B/E. Ocorreu, ainda, uma discussão sobre temas gerais, incluindo a estimativa das necessidades mundiais, a capacidade de produção e distribuição de futuras vacinas anti-HIV e a importância da definição de parâmetros de eficácia de vacinas anti-HIV na proteção contra a doença.

O ensaio em Fase III com a AIDSVAX B/B está sendo desenvolvido na América do Norte e Europa. Esse estudo, duplo-cego, controlado, envolve

a participação de 5.418 voluntários (5.109 homens que fazem sexo com homens e 309 mulheres), e o esquema vacinal consiste na administração de sete doses da vacina ao longo de três anos. O principal efeito adverso observado, ocorrendo em 87% dos indivíduos imunizados, foi reação local com dor. Nenhum evento adverso grave foi relatado. Os resultados da eficácia deverão estar disponíveis no final de 2002 ou em 2003.

O estudo com a AIDSVAX B/E (Fase III) está sendo conduzido na Tailândia e conta com participação de 2.545 voluntários usuários de drogas injetáveis ilícitas, dentre os quais 93% do sexo masculino. Os resultados sobre segurança e eficácia serão concluídos somente em 2003.

Os programas de vacinação contra o HIV deverão estar integrados dentro de uma estratégia global de prevenção da infecção pelo HIV. É essencial a realização de ações de divulgação e informação que impeçam possíveis estigmas associados à vacina anti-HIV.

M. G. Hudgens, do Centro de Pesquisa de Câncer Fred Hutchison dos EUA, destacou que como a primeira geração de vacinas anti-HIV não irá proporcionar, provavelmente, uma proteção completa contra a infecção pelo HIV, é necessário avaliar nos ensaios clínicos os efeitos das vacinas na progressão para a doença. Como a carga viral é um dos marcadores utilizados para avaliação de progressão para a doença, sugeriu que a análise comparativa da magnitude da carga viral em indivíduos imunizados e não-imunizados infectados pelo HIV seja um parâmetro candidato da eficácia das vacinas na proteção contra a doença.

M.L.Chang, da Iniciativa de Vacinas da OMS-UNAIDS, discorreu sobre questões políticas relacionadas à disponibilização e uso de futuras vacinas anti-HIV de acordo com os diferentes cenários de eficácia vacinal. Apontou que as vacinas com baixa/moderada eficácia também poderão contribuir para a prevenção da infecção pelo HIV. O alvo principal dessas vacinas seriam as "populações de alto risco", tais como usuários de drogas injetáveis ilícitas, homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo e populações com alta prevalência de doenças sexualmente transmissíveis. As vacinas com alta eficácia poderão ser utilizadas de forma universal, independentemente do maior ou menor risco para a aquisição do HIV.

Contudo, os programas de vacinação contra o HIV deverão estar integrados dentro de uma estratégia global de prevenção da infecção pelo HIV. É essencial a realização de ações de divulgação e informação que impeçam possíveis estigmas associados à vacina anti-HIV. Torna-se necessário ainda o estabelecimento de ações que previnam o recrudescimento de comportamentos de risco, especialmente no caso de vacinas com baixa eficácia.

Concluiu comentando os obstáculos para realizar no presente uma estimativa das necessidades mundiais de uma vacina anti-HIV, devido, principalmente, à incerteza sobre o grau de eficácia da primeira geração de vacinas e à dificuldade em definir e identificar as populações de alto risco para a aquisição do HIV. Ressaltou, também, a importância de um amplo debate entre a indústria produtora de vacinas e as agências financiadoras para assegurar que o número necessário de doses de vacinas venha a ser produzido no prazo apropriado e a um custo acessível.

Imunomodulação

Ao longo da XIV Conferência Internacional de AIDS, foram apresentados vários trabalhos com intervenções imunológicas para pacientes com infecção pelo HIV/AIDS. Dentre esses estudos, destacaram-se os ensaios com a vacina terapêutica REMUNE (imunógeno HIV-1 inativado), interleucina-2 (IL-2), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e hormônio do crescimento. Os objetivos principais da utilização de imunomoduladores são estimular a resposta imune específica contra o HIV e/ou possibilitar uma melhor reconstituição imunológica em pacientes com infecção pelo HIV em estágio avançado.

E. Fernandez-Cruz e colaboradores, do Hospital da Universidade Gregório Marañón, na Espanha, desenvolveram estudo duplo-cego, placebo controlado, avaliando a eficácia da REMUNE em associação à terapia anti-retroviral potente (HAART). Foram analisados comparativamente 243 pacientes subdivididos em dois grupos; um grupo utilizando apenas HAART e outro grupo em uso da HAART associada à REMUNE. A vacinação terapêutica induziu um decréscimo na ativação do sistema imune, um aumento da resposta imune celular T auxiliadora e T citotóxica específica contra o HIV, bem como um impacto positivo no controle da viremia dos pacientes imunocompetentes em uso de HAART.

Estudo realizado na Tailândia investigou os efeitos da monoterapia com REMUNE durante 132 semanas em 223 voluntários infectados pelo HIV assintomáticos e com contagem de linfócitos T CD4 > 300 células/mm³. A média da contagem de linfócitos T CD4 manteve-se acima dos valores iniciais, com um aumento médio de 36 células/mm³. Doze pacientes (2,16/100 pessoas/ano) progrediram para AIDS de acordo com critérios

imunológicos e quatro pacientes (0,72/100 pessoas/ano) desenvolveram doença indicativa de AIDS. Os autores compararam esses dados com o curso natural da infecção pelo HIV na Tailândia, que apresenta uma taxa de progressão para AIDS de 6,8 a 12,2/100 pessoas/ano. Concluíram sugerindo que o uso da monoterapia com REMUNE em pacientes assintomáticos e sem imunodepressão pode retardar a progressão para a síndrome. A ausência de um grupo controle e um período maior de seguimento clínico não propiciam fundamentos para conclusões.

Valdez e colaboradores, do Centro de Pesquisa de AIDS Case Western dos EUA, avaliaram a resposta imunitária funcional de anticorpos em pacientes do ACTG 328 em uso de HAART +/- IL-2. Trinta e oito pacientes com contagem inicial de linfócitos T CD4 < 350 células/mm³ e apresentando após um período de 60 semanas ou mais de terapia com HAART +/- IL-2 carga viral < 2.000 cópias/ml foram imunizados com REMUNE, toxóide tetânico, vacinas contra hepatite A e B. Os pacientes do grupo da HAART + IL-2 apresentavam no momento das imunizações contagem de linfócitos T CD4 significativamente superior ao do grupo em uso somente de HAART (855 versus 444 células/mm³, p=0,02). Contudo, a resposta de produção de anticorpos aos antígenos imunizantes foi similar em ambos os grupos. Esses resultados indicam que, embora o uso de IL-2 aumente o número de células CD4, essas células adicionais não potencializam a produção de anticorpos em resposta a imunizações.

Inglaterra: Fase I

Estudo em Fase I desenvolvido na Inglaterra analisou comparativamente a resposta imunitária específica contra o HIV em 36 pacientes subdivididos em quatro grupos: 1) uso ape-

nas de HAART, 2) uso de HAART + IL-2, 3) uso de HAART + IL-2 + REMUNE e 4) uso de HAART + REMUNE. O uso de HAART isoladamente foi insuficiente para permitir uma reconstituição da resposta imune contra o HIV. Foi observada uma regeneração transitória da resposta imune anti-HIV nos pacientes em uso de IL-2 +/- REMUNE.

O uso de HAART resulta em benefícios clínicos e imunológicos significativos, mas o seu uso prolongado implica o risco de vários efeitos adversos. Por outro lado, a interrupção da terapia anti-retroviral acarreta um rebote na replicação viral e, conseqüentemente, risco de depleção da população de linfócitos T CD4 e desenvolvimento de AIDS. N. F. Bernard e colaboradores, da Universidade McGill, do Canadá, investigaram a eficácia do uso de GM-CSF e REMUNE na prevenção do rebote viral na interrupção da HAART em pacientes com excelente resposta virológica. Os pacientes (n=10) avaliados apresentavam carga viral < 50 cópias/ml por um período médio de dois anos, sendo submetidos a uma intensificação da HAART com didanosina + hidroxiuréia (seis meses), ao uso de GM-CSF (nos primeiros três meses) e a uma dose de REMUNE antes da suspensão da HAART. Após a interrupção da HAART, os pacientes mantiveram o uso de REMUNE a cada três meses. A interrupção da HAART resultou em rebote viral em todos os pacientes. Esses resultados indicam que essas estratégias imunomoduladoras não permitem a suspensão da HAART.

Reconstituição Imunológica

A reconstituição imunológica é um dos objetivos da terapêutica anti-retroviral. Entretanto, alguns pacientes, apesar da boa resposta virológica ao uso de esquemas anti-retrovirais potentes, apresentam dificuldade na reconstituição da população

de linfócitos T CD4. A normalização da contagem de linfócitos T CD4 em pacientes em uso de HAART é resultante de uma produção tímica adequada e da diminuição da destruição de linfócitos T CD4 pelo HIV no sangue periférico. A infecção pelo HIV de células progenitoras CD4+ no timo ocasiona um decréscimo na produção de linfócitos T CD4. Além disso, nos adultos ocorre um processo natural de involução tímica. Esses dois fatores podem dificultar a repopulação de linfócitos T CD4 em pacientes com boa resposta à terapia anti-retroviral, que iniciaram a terapia em uma Fase avançada da infecção pelo HIV.

Estudo desenvolvido por L.A. Napolitano e colaboradores, do Instituto Gladstone da UCSF, nos EUA, investi-

gou os efeitos do hormônio do crescimento (rhGH) em pacientes (n=5) com infecção pelo HIV em uso de HAART. Foi utilizado para comparação um grupo-controle incluindo sete pacientes com características clínicas e imunológicas similares. Foram observados aumento do volume e densidade tímica, através de avaliação por tomografia computadorizada pré e pós-terapia com rhGH, e aumento da população de linfócitos T CD4 naive.

A. Pires e colaboradores, do Imperial College do Reino Unido, avaliaram o uso de rhGH em 12 pacientes em uso de HAART com boa resposta. Os resultados também foram favoráveis; sendo evidenciados desenvolvimento de timócitos, indução de linfócitos T de memória e aumento da contagem

de células CD4 e CD8 naive. Foi ainda observado em outro estudo com o rhGH desenvolvido pelo mesmo grupo de pesquisadores aumento da resposta imunitária específica T auxiliar e T citotóxica contra o HIV.

Os resultados preliminares com o uso de rhGH, embora promissores, não permitem a sua utilização fora do âmbito dos ensaios clínicos. São necessários novos estudos com maior número de pacientes que validem esses achados iniciais e que investiguem os riscos e benefícios da utilização do rhGH em pacientes com infecção pelo HIV a longo prazo. ■

A íntegra do artigo, com as referências, pode ser encontrada em www.vivacazuza.org.br.

OUTRAS NOTÍCIAS DE BARCELONA



A XIV Conferência Internacional de AIDS foi, também, palco para que os maiores estudiosos sobre o HIV/AIDS participassem de vários debates e apresentações. O Dr. Robert Gallo, do Instituto de Virologia Humana da Universidade de Maryland, nos EUA, realizou uma palestra na qual afirmou que as abordagens atuais de vacinas estão erradas, por não poder dar conta da variedade de subtipos de HIV-1. A abordagem por ele proposta é a de inibir a fusão do vírus com a célula, o que permitiria superar os problemas com a variedade de subtipos de HIV-1.

Don Francis, do laboratório Vaxgen, que tem duas versões da mesma vacina em Fase III, prometeu,

em entrevista coletiva, uma vacina no mercado em dois anos, mas, infelizmente, as expectativas sobre essa vacina (sobre a qual se deseja avaliar uma eficácia de pelo menos 30% e que é administrada em sete doses) não são as melhores. Os resultados do ensaio de Fase III, desenvolvido no Canadá, nos EUA, na Holanda e em Porto Rico, e que envolvem mais de 5 mil voluntários, só devem ser divulgados no final do ano.

