

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 10

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - DEZEMBRO DE 2003



MUNDO

A distribuição de subtipos no Brasil e no mundo
Página 5

BRASIL

A (des) motivação para participação em ensaios
Páginas 8 e 9

ESPECIAL

Os dez primeiros Boletins de Vacinas para o HIV
Página 3

PESQUISA

A importância dos sexos na pesquisa de vacinas
Páginas 22 a 24



É com muito orgulho que apresentamos o décimo número do *Boletim de Vacinas*. Desde 1992, assumimos o desafio de editar uma publicação sobre a pesquisa de vacinas contra o HIV/AIDS. Para marcar a data e relembrar os desafios enfrentados e as conquistas ao longo desse tempo, fazemos aqui um breve resumo dos números anteriores.

Esta edição traz, ainda, artigos sobre a motivação para participar em ensaios de vacinas e um relato do que aconteceu na Conferência AIDS Vaccine 2003, com várias novidades. A questão de sexo e gênero também é abordada neste número e relatamos uma vitória da ética em pesquisa.

Aproveitamos para agradecer aqui a todos os que colaboraram com este Boletim, através de artigos, sugestões ou entrevistas. Nosso muito obrigado também ao Programa Nacional de DST e AIDS, que o patrocinou desde o início, à IAVI que patrocina parcialmente esta publicação, aos que coordenaram os projetos, aos jornalistas e diagramadores, e às ONGs/AIDS do Brasil que sempre nos apoiaram com seu interesse.

Dedicamos esta edição do Boletim aos membros comunitários do Comitê de Vacinas que tanto fizeram por ele, em especial aos que já não estão mais entre nós: Paulo Bonfim, José Stalin Pedrosa, Adelmo Turra e Fernando Piers.

Para finalizar, deixamos uma questão para reflexão: o ex-presidente dos Estados Unidos da América, Bill Clinton, havia estabelecido o ano de 2007 como meta para a criação de uma vacina contra o HIV. No entanto, isso ainda parece estar longe de acontecer, nos levando a repensar a estrutura atual das pesquisas no mundo.

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

Mais de 20 candidatas já foram experimentadas, 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 Estados Unidos, envolvendo 7.500 voluntários.

No Brasil, há três centros nacionais de pesquisas vacinas anti-HIV, em Belo Horizonte (UFMG), Rio de Janeiro (Projeto Praça Onze) e São Paulo (CRT-AIDS e UNIFESP). Atualmente também há uma pesquisa na UFPE de vacina terapêutica.

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. Essas 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 HIV e podem ter se infectado. A partir de fórmulas matemáticas, comparando a incidência do HIV nos dois grupos, chega-se ao grau de eficácia da vacina ou à conclusão de que a substância constitui um fator de risco.

Características de uma vacina ideal

1. Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.
2. Eficácia na prevenção da transmissão do HIV por todas as vias conhecidas (oral, genital, anal e sanguínea) e em diferentes populações (independentemente de estado nutricional, doenças preexistentes, características étnicas, etc).
3. Proteção de longa duração contra todas as variedades de HIV-1 existentes.

4. Número mínimo de doses a serem tomadas e possibilidade de combinação com outros programas de imunização.

5. Estabilidade (fácil de transportar, resistente a mudanças de temperatura, etc).

6. Facilidade de administração (a via oral, por exemplo, é melhor do que a injetável).

7. Baixo custo e possibilidade de produção local.

Por que é possível uma vacina anti-HIV?

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 J). 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. ■

UMA HISTÓRIA DE LUTA CONTADA EM DEZ EDIÇÕES

Enfim, chegamos à décima edição do Boletim de Vacinas. Desde a primeira publicação, em abril de 1992, realizada pela ABIA e pelos Grupos Pela VIDA do Rio de Janeiro e de São Paulo, muita coisa mudou e muita coisa permaneceu igual nas atividades de vacinas anti-HIV. Assim como a pesquisa de vacinas, produzir o Boletim é uma batalha constante que relembramos neste artigo. A história mostra avanços e assuntos que ainda hoje permanecem atuais, e destaca a participação da comunidade nessa luta.