Após demonstrar, no ano passado, controle de carga viral em macacos (carga viral indetectável) com uma vacina preventiva de DNA mais MVA (num esquema primário mais reforço) infectados com SHIV 89.6P – vírus que é uma combinação do HIV e do SIV e que produz AIDS nos macacos, Harriet Robinson, da Universidade Emory de Atlanta, nos EUA, relatou na Conferência de Barcelona que a carga vi-

ral diminuiu e que é cada vez mais difícil cultivar vírus a partir das células, ou seja a eliminação continua. Ela mostrou resultados que demonstram ser necessário incluir o gene *env* na vacina, junto com o *gag* e *pol*. No entanto, a vacina gp120 não substitui o *env*; pelo contrário, as respostas pioram uma vez que a vacina é administrada em combinação (posteriormente) à outra.

Juliana Lisiewicz, do Policlínico San Matteo, em Pavia, na Itália, e colegas dos Estados Unidos apresentaram uma vacina terapêutica dérmica em macacos, usada em combinação com HAART em IET (Interrupção estruturada de tratamento). Porém, o controle da carga viral não significou ser indetectável. Este ano serão iniciados os estudos de Fase I em humanos.

Conheça agora os principais acontecimentos do evento:

• *Simpósio Satélite sobre vacinas anti-HIV organizado pela IAVI*

No dia 6 de julho, foi realizado um simpósio de vacinas anti-HIV, organizado pela IAVI (Iniciativa Internacional de Vacina contra a AIDS) e copatrocinado por várias organizações, entre elas a CN/DST-AIDS – Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, do Ministério da Saúde do Brasil, em que houveram várias apresentações sobre produtos em testagem e sobre envolvimento comunitário. O simpósio foi aberto pelas exposições de Kapil Sibal, parlamentar da Índia, e de Paulo Teixeira, representante da CN/DST-AIDS, que falaram sobre o apoio político à pesquisa de vacinas em cada um dos países; e pelo depoimento de um militar ugandense voluntário de um teste de vacinas.

Em seguida, Supachai Ngarm, especialista sênior de Medicina Preventiva no Departamento de Doenças Transmissíveis do Ministério da Saúde da Tailândia, falou sobre ensaios de Fase III; Seth Berkley, presidente da IAVI, abordou o desenvolvimento e fornecimento de vacinas; e David Patterson, da Rede de Direitos para HIV/AIDS do Canadá, discorreu sobre o acesso a vacinas. Durante sua apresentação, Patterson observou que, às vezes, há uma concorrência entre o acesso a medicações e o acesso a vacinas, mas que em alguns encontros patrocinados pela Rede de Direitos para HIV/AIDS do Canadá esses enfrentamentos são esclarecidos e resolvidos.

À tarde, foram apresentados novos produtos e dados sobre mobilização comunitária tanto para a realização de ensaios clínicos como para garantir o acesso. John Shiver, da Merck, relatou os dados da vacina (ensaio preventivo) em Fase I, destacando que as células estimuladas

pela vacina conseguem neutralizar isolados primários de subtipos A e C com muita eficiência, a partir de uma vacina feita sobre o subtipo B. O relato, que não forneceu dados a respeito do ensaio terapêutico da vacina, trouxe otimismo sobre a reação cruzada, que poderia levar a uma proteção cruzada entre subtipos, uma vez que a variabilidade do HIV não teria tanto impacto sobre a cepa de HIV relacionada à candidata a vacina.

Gerald Voss falou sobre a vacina de proteínas da GlaxoSmithKline, sobre a qual informamos no Boletim anterior. Esta candidata contém a gp120 junto com a proteína de fusão Nef-Tat. Segundo da GSK, a vacina está formulada com um novo adjuvante chamado AS02A. O AS02A parece estimular tanto as respostas de anticorpos como celulares e mostrou uma boa segurança no ensaio de vacina para malária da GSK com 1300 pessoas. Agora está sendo usada para vários outros estudos de candidatas a vacina.

A vacina completa entrou em estudos clínicos em fevereiro de 2002 em 10 centros da HVTN nos EUA depois de um ensaio de Fase I com a gp120 isolada. O ensaio de 84 pessoas testará a proteína Nef-Tat isolada e em combinação com doses crescentes da gp120, todas com o adjuvante AS02A. Os resultados finais serão divulgados em meados de 2003. GSK planeja também o estudo da vacina com terapêutica em pessoas com HIV.

Antes do ensaio, a vacina mostrou controlar a carga viral em macacos rhesus num desafio com um vírus heterólogo SHIV89.6P, ou seja, que diferia da cepa da vacina em 20% na gp120 e 10% no gene **Tat**. Voss relatou que estes animais continuam saudáveis depois de três anos do desafio.

• *Simpósio Satélite da ORVACS*

No dia 7, foi promovido um simpósio sobre o trabalho da ORVACS (Objectif Recherche Vaccin SIDA), ONG francesa formada por pesquisadores e presidida por Brigitte Autran, renomada imunologista do Hospital Cochin de Paris, que tem por objetivo a pesquisa de vacinas terapêuticas. No simpósio, concluiu-se que devem ser criados novos parâmetros para avaliação das candidatas a vacinas terapêuticas que permitam estimar a extensão da resposta imunitária.

• *Parceria entre a CN/DST-AIDS e a IAVI*

A CN/DST-AIDS e a IAVI fecharam uma parceria para estimular o desenvolvimento de vacinas no âmbito internacional. As duas instituições assinaram uma Carta de Entendimento para a pesquisa de uma vacina preventiva de AIDS, em que se comprometem a trabalhar para desenvolver uma vacina anti-HIV tanto no Brasil como internacionalmente, fornecer assistência técnica e cooperação da forma apropriada e assegurar que a vacina esteja disponível onde houver necessidade.

Entre as atividades previstas estão a visita a laboratórios e sítios de pesquisa da IAVI, o desenvolvimento de trabalhos com jornalistas e meios de comunicação, parlamentares e tomadores de decisão sobre o financiamento de atividades de educação comunitária sobre vacinas para ONGs/AIDS brasileiras, e questões de acesso, como capacidade e harmonização regulatória, e capacidade de manufatura.

Atualmente, a IAVI possui oito produtos em testagem com subtipos de HIV de países em desenvolvimento (nenhum do tipo B) e tem interesse no acesso imediato das vacinas

nesses países. Na ocasião, ativistas comunitários expressaram à IAVI o interesse em ensaiar uma candidata à vacina subtipo C na região sul do Brasil, onde esse subtipo tem prevalência.

- *O Ministério da Saúde e a pesquisa*

O coordenador da CN/DST-AIDS do Brasil, Paulo Teixeira, anunciou o apoio às atividades de vacinas anti-HIV. Para isso, o Ministério da Saúde planeja investir 2 milhões de dólares por ano.

- *Superinfecção em pessoas com interrupção de tratamento (IET)*

Em sua apresentação, Bruce Walker, da Faculdade de Medicina de Harvard, nos EUA, relatou casos de pacientes com IET no contexto de infecção primária e mostrou um caso de perda de controle pelo sistema imunitário. O paciente estava sem terapia, com uma carga viral estável depois de vários ciclos de tratamento e IET. Aproximadamente no 290º dia sem terapia, a carga viral aumentou subitamente e o CD4 começou a cair, apesar da documentação de resposta CTL. A resposta específica dos CD4 sobre o HIV também decresceu. O vírus original era um subtipo B e o vírus do rebote também. Ele diferia em 12% do genoma do outro vírus, mas ainda era um subtipo B. Isso aconteceu num episódio de sexo

desprotegido anônimo. A superinfecção com outro subtipo B em pacientes com controle do subtipo B original mostrou-se desconcertante e jogou uma sombra sobre a possibilidade de proteção cruzada ou ainda dentro do próprio subtipo, o que tornaria a procura de uma vacina muito mais complicada.

- *Complexos de envoltório-CD4*

Extraído do Boletim da IAVI (julho-setembro de 2002)

A falta de sucesso no desenvolvimento de vacinas que possam neutralizar uma ampla gama de subtipos do HIV — uma característica que se pensa oferece a maior esperança para prevenir a infecção inicial — constitui um dos impasses mais frustrantes do campo. Mas uma candidata que induz anticorpos desenvolvida por Tim Fouts e Anthony DeVico no Instituto de Virologia Humana (IHV, Baltimore, EUA) mostrou alguns resultados promissores em modelos de macacos, segundo relatou o diretor do IHV, Robert Gallo (ver publicação no *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99: 11842; 2002).

A candidata contém a proteína gp120 (ou gp140) ligada ao CD4, a molécula de superfície da célula T que se liga ao HIV. Essa causa uma mudança de forma na gp120 que revela epitopos normalmente escondidos

do sistema imunitário, que por sua vez iniciam a entrada viral na célula. Gallo relatou que quando o complexo gp120-CD4 foi usado para imunizar macacos, gerou anticorpos que neutralizaram cepas primárias dos subtipos A até E do HIV, independentemente do uso do correceptor. Porém, teve desempenho fraco contra os vírus isolados de laboratório. Agora os pesquisadores estão testando formas de estimular essa resposta (por exemplo, através do uso de um fragmento de toxina do cólera que mostrar atividade forte com adjuvante). Em colaboração com a Merck, estão avaliando a habilidade da vacina de proteger macacos contra um desafio pelo vírus SHIV.

Porém, o produto que iria para os ensaios clínicos pode ser um pouco diferente, informou Gallo ao Boletim da IAVI. Para evitar preocupações com a segurança e aspectos regulatórios com o uso do CD4 numa vacina, a equipe do IHV procurou a substituição do componente do CD4. Através de modelagem, encontraram um substituto promissor: uma versão atenuada da toxina do escorpião, uma molécula com uma estrutura tridimensional similar ao CD4 que parece induzir a mesma mudança na forma da gp120. O complexo gp120-toxina está ainda num estágio inicial, mas é o que tem mais chances de ir para a frente no desenvolvimento dessa nova abordagem para vacinas. ■

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

A vacina pode ser preventiva, para as pessoas sem HIV. Neste 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.

Mais de 20 candidatas já foram experimentada, seja em Fase I ou II (antes do teste em larga escala, com muitas pessoas). Atualmente há duas vacinas em pesquisas de Fase III na Tailândia e nos EUA, envolvendo 7.500 voluntários.

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

Como se testa uma vacina?

Antes do teste em seres humanos, deve ser testada em tecidos humanos e em pequenos e grandes animais. Se os resultados forem promissores, se existir uma avaliação favorável em relação à eficácia e segurança em seres humanos, passa-se às fases clínicas. Estas são as Fases I, II e III. 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).

Fase III: é a análise mais completa de segurança e eficácia para a prevenção da infecção pelo HIV. 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 vírus 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.

Caraterísticas 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, caraterísticas 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?

1. 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.

2. É possível controlar a infecção aguda pelo HIV.

3. Existem pessoas infectadas há muito tempo e que não desenvolvem AIDS, permanecendo saudáveis.

4. A transmissão por meio da mucosa apresenta relativa ineficiência.

5. Já foi possível a proteção contra a AIDS em macacos, por meio do controle da carga viral.

Obstáculos para a produção de uma vacina

1. A resposta imunitária é medíocre e lenta.

2. Não se conhece quais são 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 JJ). Há também o "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. ■

COMITÊS COMUNITÁRIOS REÚNEM-SE EM SÃO PAULO

O Comitê Comunitário de Acompanhamento de Pesquisa – CCAP, do Rio de Janeiro, e o Comitê de Acompanhamento Comunitário – CAC, de São Paulo, estiveram reunidos na capital paulista, nos dias 1 e 2 de agosto para uma série de atividades.

O primeiro dia de trabalhos foi marcado pelas apresentações dos médicos Éesper Kállas, da UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo) e Mauro Schechter, do Projeto Praça Onze, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, e da educadora comunitária do Projeto Praça Onze, Mônica Barbosa. Nesse primeiro dia estiveram presentes também profissionais do CRT-AIDS. Éesper Kállas falou, principalmente, sobre a candidata à vacina do laboratório Merck que será testada em breve no Projeto Praça Onze, no CRT-AIDS e na UNIFESP, e sobre os exames que avaliam a imunidade celular (Elispot, crômio, entre outros). Já Schechter fez um histórico do Projeto Praça Onze. Mônica Barbosa apresentou um breve seminário sobre o trabalho com voluntários de pesquisas.

Durante as explicações, os participantes discutiram a suspensão do ensaio HVTN501, provocada pelos resultados insatisfatórios do ensaio 203 (ver Boletim 7). No dia seguinte, membros dos dois comitês comunitários se reuniram no Grupo de Incentivo à Vida - GIV com as equipes de pesquisa.

Na reunião intercomitês, foram identificados vários problemas comuns, como a escassez de tempo para se tomar decisões, a falta de tradução em documentos e as graves falhas no repasse de informações pelas equipes. Também foi salientada a necessidade de criação de um orçamento próprio para contemplar atividades como a solicitação de parecer ou palestra de consultor independente, a realização de reuniões intercomitês, a participação em reuniões (nacionais ou internacionais) relacionadas ao desenvolvimento de pesquisas com vacinas, entre outros.

Uma diferença importante encontrada no desenvolvimento dos trabalhos dos dois comitês é o contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP das instituições. O CRT/DST-AIDS, por exemplo, é uma instituição dedicada exclusivamente à AIDS e seu CEP somente analisa projetos relacionados à AIDS. O representante de usuários do CEP participa do CAC. Já o Projeto Praça Onze, vinculado à UFRJ, que desenvolve múltiplas pesquisas, tem um CEP que, em consequência, aborda diferentes áreas. Como o representante de usuários do CEP não participa do CCAP, os vínculos com o CEP são mais distantes e precisam ser estreitados.

Como resultado da reunião, foi encaminhado um documento às equipes de pesquisa solicitando a tradução dos documentos necessários para uma análise adequada, o estabelecimento de um orçamento próprio para cada comitê, o fornecimento de informações com regularidade e o atendimento rápido das solicitações de informação feita pelos comitês. Foram solicitadas, ainda, informações sobre a suspensão do ensaio HVTN 501, decorrente dos resultados insuficientes de imunogenicidade observados no Ensaio 203 e suas consequências sobre os ensaios do Rio de Janeiro e São Paulo, lembrando que, depois da suspensão do HVTN 501, o Ensaio 026 do Projeto Praça Onze continua a ser realizado, mas a sua prolongação em São Paulo foi suspensa.



Saiba mais sobre o CCAP e o CAC

A criação de comitês comunitários é uma norma da HVTN – Rede de Ensaio de Vacinas para HIV, dos Estados Unidos, à qual os estudos estão vinculados. De acordo com a norma, cada centro de pesquisa de vacinas deve ter um comitê comunitário. Dessa forma, foram criados o CCAP – Comitê Comunitário de Acompanhamento de Pesquisa, no Rio de Janeiro, e o CAC – Comitê de Acompanhamento Comunitário, em São Paulo. Os dois comitês têm regulamento interno para funcionamento, com algumas diferenças: no CCAP a entrada de novos membros pode se dar a qualquer momento, enquanto que no CAC a entrada só é

permitida no início de um novo projeto de pesquisa.

O CCAP formou-se há três anos para acompanhar o protocolo 026 que está sendo desenvolvido no Estado do Rio. Esse ensaio testa a vacina ALVAC canarypox 1452 com um reforço de AIDSVAX. A linha mestra que guiou a convocação dos membros do CCAP foi a participação no movimento de luta contra a AIDS e pelos direitos humanos dentro de sua área de atuação, formando um grupo com origens e formação diversas.

Inicialmente, o CCAP dedicou-se exclusivamente a discutir o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do Ensaio

026. Com o atraso no início da pesquisa, em razão de problemas burocráticos após a aprovação do TCLE, o grupo passou por um período de desmobilização, retomando suas atividades no início deste ano.

O CAC é mais recente, tendo iniciado suas reuniões em maio de 2001, com vistas a uma provável prolongação do ensaio 026 para São Paulo. Ele foi formado a convite direto do principal pesquisador do ensaio, Artur Kalichman. Seus membros são representantes de ONGs/AIDS relacionadas com setores de prevenção, do Fórum de ONGs/AIDS, de pessoas com HIV/AIDS, e pessoas com experiência em áreas de vacinas e medicamentos.

AVAC LANÇA DOCUMENTO PARA AVALIAR RESULTADOS FUTUROS DE TESTES DE EFICÁCIA PARA VACINAS

A Coalizão de ativistas de vacinas para a AIDS (AVAC) lançou recentemente um documento. Ele avalia os possíveis resultados de um

teste de Fase III de vacinas que serão divulgados no início de 2003. Por exemplo: a vacina pode se mostrar altamente eficaz ou de baixa

eficácia: quais perguntas surgem nestes casos? Traduzimos para o português e está disponível na nossa página. ■

Leia na nossa página na internet: www.giv.org.br

OS DESAFIOS DA EDUCAÇÃO COMUNITÁRIA EM PROJETOS DE PESQUISA

Nesta entrevista, a educadora comunitária do Projeto Praça Onze, do Rio de Janeiro, Mônica Barbosa, explica o funcionamento e os desafios da educação comunitária em projetos de pesquisa.

Quais são os objetivos da educação comunitária?

A educação comunitária tem por finalidade aproximar o público leigo das pesquisas, informando a comunidade, especialmente aquela onde está sendo realizada a pesquisa, sobre quais são os objetivos e os procedimentos da pesquisa. Essa atividade envolve desde o repasse de informações aos possíveis voluntários, seus parentes e amigos, até a divulgação da pesquisa para os formadores de opinião, os líderes comunitários, as ONGs/AIDS e a imprensa.

Quais os desafios da educação comunitária?

O primeiro é dar credibilidade à pesquisa junto ao público em geral, diminuindo a desconfiança da

população com relação às pesquisas que envolvem seres humanos. O segundo desafio é informar sem confundir. A linguagem científica não é de fácil entendimento e temos que decodificá-la para a comunidade entendê-la. Outros grandes desafios que se apresentam, especialmente no recrutamento de voluntários para estudos de vacinas, são convencer sobre possíveis benefícios de uma vacina anti-HIV sem criar falsas esperanças e alertar sobre riscos de participação em uma pesquisa de vacinas sem assustar os potenciais voluntários.

A profa. da PUC-SP (Pontifícia Universidade Católica) Mary Jane Paris Spink menciona no Boletim Vacinas 7 que muitos pensam na vacina como a cura da AIDS. O que você tem observado a esse respeito?

Concordo completamente com Mary Jane. Na verdade, as pessoas sabem o que é uma vacina em geral. Você pergunta a elas: você tomou a vacina do sarampo, da difteria? Elas respondem que sim e depois eu pergunto: para que é essa vacina do sarampo, você tinha sarampo antes de tomar a vacina? Elas respondem que não. Por últi-

mo eu digo, para que serviria uma vacina contra a AIDS? Eles respondem: seria a cura da AIDS. A grande expectativa é de que se descubra um recurso que faça com que a AIDS seja erradicada para sempre.

O recrutamento deve ser feito de forma cuidadosa, para que somente sejam incluídos voluntários que tenham compreensão sobre o que significa sua participação na pesquisa.

Como você concilia a necessidade de informar claramente e de forma neutra ao candidato a voluntário e a necessidade de recrutar voluntários?

O voluntário mal recrutado, isto é, o que percebe que alguma coisa foi mal explicada a ele, provavelmente depois de um tempo vem a desistir de participar do projeto. E ter muitos desistentes é o pior que pode acontecer para um estudo. Portanto, o recrutamento deve ser feito de forma cuidadosa, para que somente sejam incluídos voluntários que tenham compreensão sobre o que significa sua participação na pesquisa. Informar o voluntário não dificulta o recrutamento, ao contrário, facilita.



Muitos dos candidatos a voluntário não têm contato com pessoas com HIV ou AIDS. O que leva essas pessoas a aderirem ao projeto?

A maior parte dos voluntários (86%) tem vontade de dar sua contribuição para que a AIDS seja definitivamente erradicada de nosso planeta. Mesmo os que não conhecem ninguém com HIV ou AIDS são motivados pelo altruísmo e pelo desejo de dar um mundo sem AIDS para futuras gerações.

A maior parte dos voluntários (86%) tem vontade de dar sua contribuição para que a AIDS seja definitivamente erradicada de nosso planeta. Mesmo os que não conhecem ninguém com HIV ou AIDS são motivados pelo altruísmo e pelo desejo de dar um mundo sem AIDS para futuras gerações.

Recentemente, houve a suspensão de um ensaio de eficácia (HVTN 501) com um produto que vocês estão testando em Fase II no projeto 026. Isso afetou o andamento do projeto, uma vez que alguns pensaram que a suspensão do 501 podia levar à suspensão do 026, à modificação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido? Qual foi o procedimento adotado pelo 026?

A suspensão do estudo HVTN 501 teve pouco impacto prático sobre a condução do 026, já que os objetivos desse estudo não se modificam e não estão relacionados diretamente à realização ou não do

501. Para informar os voluntários sobre a suspensão do 501, optamos por entregar uma Carta aos Voluntários, cujo texto foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa, órgão que aprova todo o material encaminhado aos participantes do ensaio, e também foi aprovado pelo Comitê Comunitário de Acompanhamento de Pesquisa.

A pouca resposta de imunidade celular observada no ensaio 203 jogou uma sombra sobre a possibilidade dos produtos testados no 026 serem eficazes, embora alguns afirmem que os objetivos do 026 não foram afetados por esses resultados. Como respeitar ao mesmo tempo a motivação dos participantes e pensar em termos dos objetivos da pesquisa?

Em primeiro lugar, as informações sobre o 203 foram salientadas para os voluntários. Em segundo lugar, as motivações e os objetivos do estudo não são conflitantes. Um dos desafios da educação comunitária é mostrar aos potenciais voluntários que mesmo que eles estejam participando de um estudo com um produto vacinal que não seja definitivo, eles estão contribuindo com um passo importante no processo para a descoberta de uma vacina eficaz.

Nossa missão é a de demonstrar a importância de uma vacina que não cura a AIDS nem previne novas infecções, mas que terá um papel essencial no controle da epidemia.

Se as pessoas já têm dificuldade de entender o que é uma vacina de AIDS, que elimina o HIV, como é no caso da vacina que controla a carga viral e não elimina o vírus? Quais são os pensamentos e preocupações a esse respeito?

Recentemente entrevistamos algumas pessoas de ONGs/AIDS e elas formularam as seguintes expectativas: as vacinas contra o HIV vão curar a AIDS? As vacinas preventivas serão 100% efetivas e devolverão à população a liberdade sexual? Sabemos que encontrar tal vacina talvez não seja possível, porém do ponto de vista do público, qualquer coisa que não seja essa vacina perfeita é frustrante. Portanto, nossa missão é a de demonstrar a importância de uma vacina que não cura a AIDS nem previne novas infecções, mas que terá um papel essencial no controle da epidemia.

Quais foram as perguntas/preocupações das pessoas sobre uma vacina que não cura a AIDS e nem previne a infecção?

Elas foram, entre outras:

1. Se eu tomar essa vacina e me infectar, eu nunca ficarei doente? Vou viver mais tempo sem doença?
2. Se eu tomar essa vacina e me infectar, vou ter uma AIDS mais fraca? (e o que é uma AIDS mais fraca?)
3. Se eu tomar essa vacina e me infectar, eu poderei transmitir o HIV? E se eu engravidar, poderei infectar meu filho?
4. Uma vacina que não previne a infecção pode levar à erradicação?
5. Essa vacina tem utilidade em pessoas com HIV?
6. Como avaliar a eficácia de tal vacina já que ela não evita novas infecções? ■

O ENSAIO HVTN 026 CONTINUA NO RIO. POR QUE NÃO VAI PARA SÃO PAULO?

Como informamos na edição anterior, os resultados decepcionantes em termos de imunidade celular medidos pelo exame Elispot no ensaio HVTN 203 levaram à suspensão do ensaio HVTN 501. O HVTN 203 ainda está em curso, próximo de sua finalização e testa os mesmos produtos que são utilizados no ensaio HVTN 026, que está sendo realizado no Rio de Janeiro. Este ensaio seria expandido para São Paulo, mas depois da suspensão do ensaio HVTN501, decidiu-se não realizá-lo em São Paulo. Obviamente os resultados do HVTN 203 repercutiram em ambos os sítios e em toda a rede HVTN.

Para esclarecer alguns pontos sobre esse assunto, entrevistamos Mauro Schechter, investigador principal do Projeto Praça Onze do Rio de Janeiro, que participa do ensaio HVTN 026, e depois Artur Kalichman, investigador principal do sítio de vacinas da HVTN no CRT-AIDS de São Paulo, que fez algumas considerações adicionais sobre a decisão em São Paulo.