O primeiro número, batizado de Dossiê de Vacinas, teve uma tiragem de 5 mil exemplares e 16 páginas. A edição foi resultado de uma reunião entre 22 ONGs/AIDS, a Comissão do Programa Global de AIDS da Organização Mundial da Saúde (OMS) e o coordenador do Programa Nacional de AIDS, Eduardo Côrtes, realizada em dezembro de 1991, na qual ficou clara a divergência entre a nossa posição e a do Ministério. Para marcar a posição das ONGs/AIDS, foi elaborado um documento que solicitava a continuidade do diálogo com a OMS. Mas ainda faltava algo. Era preciso informar às ONGs que estávamos representando e o público em geral sobre o que estava acontecendo. Assim nasceu a primeira edição do Boletim, ou número zero. Ele foi dedicado à memória de Herbert Daniel, falecido em março de 1992, e trazia a perspectiva de cientistas, como Euclides Castilho e Bernardo Galvão; a posição da OMS, através de declarações de José Esparza e Saladin Osmanov; e tabelas com os produtos que estavam sendo testados nos países desenvolvidos, entre outras informações.

Em 1992, Lair Guerra criou o Comitê Nacional de Vacinas anti-HIV para assessorar o Programa Nacional de AIDS. Alguns ativistas começaram a participar informalmente das reu-



niões dele, até que em novembro de 1992, durante o V Encontro de ONGs/AIDS, em Fortaleza, são eleitas cinco ONGs para fazer parte do Comitê. Essa foi a primeira representação nacional de ONGs/AIDS eleita no Brasil e era formada pelos GAPA da Bahia, de Minas Gerais, do Rio Grande do Sul, do Rio de Janeiro e de São Paulo. A partir daí, as cinco ONGs desenvolveram um plano de ação e discussão com as outras ONGs, e determinaram que a elaboração de um Boletim deveria estar entre as atividades.

Assim, foi publicado, em janeiro-março de 1995 o Boletim de Vacinas Número 1, com 16 páginas, tiragem de 10 mil cópias, em branco e preto. Em seu editorial, um comentário so-

bre o compromisso com a saúde pública e com a ética e as poucas pesquisas com medicamentos anti-HIV ocorrendo no Brasil na época. A edição tratou, ainda, da reunião da OMS em Genebra, ocorrida depois que os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos decidiram, em junho de 1994, continuar mas não expandir os estudos de Fase II com a vacina gp120, cujos resultados de pouca eficácia foram divulgados em fevereiro de 2003.

Em junho de 1995, o segundo número do Boletim – com tiragem de 10 mil cópias, 16 páginas, em branco e preto – trouxe um encarte sobre vacinas terapêuticas, traduzido do Boletim European AIDS Treatment News e dedicado à memória de Adel-

mo Turra, membro do GAPARS no Comitê de Vacinas. Há, também, artigos dos pesquisadores do Rio de Janeiro, da Fiocruz, do Projeto Praça Onze e do Centro de Pesquisas de Belo Horizonte, além de um artigo sobre um voluntário de uma pesquisa. Como o Encarte era maior do que o próprio Boletim alguns o batizaram de Boletim 3.

A entrada do GIV

Depois de um hiato de quatro anos, o *Boletim de Vacinas* volta a ser publicado, em outubro de 1999, sob a responsabilidade do GIV, com apoio do Grupo Pela VIDDA de São Paulo (GPV-SP). As características mudam: a tiragem do Boletim 4 foi reduzida para 7 mil exemplares e o número de páginas aumenta para 32. A partir dessa edição, a capa passa a ter duas cores. Os destaques do número são uma entrevista exclusiva com um soroconvertor de uma coorte de gays e a questão da ética, com um artigo sobre a Resolução 196/96, a criação dos CEPs (Comitês de Ética em Pesquisa) e da CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), além de informações sobre estudos de comportamento e motivação nos centros do Brasil e de tabela de vacinas em teste.

O Boletim 5 foi publicado em junho de 2000, com uma tiragem de 7 mil exemplares e 32 páginas, e abordou o novo Plano Nacional de Vacinas anti-HIV da Coordenação Nacional de DST e AIDS, elaborado pelo Comitê Nacional de Vacinas. Uma seção foi dedicada aos desafios e perspectivas na pesquisa de uma vacina. Destaque para uma entrevista com Ronaldo Mussauer, ex-representante do GPV-RJ no Comitê Nacional de Vacinas e informações sobre outras vacinas. Pela primeira vez, é publicado um artigo sobre o geno-

ma do HIV. A ética em pesquisa, desde o início uma preocupação das ONGs/AIDS, ganhou um espaço amplo nessa edição. Expressaram-se as preocupações com as mudanças na Declaração de Helsinki sobre ética em pesquisa para seres humanos. O quinto número trouxe, ainda, informações sobre a IAVI (Iniciativa Internacional da Vacina contra a AIDS), ONG dos Estados Unidos que procura acelerar a obtenção de uma vacina e que, com um compromisso claro com o acesso aos países em desenvolvimento, tomou medidas inovadoras no campo da propriedade intelectual dos produtos que pesquisa.

Também com 7 mil exemplares e 30 páginas, o Boletim 6, publicado em maio de 2001 teve como destaque as pesquisas em macacos. Normalmente pouco atraentes para os leigos, essas pesquisas em animais ganharam destaque na mídia e, conseqüentemente, mais importância em nossa publicação. Artigos de Dirceu Greco, Paulo Teixeira, José Esparza foram apresentados nesse número. O início do ensaio do Praça Onze e a finalização do Projeto Bela Vista também. Na seção Quem é Quem, indicamos as páginas da web de várias agências e organizações que trabalham em vacinas anti-HIV. Foi feito, ainda, um resumo da história da pesquisa de vacinas no mundo.

Mais cores, mais conteúdo

No Boletim 7, editado em março de 2002, a tiragem passou para 9 mil exemplares, com 36 páginas, incorporando as duas cores no miolo, incluindo mais ilustrações. O Glossário passou a fazer parte da publicação, junto com a parte básica informativa permanente (Para Entender as Vacinas). O destaque da edição foi um relato sobre o I Encontro Latino-americano de Vacinas anti-HIV

para a Comunidade, ocorrido em outubro de 2001, que incluiu a perspectiva de ativistas comunitários, do governo federal, as variedades das cepas do HIV, as atividades em subgrupo e uma entrevista com um voluntário de uma pesquisa de Fase III. Novamente foram publicadas informações sobre o genoma do HIV. Também foram apresentados artigos traduzidos do Boletim da IAVI.

Em novembro de 2002, o Boletim 8 trouxe a iguana de Gaudí na capa, sinalizando a Conferência Internacional de AIDS em Barcelona. Nele, contamos com a colaboração de Norma Rubini, que fez um resumo da conferência. Foram 9 mil exemplares de 36 pgs. O número apresentou informações sobre a verificação de superinfecções por diferentes subtipos de HIV, a reunião dos Comitês Comunitários do Rio de Janeiro e de São Paulo, a educação comunitária para a pesquisa de vacinas e o Encontro do Rio Grande do Sul sobre Vacinas. Um artigo sobre os ensaios com usuários de drogas intravenosas ajudou a desfazer preconceitos sobre essa população.