Por que o HVTN 501 foi suspenso?

Mauro Schechter: O principal objetivo do estudo HVTN501, que envolveria 11 mil voluntários, era validar a técnica chamada de Elispot como exame laboratorial para medir marcadores de prote-

ção de imunidade celular contra o HIV. O cancelamento deveu-se à frequência menor que a esperada de indução de respostas medidas através de Elispot no estudo denominado HVTN203, embora a frequência de indução de outros marcadores laboratoriais, incluindo anticorpos neutralizantes e CTL, tenha sido a esperada. Assim, não haveria sentido fazer um estudo para validar uma resposta laboratorial que não é induzida pelas vacinas em uso como potencial marcador de proteção. Acho que seria um contra-senso - e até anti-ético, acredito - começar um estudo que, de antemão, se sabe não ser capaz de responder às perguntas colocadas.

A decisão não foi precipitada, já que o ensaio não estava para começar? Quem participou dessa discussão e decidiu sobre o assunto?

Mauro Schechter: A decisão não foi apressada. Quando do planejamento do HVTN501, havia sido acordado, por todos os investigadores que dele participariam, que o mesmo só seria realizado caso a frequência cumulativa de Elispot encontrada no estudo 203 fosse igual ou superior a 30%. Como não foi, apenas cumpriu-se o previamente acordado. De qualquer forma, essa decisão foi referendada em reunião com

a participação de todos os investigadores principais do HVTN, realizada em Seattle, antes da Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas.

Por que talvez haja um ensaio de eficácia na Tailândia e não nos EUA?

Mauro Schechter: As atividades em HIV do Walter Reed Army Research Institute – WRAIR (Instituto de Pesquisa Walter Reed do Exército dos EUA) foram, por decisão do poder executivo dos EUA, transferidas para os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH. No entanto, todas as atividades que estavam em andamento foram mantidas, conforme previamente planejado, entre elas as pesquisas em vacinas realizadas em colaboração entre o WRAIR e o The Royal Thai Army (Real Exército da Tailândia). A colaboração entre esses órgãos militares, que remonta a várias décadas e precede em muito à epidemia de HIV, tem uma longa história de testar vacinas contra inúmeros patógenos.

A decisão foi tomada só em termos da resposta de imunidade celular pela técnica Elispot. Isso significa que a resposta humoral ou de anticorpos não tem importância?

Mauro Schechter: A indução de anticorpos ocorre na vasta maioria dos vacinados. Já respostas celula-

res mensuráveis não são tão comuns. Anticorpos podem ser de vários tipos, incluindo neutralizantes, associados à fixação de complemento etc. A resposta celular, por sua vez, também pode ser subdividida em vários tipos. Não se sabe que atributos da resposta imune, isto é, que tipos de anticorpos ou de respostas celulares, se associam com proteção contra a infecção pelo HIV. Como antes referido, o estudo 501 averiguaria a relação entre indução de Elispot e proteção. Os estudos da VaxGen já em andamento nos EUA, na Holanda e na Tailândia, envolvendo milhares de voluntários e com final previsto para o ano que vem, provavelmente fornecerão informações sobre a relação entre anticorpos e proteção.

Por que o ensaio continuará no Rio de Janeiro, mas não será iniciado em São Paulo como previsto? De quem foi essa decisão?

Mauro Schechter: O estudo do Rio de Janeiro foi mantido porque, além de seus objetivos (avaliação da imunogenicidade e da segurança em países em desenvolvimento) não serem afetados pelos resultados do estudo 203, sua condução não tem relação com o estudo 501. No Rio de Janeiro, a decisão foi tomada em reunião plenária da equipe do Praça Onze e referendada pelo Comitê Comunitário de Acompanhamento de Pesquisa (CCAP).

O Praça Onze modificou ou fez um adendo ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE) com informações sobre esse assunto?

Mauro Schechter: Acreditamos não haver por que modificar o TCLE, pois o mesmo não faz qualquer



Artur Kalichman, coordenador Estadual de DST/AIDS

referência ao estudo 501. Por decisão da equipe e do CCAP, uma Carta ao Voluntário foi redigida e está sendo distribuída, após ter sido aprovada pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa).

Artur Kalichman: Gostaria de acrescentar duas coisas ao que o Mauro explicou aqui. Em relação à não realização do estudo HVTN 026 em São Paulo, a decisão foi tomada pelo Núcleo de Coordenação das Pesquisas de Vacinas do CRT-DST/AIDS, que é composto pelos pesquisadores principais, pelo coordenador clínico e pela educadora comunitária, e apresentada e discutida com o CAC (Comitê de Acompanhamento Comunitário), que concordou com a decisão. Essa decisão foi tomada porque, diferentemente do Rio de Janeiro, ainda estávamos numa fase bastante inicial da implementação da pesquisa, não tínhamos sequer tido a avaliação do CEP do CRT para sua realização. Decidimos não realizar o HVTN 501 porque houve um convite para par-

ticipação em outro protocolo de Fase II dentro do HVTN e teríamos dificuldade de iniciar essa participação com três pesquisas simultâneas (duas de Fase II e o estudo de factibilidade que também pretendemos desenvolver), uma vez que estamos começando a montar nossa estrutura para esse tipo de pesquisa. Além disso, a menor probabilidade de uma pesquisa de Fase III no Brasil com esses produtos, a curto prazo, influenciaram nossa decisão. Vale lembrar, como já foi dito, que esses produtos, com pequenas diferenças, devem ser testados em Fase III na Tailândia em breve e, caso sejam bem-sucedidos, a experiência realizada pelo Projeto Praça Onze, no Rio de Janeiro, será muito importante. Ressalto, ainda, que o estudo na Tailândia não busca primariamente marcadores de imunidade, mas avaliar se os produtos candidatos à vacina protegem de alguma forma os voluntários que participam da pesquisa da infecção ou do desenvolvimento da AIDS. ■

ESTUDO EM PORTUGAL DESCOBRE DIFUSÃO DO SUBTIPO G DO HIV

A difusão do subtipo G do HIV, proveniente da África Ocidental e ligado à transmissão da AIDS, aumentou de modo considerável em Portugal, segundo um estudo do laboratório de virologia do Hospital de Lisboa Egaz Moniz.

De acordo com o informe, os casos de AIDS do subtipo G detectados ultimamente mostram uma alteração completa e inesperada do tradicional perfil da doença. Os responsáveis pelo laboratório onde a pesquisa foi realizada afirmam que ainda sabe-se muito pouco dessa variante do vírus. Portugal é o país da União Europeia com o maior número de casos da doença em proporção à população, com um total de 53 casos para cada 100 mil habitantes.

Tailândia desenvolve mais duas vacinas anti-HIV

A Tailândia desenvolverá mais duas vacinas anti-HIV para ensaios em seres humanos nos próximos dois anos. Em julho deste ano, o país havia anunciado que realizaria o maior ensaio de vacinas anti-HIV.

De acordo com o ministro Sudarat Keyuraphan, as vacinas BCG-gag E e Vaccinia-gag E, que visam combater o subtipo E do HIV amplamente circulante no país, já mostraram resultados estimulantes em macacos. O jornal "A Nação" citou um informe do Departamento de Ciência Médica que relatava que as duas vacinas se mostraram eficientes na reativação do sistema imunitário dos macacos e em reduzir sua carga viral.

O governo tailandês está financiando mais de um quarto do projeto, orçado em US\$ 3,8 milhões e o restante está sendo financiado pelo setor privado. Segundo as estatísticas oficiais, mais de 266.500 pessoas desenvolveram AIDS na Tailândia desde 1984, das quais 61.204 morreram.

Estudo promete nova vacina

Estudiosos da AIDS, coordenados por Robert Gallo, um dos descobridores do HIV, dizem ter desenvolvido uma vacina capaz de evitar que as pessoas sejam infectadas. Até agora, o grupo do Instituto de Virologia da Universidade de Maryland só testou a imunização em macacos, mas acha que a nova estratégia, baseada nos mecanismos que o vírus usa para aderir às células do sistema imunológico, é a melhor elaborada até agora.

Produzir uma vacina anti-AIDS é uma tarefa difícil porque o vírus se integra às células e ataca as próprias células imunológicas estimuladas pelas vacinas. Embora dezenas de vacinas estejam hoje em estágios diversos de desenvolvimento, não se acredita, ainda, que uma vacina realmente protetora tenha sido elaborada. Para os médicos, as vacinas testadas até agora podem simplesmente ajudar os indivíduos a viver mais tempo com o vírus ou a reduzir o contágio.

Segundo Robert Gallo, o problema das vacinas atuais, elaboradas com base em uma proteína chamada gp120 (encontrada na superfície do HIV), é que elas só funcionam contra o tipo de vírus usado em laboratório. Como o HIV sofre mutações muito rápidas, a gp120 pode variar a ponto de frustrar a imunização.

A vacina desenvolvida pelo grupo de Gallo, descrita na revista americana PNAS (www.pnas.org), usou, além da gp120, os chamados receptores CD4, "fechaduras" moleculares para entrar na célula. Testes em macacos mostraram que eles produziram anticorpos que, in vitro, neutralizaram as principais cepas do HIV (A, B, C, D e E). O próximo passo é testar os animais contra a infecção.

Vacina contra o HIV da África avança

Por Charles Wendo, da Revista New Vision de Uganda (edição de 19 de agosto de 2002)

Uma das oito vacinas experimentais promissoras, cuja pesquisa a IAVI está apoiando, entrará na fase final de testagem em três países ao invés de um, como previsto anteriormente. A vacina candidata está para ser testada em Uganda. Assim, milhares ou dezenas de milhares de voluntários receberão as injeções, segundo os planos preliminares da IAVI.

A fase final deve começar no final de 2004 em Uganda, no Kenya e num terceiro país ainda a ser decidido, que pode ser Ruanda, Etiópia ou Tanzânia, dependendo do empenho de seus cientistas, assim como do apoio político. "Necessitaremos de grande número de participantes, e a melhor maneira de obtê-los é dividir o ensaio em vários países," afirmou Seth Berkley, presidente da IAVI, ao justificar a decisão.

A vacina de codinome DNA-MVA é a primeira vacina de AIDS desenhada para o subtipo que é predominante na África – a África Oriental tem, principalmente, os subtipos A e DF, enquanto que na África Meridional predomina o subtipo C. Os resultados preliminares da vacina, que está sendo testada, por enquanto, no Kenya e no Reino Unido, mostram que entre 60% e 70% das pessoas injetadas apresentaram sinais precoces de que seu sangue poderia defender-se do HIV.

Para Berkley, o único modo de saber se a vacina é eficaz é testando-a num grande número de voluntários. "Quanto mais rápido realizarmos os ensaios, mais rapidamente sabemos se a vacina funciona", explica.

Normalmente, uma vacina passa por, pelo menos, três fases de ensaio. A vacina DNA-MVA entrou na segunda fase no Reino Unido. O Kenya completou a Fase I e está se preparando para a Fase II. Uganda está planejando outra versão da Fase I, desenhada para determinar as doses da mesma vacina em teste no Kenya e no Reino Unido. Falta apenas a aprovação final para iniciar o teste.

“Se as Fases II do Kenya e do Reino Unido se mostrarem promissoras, decidiremos se vamos direto para a Fase III ou se necessitaremos repetir a Fase II. Estamos realizando planos para a Fase II/III,” diz Pontiano Kaleebu, coordenador do ensaio de DNA-MVA em Uganda. Se a Fase III for iniciada em 2004, os resultados definitivos deverão ser conhecidos no final de 2006. Só então os cientistas poderão afirmar a eficiência da vacina.

Segundo o presidente da IAVI, a vantagem da participação de Uganda no ensaio da DNA-MVA é que, se ela for claramente eficaz, não precisará ser pesquisada novamente no país. Enquanto outros países realizarão novos testes para verificar o funcionamento da vacina, Uganda iniciará a imunização de sua população.

Isabelle Claxton, vice-presidente de Comunicação da IAVI, relatou que a Instituição está trabalhando com as indústrias para assegurar a produção de milhões de doses rapidamente e que haverá investimento suficiente para vacinar as pessoas que não podem pagar pela vacina. No entanto, na opinião da Claxton, mesmo que uma vacina fosse descoberta hoje, nenhuma nação teria estrutura suficiente ou planos adequados para levá-la a todos os cantos do país rapidamente: “A vacina do sarampo já

está disponível há muito tempo, mas ainda morrem de sarampo 500 mil crianças anualmente na África Subsaariana”.