No Boletim 9, de maio de 2003, foram apresentados os resultados do primeiro ensaio de eficácia de uma vacina contra o HIV e uma pesquisa sobre a opinião das ONGs a respeito da distribuição de uma vacina de baixa eficácia, que recebeu mais de 100 respostas. Foram 13 mil exemplares de 36 pgs. Trouxe, ainda, informações sobre comportamento e motivação para participar de pesquisas no Canadá, vacinas terapêuticas na Conferência de Retrovírus, vacinas contra o HPV e uma entrevista com David Gold, um grande parceiro das ONGs brasileiras. O Glossário é apresentado como encarte.

Neste Décimo Boletim completam-se mais de 11 anos do início deste empreendimento. ■

A PESQUISA EM DEBATE NA IV JORNADA BRASILEIRA DE VACINAS PARA HIV

No dia 15 de junho, foi realizada no Hotel Hilton, em São Paulo, a IV Jornada Brasileira de Vacinas para o HIV. Organizada pelo GIV, com apoio do Grupo Pela VIDDA, da IAVI e da Comissão Organizadora do XII ENONG – Encontro Nacional de ONG/AIDS, essa quarta edição da Jornada teve o objetivo de congrega os membros das ONGs/AIDS que já tinham participado de alguma atividade relacionada, em especial aqueles representantes de estados onde há pesquisa de vacinas. Ao todo, 50 participantes representaram os 26 estados da Federação e o Distrito Federal. Também houve a presença de delegados do ENONG.

Na primeira mesa, que abordou as experiências de alguns Comitês de Acompanhamento Comunitário no Brasil, o apresentador do CAC de São Paulo para a HVTN, José Carlos Velloso (GAPA-SP), queixou-se das dificuldades para a obtenção de tradução de documentos. O representante do Rio de Janeiro, **Otávio Valente** (Grupo pela VIDDA-RJ), relatou os problemas enfrentados para o acesso ao protocolo da vacina da Merck, essencial para analisar o termo de consentimento. **Paulo Alencastro**, do CAC da HPTN (Rede Internacional de Ensaio de Prevenção), deu mais informações sobre as várias atividades sobre ética em pesquisa desenvolvidas pelo Comitê. O Comitê Nacional de Vacinas foi objeto de uma apresentação e Sandra Perin (GAPA-RS) relatou a experiência de Porto Alegre.

A ética em debate

O tema da segunda mesa foi a ética em pesquisa. Elma Zoboli, membro da CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), falou sobre a Resolução 196/96, a norma básica de ética no Brasil, e ressaltou a importância da

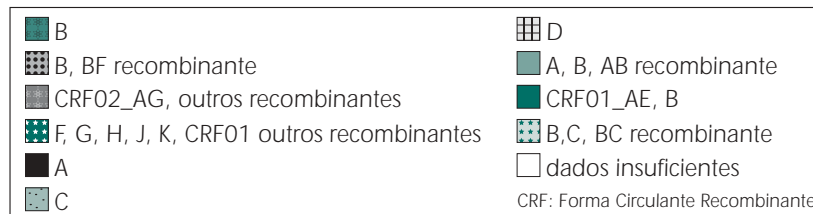
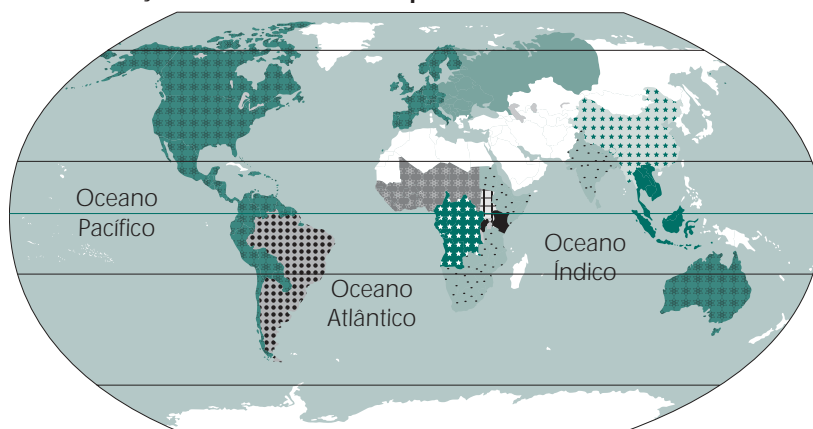
função de representante de usuários em CEP (ver entrevista nesta edição). Jorge Beloqui, integrante do GIV, lembrou as atividades comunitárias relacionadas com as vacinas para o HIV no Brasil e apresentou alguns problemas relacionados à ética na pesquisa de vacinas para HIV, como o aconselhamento, a facilitação da infecção e o abandono do sexo seguro, entre outros. Nessa mesa, houve, também, uma breve introdução ao princípalismo.

Na parte da tarde, foram realizadas três apresentações sobre as atividades de vacinas em andamento no Brasil. Unai Tupinambá, professor da Universidade Federal de Minas Gerais, falou sobre o ensaio da UBI (**United Biomedical**) em 1994 e sobre o ensaio de Fase I de uma vacina terapêutica em desenvolvimento em Belo Horizonte (ver entrevista neste número). Luis Fernando Macedo Brígido, chefe da Unidade de Vacinas do Programa Nacional de DST e AIDS, apresentou as atividades em desenvolvimento patro-

cinadas pelo Ministério da Saúde (ver matéria nesta edição). Alexandre do Valle Menezes, da IAVI, mostrou os testes que a instituição está realizando no mundo e sublinhou a importância da colaboração com o Brasil.

A última atividade foi a discussão em subgrupos sobre os Comitês Comunitários, o Comitê Nacional de Vacinas e o ativismo de vacinas em lugares onde não há ensaios. Foram sugeridos a promoção de atividades educacionais sobre vacinas e do contato direto entre a equipe de pesquisa e as ONGs, o controle dos ensaios de Fase I que não são realizados no país de origem, o estabelecimento de laços mais diretos com a CONEP e os CEPs, a manutenção da autonomia e o respeito pela equipe de pesquisa, e a articulação entre os diferentes comitês. Outra sugestão importante foi a incorporação na agenda dos representantes comunitários e do GT da UNAIDS do tema vacinas profiláticas e terapêuticas. ■

Distribuição mundial de subtipos e recombinantes do HIV-1



Fonte: IAVI Report, agosto de 2003

REUNIÃO DA INICIATIVA CONJUNTA PARA A VACINA DE AIDS DA OMS-UNAIDS

Vitória da Ética em Pesquisa

Esta reunião foi realizada em 17-18 de Julho de 2003 em Genebra. O objetivo da reunião era examinar o "Tratamento para pessoas que se infectarem pelo HIV durante os ensaios para vacinas ou microbicidas para o HIV". Estavam presentes pessoas da UNAIDS, José Esparza, M.Kazatchkine da ANRS francesa, Ruth Macklin (Presidente do Comitê de Ética da UNAIDS), Medical Research Council do Reino Unido, CDC, HVTN e NIH dos EUA, Banco Mundial, Fundação Bill e Melinda Gates, IAVI entre outros. Participaram alguns brasileiros como Artur Kalichman, Dirceu Greco, Luis Fernando de Macedo Brígido, Jorge Bermúdez e Jorge Beloqui.

Desde 1964 a Declaração de Helsinki estabeleceu claramente que os voluntários de um ensaio clínico tinha direito ao melhor padrão de prevenção, tratamento e diagnóstico estabelecidos. Mas desde 1998 tem havido, sobre tudo por parte de alguns pesquisadores dos EUA a insistência em admitir padrões diferentes de tratamentos segundo o país onde for desenvolvido o ensaio. Assim, esta reunião tem que ser relacionada com várias outras reuniões e congressos havidos onde foi suscitada a discussão sobre padrões diferentes de tratamento; ou seja, mais claramente, padrões inferiores de cuidados para os voluntários de países em desenvolvimento. (Ver o artigo do Dr. Dirceu Greco neste Boletim).