A IAVI espera que os políticos ugandenses possam ajudar a superar essa barreira, além de mobilizar as pessoas para o ensaio de Fase III. Com esse objetivo, os parlamentares de Uganda aprovaram uma declaração de compromisso na segunda semana de agosto.

“Os cientistas podem realizar seu trabalho, mas para que a ciência avance, eles precisam do apoio dos tomadores de decisões políticas. Estamos trabalhando com parlamentares para que, daqui a cinco ou dez anos, quando já tivermos uma vacina, eles já tenham elaborado formas de distribuí-la,” diz Bala Sila, vice-presidente de Preparação para Ensaio e Distribuição de Vacinas da IAVI. ■

ANRS VAC 17: UM ENSAIO PARA AVALIAR A MEMÓRIA

O ensaio ANRS VAC 17, iniciado no final do ano passado, é uma continuidade do ensaio ANRS VAC 10. Ele consiste na aplicação de LIPO-6T em dois grupos distintos de voluntários.

O ANRS VAC 17 segue a seguinte metodologia: um grupo controle de dez voluntários que não participaram do ensaio ANRS VAC 10 recebeu uma injeção de LIPO-6T. Enquanto isso, o LIPO-6T foi injetado em um outro grupo, formado por 25 voluntários que participaram do VAC 10, entre 16 a 18 meses depois da última injeção no ensaio VAC 10, para verificar a tolerância aos lipopeptídeos durante um novo estímulo de LIPO-6T, avaliar a persistência da memória depois de um ano ou mais da finalização do ensaio VAC 10 e

conhecer a cinética das respostas por memória, em especial as celulares, induzidas pela injeção de estímulo, reações essas que formam um fator determinante de uma eventual proteção. A idéia é fazer uma comparação entre os dois grupos para avaliar a memória surgida a partir das respostas obtidas no VAC 10.

O teste é dirigido por Benjamin Silbermann, do Hospital Cochin. Para mais informações, o e-mail é benjamin.silbermann@cch.ap-hop-paris.fr.

Como foi o ANRS VAC 10

O ANRS VAC 10 comparava a tolerância e imunogenicidade de três preparações em voluntários sem HIV. A primeira preparação, LIPO-5, é formada por cinco lipo-

peptídeos do HIV, dois gag, dois nef e um pol. A segunda substância, LIPO-6T, tem os mesmos lipopeptídeos combinados com um lipopeptídeo suplementar: um epitopo CD4 da toxina do tétano. A última substância é um vetor canarypox (vCPI 452) que tem várias proteínas do HIV (gp120, *gag* e partes do *nef* e do *pol*).

Foram realizadas cinco injeções dessas três substâncias em 12 meses, injetadas isoladamente ou em combinação, em quatro grupos de voluntários (n=55). Um grupo recebeu o vCPI 452, o segundo o LIPO-5, o terceiro o LIPO-6T e o quarto uma associação de LIPO-6T e vCPI 452. Os resultados mostraram uma taxa forte de resposta celular anti-HIV, tanto em células CD4 como em CD8. ■

ATIVISTAS COMUNITÁRIOS E O NOVO SÍTIO DE ENSAIO NO SUL DO BRASIL

por Alexandre do Valle Menezes e Ronaldo Mussauer de Lima*

De 2 a 4 de maio, um grupo de ativistas comunitários envolvidos na luta contra a AIDS, responsáveis por políticas públicas e outros grupos interessados em HIV e AIDS estiveram reunidos no I Seminário Sulbrasileiro sobre Vacinas Anti-HIV, na cidade de Santa Cruz do Sul, no Rio Grande do Sul, a fim de começar a elaborar planos para a instalação de um sítio de pesquisa de vacinas na região. Organizado pelo GAPAVRS (Grupo de Apoio à Prevenção à AIDS do Rio Grande do Sul), organização não-governamental que integra o Comitê Nacional de Vacinas anti-HIV/AIDS do Ministério da Saúde, principal conselho consultivo para o assunto no país, o evento contou com a presença de cerca de 80 representantes de ONGs-AIDS locais, associações de profissionais do sexo, organizações de pesquisa, do Conselho Estadual de Saúde, do Laboratório Central de HIV e das Coordenações Estaduais e Nacional de DST/AIDS.

O seminário teve dois objetivos principais: fazer com que as organizações participantes considerem e incorporem questões sobre vacinas em suas atividades diárias, e tomar os primeiros passos em direção à criação de um futuro sítio de pesquisa de vacinas e de um Comitê Comunitário de Acompanhamento de Pesquisa (CCAP). Seguindo a sugestão

da CN-DST/AIDS, foi acordado que a melhor estratégia é iniciar com estudos de sorocidência de HIV e de outros parâmetros que determinam a viabilidade de uma região e de sua população para ensaios de vacinas - estudos esses que a CN-DST/AIDS já concordou em apoiar. A partir dessa etapa preparatória, partiria-se para uma pesquisa de vacinas, muito provavelmente com a colaboração de um parceiro internacional.

Para colocar esse plano em prática, parte da reunião foi dedicada à definição de metas de ativismo para aumentar o envolvimento das secretarias de saúde locais e das instituições de pesquisa. Cada organização comu-

nitária que esteve presente preparou um plano de ação e firmou o compromisso de estabelecer vínculos com os conselhos locais de ética em pesquisa, que podem auxiliar no estabelecimento dos CCAPs regionais. Também foram feitos planos para monitoramento e revisão do progresso dos trabalhos e para manter a pressão política e a ação comunitária.

Os ativistas reconheceram que podem surgir dificuldades pelo caminho. Uma das principais que se apresenta é organizar um sítio de ensaios clínicos sem um parceiro comprometido a longo prazo ou um produto vacinal a ser testado. Mas o governo está no início das conversações com



* Com relato de Liandro Lindner, do GAPAVRS, que coordenou o seminário.

Alexandre do Valle Menezes foi coordenador de projetos do Grupo Pela Vidda Rio de Janeiro e coordenador adjunto do Banco de Horas do IDAC. Atualmente, é consultor da IAVI em políticas públicas.

Ronaldo Mussauer de Lima é diretor de Tecnologia da Informação da IAVI e antigo ativista da luta contra a AIDS. Foi presidente do Grupo Pela Vidda do Rio de Janeiro e chefe do Departamento de Informática da Coordenação Nacional de DST/AIDS.

diversos laboratórios sobre a condução de ensaio de vacinas, e os participantes do seminário assumiram o compromisso de dar continuidade ao ativismo em vacinas e de manter os esforços para estabelecer um centro de pesquisas regional - razões para se acreditar que o sul do Brasil poderá juntar-se aos esforços globais de vacinas muito em breve.

Idéia antiga

Apesar do seminário ter sido o primeiro passo público para a mobilização local, a idéia de um centro de ensaios clínicos na região sul do Brasil não é nova: no início dos anos 90, quando a Coordenação Nacio-

Enquanto a epidemia parece estar controlada em muitas regiões brasileiras, os três estados da região sul apresentaram um crescimento de 13% no número de novos casos da síndrome no ano passado, crescimento impulsionado, parcialmente, por novos casos relacionados à população de UDIs na região.

nal de DST/AIDS começou o seu trabalho na área de vacinas, previa-se um sítio na região, que seria respaldado na infra-estrutura de pesquisa e de assistência à saúde presentes no Rio Grande do Sul. No entanto, enquanto sítios de pesquisa em vacinas foram instalados em Minas Gerais, no Rio de Janeiro e em São Paulo (os dois últimos agora fazem parte da Rede de Ensaios de Vacina anti-HIV patrocinada pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA), naquela época não seguiram adiante os planos iniciais para um centro de pesquisa no sul do país.



Tais planos foram reavivados quando o Ministério da Saúde anunciou, no final do ano passado, sua intenção de impulsionar iniciativas de pesquisa de vacinas anti-HIV no país. Agora, os argumentos para o estabelecimento de um sítio na região sul são ainda mais fortes. Um deles é o crescimento dos casos de AIDS. Enquanto a epidemia parece estar controlada em muitas regiões brasileiras, os três estados da região sul apresentaram um crescimento de 13% no número de novos casos da síndrome no ano passado (dados com base no número de pessoas que se inscrevem para obter tratamento nos postos de saúde), crescimento impulsionado, parcialmente, por novos casos relacionados à população de usuários de drogas injetáveis (UDIs) na região, um padrão que difere do resto do Brasil. Por outro lado, um grande número de infecções por HIV no grupo de UDIs é do subtipo C do HIV, ao in-

vés do subtipo B, que é predominante nas infecções no resto do país.

Durante a década de 90, a infra-estrutura necessária para apoiar um sítio na região sul também foi fortalecida. Além das universidades e hospitais com centro de pesquisa existentes, houve um desenvolvimento do sistema público de saúde, incluindo o laboratório central responsável por todas as análises relacionadas ao HIV, bem como a melhoria no tratamento de pessoas com HIV e AIDS. Outra vantagem é que a região sul possui o melhor programa de redução de danos do Brasil, uma resposta ao crescimento da epidemia em uma região que tem as taxas mais elevadas de desenvolvimento social e renda do país. O Ministério da Saúde, através da CN-DST/AIDS, já apoiou intervenções inovadoras, incluindo programas de troca de seringas e de adesão aos tratamentos antiretrovirais para UDIs. ■

UDIS E ENSAIOS DE VACINA: O QUE A CIÊNCIA DIZ SOBRE ISSO?

Por Chris Beyrer (extraído do Boletim da IAVI de maio/junho de 2002)

O grande peso do HIV/AIDS na África fez com que a comunidade internacional aumentasse a pesquisa sobre estratégias eficazes de prevenção para essa região severamente afetada e incluisse, apropriadamente, uma ênfase no desenvolvimento de novas ferramentas – especialmente vacinas e microbicidas – que irão reduzir a transmissão heterossexual, responsável pela grande maioria de novas infecções no continente. Muitos grupos estão trabalhando na ampliação da capacidade para testar vacinas HIV candidatas na África e para incluir homens e mulheres em risco nesses estudos clínicos.

Mas em muitos lugares fora do continente africano, o quadro epidemiológico do HIV em 2002 é impressionantemente diferente. Na Rússia, Ucrânia, Belarus e nas Repúblicas da Ásia Central, Cazaquistão e Tajikistan, e ainda no leste na China, Irã, Malásia, Indonésia e Vietnã, a maioria dos casos de infecções de HIV e AIDS relatada em 2001 proveio não de transmissão sexual, mas através do compartilhamento de agulhas entre os usuários de drogas injetáveis (UDIs). Enquanto na maioria dos lugares o número de infecções UDIs não é tão grande em comparação com a população, esses países possuem enormes populações jovens, muitas com taxas de abuso de utilização de substâncias químicas aumentando rapidamente. Um bom exemplo é o Vietnã, país de mais de 78 milhões de pessoas, onde os UDIs representaram 88% de todas as infecções de HIV relatadas em 2000 e o tráfico ilegal

da heroína através do Triângulo de Ouro levou a um aumento dramático da utilização da droga entre os jovens vietnamitas.

Em outros lugares, onde os UDIs não representam a maioria das infecções, eles têm, de qualquer forma, sido importantes protagonistas na disseminação do HIV. Isso é uma realidade em ambientes tão diversos quanto na Burmania (Myanmar) e em Baltimore, quanto no remoto nordeste da Índia, e em cidades e municípios da Espanha, Itália, Holanda e Brasil. As epidemias relacionadas com UDIs também foram fundamentais na introdução inicial do HIV

A epidemiologia de HIV em 2002 nos mostra que, para que uma vacina seja realmente eficaz para conter a epidemia global, é preciso trabalhar tanto contra a transmissão sexual quanto contra a transmissão de UDIs.

em todos os países asiáticos, com exceção do Camboja, e são normalmente cruciais na disseminação de novos subtipos e recombinantes de HIV-1 – por exemplo, na recente disseminação explosiva do vírus de subtipo A na Rússia e na Ucrânia, e um recombinante B/C agora epidêmico entre os UDIs nas regiões sul e oeste da China. Ao todo, o número de países que relatam infecções HIV entre UDIs à Organização Mundial da Saúde cresceu de 52 em 1992 para 114 em 2000, enfatizando um aumento global do risco de UDIs.

Portanto, a epidemiologia de HIV em 2002 nos mostra que, para que uma vacina seja realmente eficaz para conter a epidemia global, é preciso trabalhar tanto contra a transmissão sexual quanto contra a transmissão de UDIs. Entretanto, essas duas trajetórias de infecção talvez requeiram abordagens distintas. Cientificamente, não sabemos se o mesmo conjunto de respostas imunológicas vai ou não funcionar contra ambas as rotas de transmissão. As duas certamente não oferecem oportunidades idênticas ao sistema imunológico, pois a transmissão através do sangue no nascimento ultrapassa as defesas imunológicas presentes no revestimento mucoso do trato genital, onde ocorre a primeira exposição ao HIV transmitido sexualmente – defesas que podem vir a ser importantes colaboradoras da proteção da vacina. Do ponto de vista dos ensaios clínicos, as populações de UDIs apresentam claramente seu próprio conjunto de desafios.

Aqui analiso alguns pontos chave entre os muitos aspectos levantados pelos UDIs e vacinas de AIDS, e reviso resumidamente dados relativos.

1. Não podemos assumir que as vacinas que previnem ou reduzem a transmissão sexual irão necessariamente funcionar da mesma forma contra a disseminação UDI. As evidências até o momento são simplesmente muito escassas para que se possa tirar quaisquer conclusões, em qualquer direção, e alguns dos dados disponíveis sugerem potencialmente di-

ferências importantes – tornando imperativo testar as vacinas candidatas contra os dois tipos de transmissão. Uma vacina que reduz somente a transmissão sexual teria comprovadamente um impacto limitado na saúde pública em 114 países, especialmente no continente euro-asiático, e pode talvez levar a um cenário no qual a transmissão heterossexual seja controlada, mas onde a epidemia de HIV continue, onde quer que haja disseminação e UDI.

2. Há uma percepção predominante de que os UDIs não são bons participantes de ensaios clínicos, devido a uma diversidade de razões – visão que é negada pelos dados.

3. Os locais dos ensaios poderiam potencialmente ser construídos em cima de diversos projetos atualmente em andamento no mundo, que agora estão trabalhando com populações UDI. Um – os locais de Bangkok onde a Fase III do ensaio de vacina da VaxGen está agora em execução, envolvendo 2.500 UDIs – já está muito bem estabelecido, enquanto outros, com desenvolvimento e ampliação adequados, poderiam ser transformados, no futuro, em locais de ensaio da vacina AIDS.

UDIS como participantes de ensaios de eficácia de vacina HIV

Os UDIs são participantes para ensaios de vacina HIV? Têm-se levantado preocupações sobre baixas taxas de retenção, taxas elevadas de exclusão médica (principalmente devido à infecção de hepatite C) e, nos EUA, baixas taxas de incidência de HIV.

Entretanto, uma revisão dos dados disponíveis sugere que os UDIs são participantes ativos e comprometidos com os ensaios. O exemplo mais nítido é o ensaio da vacina da AIDSVAX® à base de gp120 atualmente em execução na Tailândia,

que conta com 2.500 UDIs soronegativos nas clínicas de metadona de Bangkok. A retenção nessa coorte tem sido incrivelmente alta, com uma perda de 1,5% por ano relatada no acompanhamento. Se esse índice for mantido, obteremos uma retenção geral de mais de 90% durante o ensaio de três anos, número excelente para qualquer população em risco para o HIV. Ao mesmo tempo, apesar de aconselhamento intensivo e de aplicação de medidas de redução de danos, há uma soroincidência alta e mantida entre esses UDIs, gerada e estimulada, principalmente, pelo encarceramento dos participantes devido a ações legais relacionadas à utilização de drogas.

Uma vacina que reduz somente a transmissão sexual teria comprovadamente um impacto limitado na saúde pública e pode talvez levar a um cenário no qual a transmissão heterossexual seja controlada, mas onde a epidemia de HIV continue, onde quer que haja disseminação e UDI.

Mas existem importantes barreiras e obstáculos contra a participação de UDIs nas pesquisas. Ser um UDI é possuir um comportamento altamente discriminado e estigmatizado globalmente. Os UDIs geralmente enfrentam muitos dos mesmos desafios comportamentais e psicológicos comuns aos utilizadores que abusam do uso de substâncias químicas, mas também sofrem danos legais e sociais devido à ilegalidade das substâncias que utilizam. Além disso, enquanto diversas estratégias demonstraram eficácia na prevenção de infecção HIV em UDIs – incluindo redução de danos, programas de

troca de seringas e agulhas, e terapia de substituição, tal como MMT (terapia de manutenção de metadona) – a utilização dessas ferramentas é proibida ou severamente restrita por lei na maioria dos países no mundo. No continente asiático, por exemplo, somente Hong Kong possui programas de MMT e redução de danos/maus tratos para UDIs.

Diversamente, onde esses programas estão disponíveis, como estavam para muitos UDIs nos EUA durante os estudos de preparação e disposição para a vacina do HIVNET, a soroincidência pode ser bem baixa.

Nesses estudos, a soroincidência nos HSHs (homens que fazem sexo com homens), entre 1995-1997, foi 1,55/100 pessoas/anos (PA), enquanto que entre UDIs homens, a taxa foi de 0,38/100 PA, considerada baixa para ensaios de eficácia por muitos pesquisadores. As taxas foram mais elevadas entre as mulheres UDIs, 1,24/100 PA, mas esse grupo teve o menor recrutamento de todos no ensaio. As taxas de retenção entre homens UDIs foram encorajadoras, com uma perda de 12,3% durante o acompanhamento de 18 meses, similar aos HSHs. A maioria das participantes mulheres UDIs satisfizeram os critérios para recrutamento, tanto para risco de injeção quanto para risco sexual, sugerindo que seus riscos duplos possam fazer com que seja difícil analisar a influência da rota de transmissão sobre a proteção induzida pela vacina neste grupo.

Onde poderiam ser realizados os ensaios de vacinas em UDIs

Além de Bangkok, onde existe forte evidência demonstrando que UDIs podem ser recrutados e mantidos, há outras coortes de UDIs que poderiam participar em futuros ensaios. Também na Tailândia, uma

coorte em Chiang Mai, patrocinada pelo Instituto Nacional de Abuso de Drogas – NIDA e pelo Instituto dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA – NIH, que trabalham principalmente com abuso de substâncias, e liderada por David Celentano e Vinai Suriyanon, encontrou uma taxa de soroincidência elevada e estável entre 400 UDIs, de 7.7/100 PA (intervalo de confiança em 95% 5.0-10.4) apesar de aconselhamento de redução de risco, promoção de preservativos e treinamento em práticas seguras de injeção. Praticamente todos os UDIs recém-infectados nessa coorte têm o mesmo subtipo E de HIV encontrado nas coortes de risco sexual em Chiang Mai.

Diversos locais de ensaio estão sendo agora montados na China. A Rede de Ensaios de Vacina HIV – HVTN está patrocinando um local na província de Guangxi, na região sul chinesa, junto com a Rede de Ensaios de Prevenção de HIV – HPTN, que também trabalha em Xinjiang, na região mais a noroeste da China. Os dois locais do ensaio es-

tao incluídos no HPTN 039, um estudo de desenvolvimento de coorte que tem como meta avaliar a retenção, soroincidência e capacidade da coorte. O mesmo protocolo também está em andamento entre UDIs em St. Petersburg e Rússia, e entre UDIs na Filadélfia, também com patrocínio da HPTN.

Em outro local, um ensaio clínico em Nova Déli, Índia, está testando se novos tratamentos médicos contra UDIs são ou não úteis como ferramenta de prevenção de HIV. O estudo é uma colaboração entre Sharan, uma ONG da Índia que trabalha com UDIs que vivem nos bairros carentes, e pesquisadores da Johns Hopkins, e recebe apoio do NIDA como possível plataforma para um ensaio da vacina. Grupos na Filadélfia e em Baltimore demonstraram elevada taxa de retenção e, em Baltimore, também, soroincidência sustentada entre jovens UDIs. Outros estudos envolvendo HIV em UDIs estão em andamento em Hanói, Moscou, Karachi e em diversas cidades brasileiras.

Se uma vacina HIV vem para operar uma drástica mudança contra HIV/AIDS, deve também ser eficaz contra a transmissão em UDIs. Com comprometimento e desenvolvimento adequados, as coortes de UDIs apropriadas para esses ensaios podem ser estabelecidas. Por outro lado, fazer com que UDIs se comprometam, requer o aumento das parcerias com os UDIs, ONGs e grupos de pesquisa que trabalham com UDIs, e com a comunidade de pesquisa da vacina.

Chris Beyrer é professor associado de pesquisa de epidemiologia na Bloomberg School of Public Health (Faculdade de Saúde Pública Bloomberg), da Universidade Johns Hopkins, em Baltimore, e coordenador científico sênior da HVTN. De 1992 a 1997, trabalhou como diretor de campo para estudos de preparação e disposição de vacina na Universidade de Chiang Mai (Tailândia).

A versão integral do texto com as referências pode ser consultada em www.iavi.org. ■

Probabilidade de Transmissão do HIV por ato

Estudo	Rota de transmissão	Probabilidade
População: Casal Heterossexual		
(Peterman et al. 1998; Wiley et al. 1989) Estados Unidos	Pênis_Vagina	0.001
(Wiley et al. 1989; Padian et al. 1987) Estados Unidos	Pênis_Vagina	0.0008 - 0.001
(Fischl et al. 1987) Estados Unidos	Pênis_Vagina e Vagina—Pênis	0.001
(Downs et al. 1996) Europa	Pênis_Vagina e Vagina—Pênis	0.0005 - 0.001
População: Homens heterossexuais		
Ouênia (Cameron et al. 1989)	Vagina—Pênis, de Trabalhadoras Sexuais a homens que adquiriram uma DST sintomática	0.1
Tailândia	Vagina—Pênis, de Trabalhadoras Sexuais a homens	0.03-0.06
População: Homens homossexuais		
(DeGruttola et al. 1989) Estados Unidos	Pênis_ânus, receptivo	0.005 - 0.03
População: Usuários de Drogas intravenosas		
(Kaplan and Heimer. 1992) Estados Unidos	Partilhar agulhas ou seringas	0.0067

SE TIVÉSSEMOS HOJE UMA VACINA: ASSEGUANDO O ACESSO A FUTURAS VACINAS ANTI-AIDS

Por Saul Walker, coordenador de Política Europeia da IAVI

Para que os esforços globais anti-HIV/AIDS sejam bem-sucedidos, o mundo necessitará desesperadamente de vacinas anti-HIV seguras e eficazes. Os investimentos em pesquisa e desenvolvimento da vacina aumentaram recentemente e há candidatas promissoras entrando em ensaios clínicos. É essencial que esses investimentos continuem; entretanto, descobrir uma vacina segura e eficaz é somente metade do desafio. Se tivéssemos tal vacina hoje, a grande maioria da população mundial que poderia vir a ser beneficiada não o seria. A não ser que o mundo tome uma ação final e decisiva rapidamente para mudar a forma através da qual novas tecnologias estão sendo introduzidas, os atrasos e desigualdades devastadores observados anteriormente em tratamentos anti-HIV e no desenvolvimento de outras vacinas vitais serão repetidos nas vacinas anti-HIV.

Por que pensar sobre o acesso agora?

A introdução e a utilização bem-sucedidas de qualquer vacina por um país requerem compromisso político, recursos e preparação. O impacto potencial e a necessidade de uma vacina específica precisam ser compreendidos e devem ser desenvolvidas estratégias para sua utiliza-

ção eficaz. Um país capaz de aprovar uma vacina para utilização tem que assegurar a disponibilidade de um financiamento suficiente para aquisição e distribuição. As próprias comunidades precisam ser informadas sobre a vacina e seus indivíduos devem estar dispostos a receber a

A não ser que o mundo tome uma ação final e decisiva rapidamente para mudar a forma através da qual novas tecnologias estão sendo introduzidas, os atrasos e desigualdades devastadores observados anteriormente em tratamentos anti-HIV e no desenvolvimento de outras vacinas vitais serão repetidos nas vacinas anti-HIV.

vacinação. Também há a necessidade de um suprimento suficiente da vacina, a um preço acessível, para responder à demanda do país.

Normalmente, somente os países desenvolvidos são capazes de suprir essas necessidades quando uma nova vacina é disponibilizada. Inicialmente, os produtores da vacina se preocupam em atingir as metas de fornecimento apresentadas pelos países desenvolvidos, estabelecendo preços elevados, fornecendo pouca quantidade e auferindo lucro exces-

sivo. Os países em desenvolvimento, normalmente, têm que esperar muitos anos antes que possam começar a pensar em utilizar novas vacinas para melhorar a saúde de sua população e precisam contar com a boa-vontade dos produtores de produzir em grandes quantidades para mercados onde conseguirão um lucro bem inferior. Para os países em desenvolvimento, a falta de financiamento e a fraca infra-estrutura de distribuição, exacerbados pelos preços excessivos e pelo fornecimento limitado de vacinas, são os principais obstáculos que implicam o atraso da utilização de vacinas recém-desenvolvidas durante muitos anos.

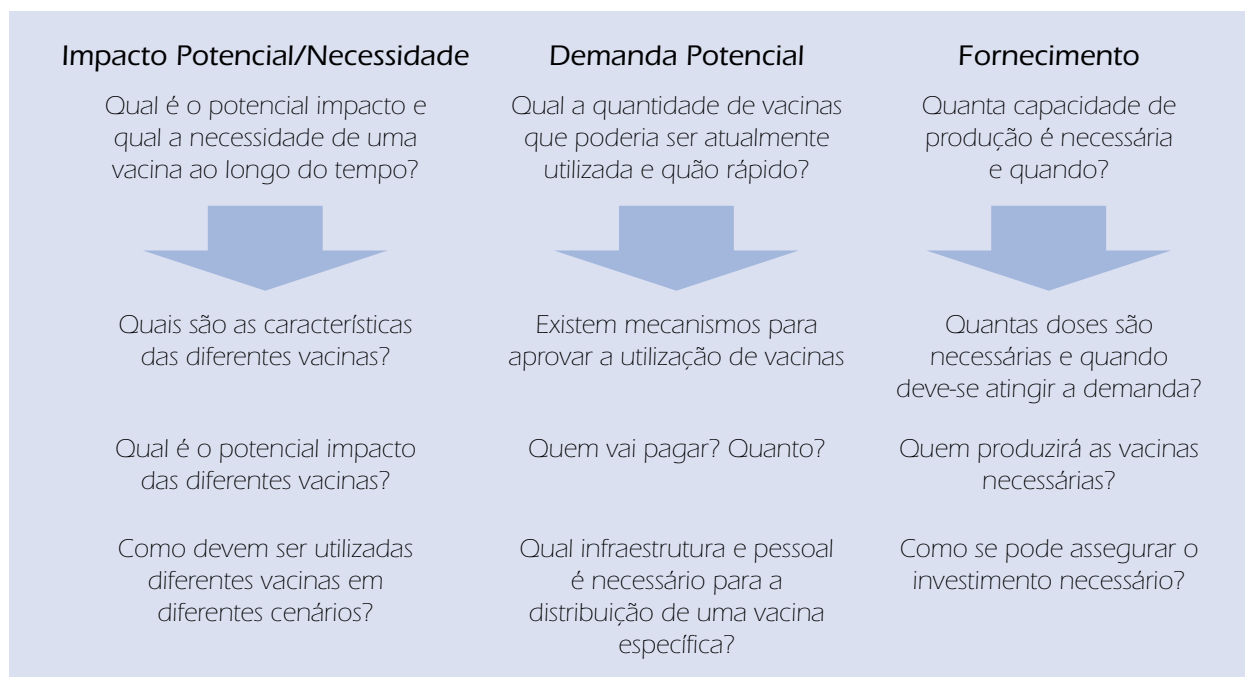
Pensando no futuro para mudar o paradigma do acesso

Esse paradigma normal de grandes atrasos nos países em desenvolvimento pode ser alterado com boa-vontade internacional, comprometimento financeiro e preparação adequada. Para mobilizar as ações e parcerias internacionais necessárias, os ativistas e propulsores de vacinas devem identificar o impacto potencial, a necessidade de vacinas anti-HIV e os respectivos obstáculos que precisam ser superados – tais como falta de capacidade de produção, infra-estrutura de distribuição ou financiamento.

A Figura 1 abaixo apresenta algumas das questões cruciais que precisarão ser abordadas para permitir que o mundo possa acelerar o desenvolvimento e assegurar a rápida introdução de futuras vacinas anti-HIV. É essencial compreender

com base em suposições sobre as características e eficácia de vacinas candidatas promissoras. Esses modelos, hipóteses e estimativas podem ser melhorados de acordo com os dados obtidos através dos ensaios clínicos.

Esse trabalho de desenvolvimento e implementação de políticas terá como foco os principais obstáculos que possam vir a atrasar o rápido desenvolvimento e a utilização de vacinas anti-HIV. O ponto central é o investimento de longo prazo em par-



os usos potenciais de diferentes vacinas em diferentes regiões do mundo, para que se possa planejar e investir nas necessidades de capacidade regulatória, fornecimento, financiamento e infra-estrutura de distribuição.

Assegurar que tais capacidades estejam prontas quando as primeiras vacinas estiverem disponíveis significa o desenvolvimento e implementação de políticas antes que a informação completa, sobre vacinas em teste, esteja disponível. Inicialmente, o impacto e o uso potencial de futuras vacinas anti-HIV podem ser estimados utilizando-se uma gama de técnicas de estimativas de demanda e modelagem

O trabalho da IAVI

A Iniciativa Internacional para uma Vacina contra a AIDS (IAVI) é uma organização internacional sem fins lucrativos comprometida em acelerar o desenvolvimento de vacinas contra a AIDS seguras, eficazes e a preços acessíveis para o mundo. A organização está investindo no desenvolvimento de vacinas candidatas promissoras em conjunto com pesquisadores de países desenvolvidos e em desenvolvimento. Com a mesma ênfase, a IAVI trabalha com os responsáveis pelas políticas e os líderes de todos os setores, para assegurar que o mundo se prepare agora para o acesso a futuras vacinas anti-HIV.

cerias para desenvolver e aumentar o entendimento do uso potencial dos diferentes tipos de vacinas anti-HIV em diferentes cenários mundiais e estimar sua demanda potencial (quantas pessoas poderiam ser beneficiadas). Avaliar a capacidade de responder a essas necessidades fornecerá, então, uma forma de estimar a demanda atual da vacina (quantas vacinas poderiam atualmente ser adquiridas, distribuídas e utilizadas). Se for tomada uma ação para aumentar a capacidade dos países para financiar, aprovar e distribuir vacinas, essa demanda poderá ser incrementada. A diferença entre a necessidade potencial de uma vacina e sua demanda real define a escala da ação requerida para assegurar o acesso global à vacina.

A IAVI trabalhará com ativistas, governos e agências internacionais para assegurar que seja preenchida a lacuna entre a necessidade da vacina e sua demanda. Isso incluirá trabalhos específicos para abordar:

▪ **Aprovação regulatória de futuras vacinas para utilização em países em desenvolvimento.**

A IAVI irá advogar pela construção de uma capacidade regulatória nos países em desenvolvimento e para aumentar a sensibilidade dos responsáveis pelas regulamentações nos países desenvolvidos às necessidades dos países em desenvolvimento.

▪ **Estratégias e sistemas de distribuição.**

Ao contrário da maioria das vacinas, inicialmente as vacinas anti-HIV não serão direcionadas a crianças e precisarão de uma infra-estrutura de distribuição diferente daquela dos programas atuais de imunização. A IAVI trabalhará com uma gama de parceiros para mapear as potenciais oportunidades de distribuição da vacina anti-HIV.

▪ **Assegurar investimento suficiente em capacidade de produção.**

A demanda global de vacinas anti-HIV requererá investimentos grandes e antecipados em capacidade de produção. As parcerias públicas e privadas precisarão encorajar o investimento do setor privado na capacidade de produção, através do fornecimento de oportunidades de compartilhamento de custos e riscos. Em troca, tais parcerias deverão assegurar que os preços da vacina sejam mais baixos para os países em desenvolvimento. A IAVI irá trabalhar

com governos e produtores, tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, para identificar opções de produção da vacina em grande escala.

▪ **Financiamentos futuros.**

A IAVI trabalhará com os países em desenvolvimento, patrocinadores e agências internacionais — tais como o Fundo Global de Combate à AIDS, Tuberculose e Malária — para planejar a escala do financiamento que será necessário para comprar e distribuir vacinas ao redor do mundo. O apoio aos esforços abrangentes de tratamento, cuidados e prevenção deverá continuar e, portanto, será crucial que os fundos para vacinas anti-HIV sejam de fontes adicionais, globalmente. As vacinas devem constituir um acréscimo essencial aos esforços globais contra HIV/AIDS, e não uma substituição deles.

A introdução e a utilização bem-sucedidas de qualquer vacina por um país requerem compromisso político, recursos e preparação.

Essas áreas estão altamente interconectadas e precisam ser abordadas em paralelo. Compreender os usos potenciais das vacinas e a respectiva demanda é essencial para planejar sua introdução. Construir a confiança em que as vacinas podem ser financiadas e distribuídas encoraja o investimento em pesquisa e desenvolvimento, e na capacidade de produção. Governos, agências internacionais, comunidades e o setor privado: todos têm um papel crucial e essencial a tomar para alcançar essas metas.

Defesa e apoio da comunidade

Assegurar o acesso amplo e rápido a futuras vacinas anti-HIV requererá uma total mudança em como os países em desenvolvimento são capazes de deter novas tecnologias. A defesa e o apoio da comunidade serão essenciais para que isso ocorra. As vacinas anti-HIV devem ser uma parte principal dos programas abrangentes de prevenção, cuidados e tratamento, que fornecem às pessoas ao redor do mundo a capacidade e os recursos que necessitam para responder eficazmente ao HIV e à AIDS. As comunidades e as ONGs podem ter um papel central, exigindo que os governos nacionais, o setor privado e as agências internacionais apoiem o desenvolvimento de vacinas e para que ajam de forma a assegurar o seu futuro acesso como parte de suas estratégias no combate ao HIV e à AIDS. Se o potencial das vacinas anti-HIV for concretizado, será necessário um movimento e um comprometimento global bem amplos.

O Chamado Global para a Ação em prol de vacinas da IAVI tem como meta ajudar a mobilizar tal apoio e, literalmente, chama o mundo para que seus habitantes ajam decisivamente para acelerar a pesquisa e o desenvolvimento da vacina anti-HIV e preparar para seu acesso no futuro. Para assinar o Chamado Global para a Ação (Call for Action), acesse www.iavi.org/callforaction.

Para informações mais detalhadas sobre a IAVI, visite o website da organização: www.iavi.org ■

ENSAIOS DE VACINAS PREVENTIVAS EM CURSO E PREVISTOS

A pesquisa de vacinas progrediu notavelmente nos últimos anos. Com os resultados promissores de controle de carga viral apresentados por vacinas de DNA realizadas em macacos, alguns produtos já estão sendo testados em seres humanos, como a vacina da Merck e a vacina da Glaxo, entre outros. Esses testes são para o uso preventivo desses produtos, isto é, para uso em pessoas sem HIV, mas também há ensaios para o uso terapêutico dessas candidatas à vacina: o da Merck já foi iniciado e o da Glaxo está a caminho. Novas abordagens, como a vacina de lipopeptídeos, proposta pela França, estão em teste também, com o patrocínio da ANRS (Agência Nacional de Pesquisa de AIDS da França).

Nem todos os resultados têm sido favoráveis: no ensaio HVTN 203, que testava a vacina ALVAC seguida de um reforço por gp120 da AIDSVAX, a detecção da resposta de imunidade celular nos voluntários vacinados foi muito baixa, o que significa que a imunogenicidade (resposta imunitária ao produto) foi insuficiente. Um ensaio de Fase II com esses produtos está sendo realizado no Rio de Janeiro.

No caso do ensaio HVTN 203, só foi observada uma resposta imunitária celular em menos de 10% dos voluntários, mediante a técnica Elispot. Porém, na Tailândia (veja artigo sobre as novidades da XIV Conferência Internacional de AIDS em Barcelona neste boletim) a resposta foi melhor, alcançando a 25% dos vo-

luntários - o número foi suficiente para que a Tailândia anunciasse a realização de um ensaio de Fase III com esses produtos.

No final de 2002, os resultados do ensaio com a gp120 da AIDSVAX no Canadá, EUA, Holanda e Porto Rico já deverão ser conhecidos. A vacina é administrada em sete doses e a eficácia testada é de 30%. Embora a expectativa é a de que os resultados não sejam animadores, certamente esse ensaio trará dados valiosos sobre a resposta imunitária, que poderá ajudar a construir outros produtos.

Neste artigo, apresentamos a tabela de ensaios planejados pela HVTN (Rede de Ensaios de Vacinas anti-HIV), rede mundial estabelecida pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos. Para os interessados na história e na atualidade dos ensaios de vacinas, sugerimos consultar a página da IAVI (Iniciativa Internacional da Vacina de AIDS), www.iavi.org, que apresenta duas tabelas com essa informação. Uma com ensaios atualmente em curso, que continha 23 produtos em junho de 2002, e outra com os ensaios em curso e realizados. As tabelas demonstram o dinamismo desse campo e a importância crescente da pesquisa de vacinas anti-HIV.

Vale ser observado, ainda, que há ensaios em curso financiados pela IAVI, mostrando a contribuição do setor comunitário na pesquisa, e que na França foi fundada uma organi-

zação não-governamental sem fins lucrativos, com a finalidade de pesquisar vacinas terapêuticas, presidida pela renomada imunologista Brigitte Autran.

Ensaio planejado da HVTN

A HVTN – Rede de Ensaios de Vacinas Anti-HIV é uma colaboração internacional de 25 instituições de pesquisa que realiza ensaios para candidatas à vacina anti-HIV, sediada em Seattle, no Centro de Pesquisa do Câncer Fred Hutchinson, e fi-

A HVTN

Seu objetivo é fornecer uma rede global de ensaios para vacinas anti-HIV. Esses ensaios avaliam esquemas de vacinas anti-HIV criadas para reduzir a frequência da soroconversão, progressão da doença relacionada ao HIV-1 e a transmissão do HIV-1. O pesquisador principal da HVTN é Larry Corey, que tem Judith Wesselsheit como diretora. Dez países participam da Rede: África do Sul, Botswana, Brasil, Estados Unidos, Haiti, Malawi, Peru, Porto Rico, Tailândia e Trinidad e Tobago. No Brasil, os pesquisadores são Mauro Schechter, do Projeto Praça Onze, e Artur Kalichman, do Centro de Referência e Treinamento de DST-AIDS em São Paulo. Mais informações em www.hvtn.org.

nanciada pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA. A tabela mostra os ensaios planejados para os terceiro e quarto trimestres deste ano e para os dois primeiros trimestres de 2003.

Atualmente, a Rede está conduzindo cinco ensaios clínicos para medir a segurança, a tolerância e a imunogenicidade de dois produtos. Há uma avaliação continuada da vacina recombinante ALVAC (vCP 1452), produzida pela Aventis Pasteur, em pessoas sem HIV-1 em forma isolada ou combinada com a AIDS VAX (B/B), produzida pela VAXGEN. Também há um ensaio de Fase I com a GlaxoSmithKline que avalia uma vacina e um adjuvante novo.

BATE-PAPO COM ANDREW LAMBERT

Durante o XI Encontro de Pessoas Vivendo com HIV-AIDS, realizado no Rio de Janeiro em setembro deste ano, batemos um papo com o educador comunitário da HVTN em Seattle, Andrew Lambert, que é mestre em Planejamento Comunitário e Ambiental.

Quantos sítios de vacinas têm a HVTN?

Atualmente, são 25 com mais seis potenciais.

Quais são os produtos em teste?

A combinação ALVAC 1452 com AIDS VAX está em teste nos ensaios HVTN 026 (Brasil, Haiti, Peru e Trinidad e Tobago), HVTN 203, HVTN 039 (doses maiores, na África do Sul e EUA). A vacina da GlaxoSmithKline em Fase I está em curso no HVTN 041 e

há um ensaio HVTN 803 que acompanha voluntários de outros ensaios de vacinas já realizados para ver como a resposta imunitária humana pode ser aproveitada para o desenvolvimento de futuras vacinas.

Quais as perspectivas para o ano próximo?

Temos nove ensaios programados para o próximo ano (ver tabela). Será uma tarefa “esmagadora” começar todos os ensaios ao mesmo tempo. Nosso Centro de Operações passou de seis pessoas para uma equipe de 20 pessoas. Esse excelente time está construindo a estrutura que tornará esse plano uma realidade.

Como a HVTN lida com a diversidade cultural e lingüística dos Comitês de Acompanhamento Comunitários que cada sítio de ensaios de vacinas deve ter?

Nos encontros que acontecem semestralmente com representantes de cada comitê, temos tradução simultânea para o espanhol, francês e português. Sempre tentamos ter, também, uma pessoa bilingüe nas conferências telefônicas que são realizadas mensalmente com os educadores comunitários, o Comitê Global, o grupo de trabalho de protocolos etc. Há normalmente dois copresidentes. A cada ano, temos um encontro das pessoas para estabelecer um plano de trabalho anual. Nas conferências telefônicas são apresentados os temas de trabalho estabelecidos e as questões surgidas nos comitês locais.

Como a HVTN encara a diversidade de normas éticas de cada país onde há sítios de vacinas?

Há certos princípios universais e debatemos os pontos que são diferentes. Essas questões devem ser debatidas em cada sítio. Tentamos que algumas pessoas dos comitês se envolvam com as equipes de desenvolvimento de protocolos e trabalhem juntos num grupo.

Qual é a origem dos Comitês Comunitários?

Os Comitês Comunitários de hoje nasceram do ativismo dos consumidores. Nos tempos iniciais da epidemia, pessoas que assistiam aos seus companheiros e a si mesmos formaram grupos como o Act Up. Esses grupos aprenderam a ciência do HIV e se organizaram para ajudar o governo dos EUA e pesquisadores financiados pelo governo a melhorar a agenda científica. Anthony Fauci (atual Diretor do Instituto de Alergias e Doenças Infecciosas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) trouxe muitos desses ativistas como seus conselheiros. Ele os indicou para comitês e encorajou outros cientistas a usar esse recurso valioso na luta contra a AIDS.

Atualmente, a Divisão de AIDS do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID) dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA tem um papel de liderança no envolvimento de representantes comunitários nas atividades de pesquisa locais, nacionais e internacionais. O NIAID acredita que os membros da comunidade devem ter um papel ativo em todos os aspectos da pesquisa. Isso facilita a comunicação e a troca de idéias, e ajuda a assegurar que as novas estratégias de tratamento e prevenção abordem área da maior importância para os afetados pela doença.

Cada uma das redes de pesquisa de HIV/AIDS do NIAID apresenta oportunidades para a participação no processo de pesquisa dos Comitês de Acompanhamento Comunitário. Os membros desses comitês aconselham os pesquisadores de cada sítio em aspectos relativos à participação de voluntários e forne-

cem suporte por pares para os voluntários do sítio. Os membros do comitê também levam informações de pesquisa e tratamentos às suas comunidades e retransmitem as preocupações da comunidade aos pesquisadores. O NIAID apóia sete redes que realizam pesquisa sobre HIV/AIDS.

Alguns pesquisadores questionam a necessidade de haver envolvimento comunitário em ensaios de vacinas. O que você acha sobre esse questionamento?

A participação comunitária é importante em qualquer tipo de ensaio. Os ensaios de vacinas somente tomaram essa iniciativa primeiro. ■

HVTN: ensaios planejados para 2002/2003

Produtor	Vacinas	Protocolo	Data Prevista	País
H. Robinson	DNA-pGA2/JS2	045	3º Trimestre/02	E.U.A
Alphavax/IAVI	VEE-gag C	040	2º Trimestre/03	E.U./África do Sul
ANRS	Lipopeptídeo 5	042	1º Trimestre/03	E.U./Botswana
Epimune	Poly CTL Epitopo	048	4º Trimestre/02	E.U.A
Globeimmune	Vetor do levedo com gene gag	TBD	4º Trimestre/02	E.U.A
VCR	DNA-gag/IL-2	044	4º Trimestre/02	E.U.A +Internacional
VCR	Vários subtipos DNA + Adeno	TBD	1º Trimestre/03	E.U.A
Therion	MVA/FPV	TBD	1º Trimestre/03	E.U.A
Merck	DNA-gag/gag + IL-12	047	4º Trimestre/02	E.U.A+5 Regiões Internacionais
Wyeth	peptídeos CTL	TBD	1º Trimestre/03	E.U.A
Wyeth	DNA-gag/gag+IL-12	TBD	1º Trimestre/03	E.U.A
Chiron	Gp 140 subtipo B, DNA/PLG B/C	TBD	1º Trimestre/03	E.U.A+Internacional
B. Moss	MVA-pGA/JS2	046	2º Trimestre/03	—

Glossário para vacinas anti-HIV

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 isto 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 é desconhecido 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 que é reconhecida por uma 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, estas são muito heterogêneas, sem que duas sejam exatamente iguais. Quando o HIV é isolado de um indivíduo e estudado no 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 está 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 isto 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 divide-se nas proteínas do envelope gp120 e gp41. (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 aplica-se tanto se o efeito pode ou não ser atribuído ao estudo.

Fowlpox: membro da família dos poxvírus (que inclui os vírus da varíola humana e da varíola bovina (vaccínia)). O fowlpox, como também o canarypox, são membros da subfamília "avipox", que infectam 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). Eles produzem proteínas que não são necessárias para a replicação viral mas ajudam a regulá-la nas células infectadas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunidade mediada por células (também chamada imunidade celular): a parte do sistema imunitário cujo alvo são as células do hospedeiro que estão infectadas por microorganismos como vírus, fungos, ou algumas bactérias. Ela 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. Neste caso chama-se ativa. Pode ser realizado administrando diretamente anticorpos (soro) para combater a infecção. Neste caso chama-se passiva.

Imunógeno: uma 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 devia prevenir, mas que ainda assim ocorreu num voluntário durante um ensaio clínico.

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

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

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

LAI: nome de uma cepa do vírus HIV

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

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

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

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

MHC (complexo de histocompatibilidade principal): o 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, o mais prevalente na América do Norte e 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 a regulação dela. 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.

Primária-mais-reforço: uma 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: uma 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 observar 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 possui 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: uma 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: a reação do corpo a antígenos externos. Esta resposta 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. Estes vírus também contêm a enzima transcriptase reversa que transcreve RNA em DNA. Este 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) no lugar de ser devida ao acaso. Esta 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: o 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 pelo seu grau de semelhança genética. Há 3 grupos principais (ou tipos) identificados até agora: M, O e N. O grupo M consiste de pelo menos oito 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: uma 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 sub-unidade 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 que eles produzam 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. Este tipo de vacina gera frequentemente respostas de CTL.

Vacina polivalente: em vacinas para o HIV, uma vacina produzida de múltiplas cepas virais prevalência: a proporção de pessoas com uma doença ou condição particular numa população específica e num determinado momento.

Vetor: uma 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 deste 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 baseadas nele.

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 Integra, em inglês: www.niaid.nih.gov/factsheets/glossary.htm

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

Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS
Novembro de 2002

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.

Coordenadora do projeto

Teresinha Martins

Editor

Jorge Beloqui

Jornalista

Jacinto Córrea

Colaborador

Rubens Oliveira Duda

Conselho Editorial

Gilvane C. da Silva, Roberto Chateaubriand, Ronaldo Mussauer, Sandra Perin e Alexandre do Valle, Liandro Lindner e Mário Scheffer.

Diretoria do GIV

Presidente: Gilvane C. da Silva. Vice-presidente: Cláudio Pereira. Tesoureira: Silvana C. de Meneses. Tesoureiro suplente: Sílvia A. D. Almeida.
Secretário: Jorge Beloqui . Secretário suplente: Tácito Molica.
Diretor Adjunto: Lucinéia Rodrigues.

Arte

José Carlos Takachi

Impressão e acabamento

AGIL Gráfica

Tiragem

9.000 exemplares

Financiamento

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

Apoio

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

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

GIV, Grupo Pela VIDDARJ, GAPARS e GAPAMG.

GIV- Grupo de Incentivo à Vida

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

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

Phone-fax number: (5511) 5084-0255
Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145
(04017-000) São Paulo – SP
Brasil
www.giv.org.br