Lembremos que em Julho de 1998 foi realizada em Genebra uma reunião sobre Ética em Pesquisa de

Vacinas da qual participamos alguns brasileiros com J. Carvalheiro, Vera Paiva, D.Greco e J. Beloqui. A idéia era permitir que cada ensaio clínico tratasse as pessoas que se infectassem nestas pesquisas de vacinas preventivas para o HIV do jeito que quisessem, incluindo não fornecer tratamento antiretroviral. Ficamos indignados e deixamos clara nossa posição. As ONGs/AIDS do Brasil sempre se pronunciaram por este caminho de um único padrão de cuidados nos ensaios clínicos.

Acontece que nestes anos devido à mobilização de vários atores, como ativistas comunitários e cientistas, ONGs como Médicos Sem Fronteiras, à bem sucedida experiência brasileira de fornecimento universal de antiretrovirais, que resultou numa importante queda na mortalidade por AIDS, à comprovação da exorbitância dos preços pretendidos pelas companhias farmacêuticas e à exposição de seus fins extorsivamente lucrativos, à concorrência de companhias de genéricos da Índia e de outros países, ficou estabelecido que as pessoas com HIV do mundo deveriam ter acesso a tratamento. Atualmente temos a campanha "3 X 5" (Três milhões de pessoas com HIV em tratamento em 2005) da OMS e da UNAIDS para onde foi trabalhar o Dr. Paulo Teixeira, os 15 bilhões de dólares prometidos pelos EUA, o Fundo Global, etc.

Portanto, tratar as pessoas com HIV que viessem a se infectar num ensaio de vacinas preventivas ficou sendo muito pouco investimento

comparado com a magnitude deste empreendimento. Para lembrar: no ensaio da AIDS-VAX de mais de 5000 voluntários só se infectaram 289 pessoas. No ensaio da AIDS-VAX na Tailândia foram pouco mais de 200 pessoas. Se pensarmos o tempo que transcorrerá até que estas pessoas precisem de tratamento antiretroviral (mediana de 10 anos ou mais), fica muito claro que estamos falando de um investimento comparativamente muito pequeno.

À luz destas razões, a reunião transcorreu de forma mais calma do que a de 1998. Os representantes dos EUA, CDC de Atlanta, HVTN e NIH todos expressaram que forneceriam este tratamento ou que exigiriam do país, antes de iniciar o ensaio, que este país se responsabilizasse por este tratamento. Questionados sobre o que aconteceria se estes países não pudessem oferecê-lo, foi respondido por alguns que as iniciativas globais de tratamento acabaram com este problema pois bastaria que estes países colocassem parte de sua cota de tratamentos para esta finalidade. Outros responderam que em última instância as instituições de pesquisa fariam este investimento.

Portanto podemos dizer que o tratamento para as infecções com HIV durante os ensaios de vacinas preventivas está garantido ■

J. Beloqui tem uma cópia das apresentações desta reunião em CDROM para os interessados

POR UMA QUESTÃO DE ÉTICA

O Boletim de Vacinas entrevistou a professora Elma Zóboli, da Escola de Enfermagem da USP, durante a IV Jornada de Vacinas anti-HIV, organizada pelo Grupo de Incentivo à Vida - GIV, em junho deste ano. Neste bate-papo, Elma Zóboli, que é membro da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), falou sobre a questão da ética em pesquisas com seres humanos e sobre a representação dos usuários nos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs).

Qual é a finalidade da experimentação em seres humanos?

A finalidade é propiciar o desenvolvimento de novos conhecimentos para o bem da humanidade, assegurado o rigor ético e técnico.

A pesquisa em seres humanos tem uma exigência ética que evoluiu muito no século XX. Quais seriam os marcos internacionais da ética em pesquisa em seres humanos?

Entre os mais importantes estão o Código de Nuremberg (1947), o Informe Belmont (1974), a Declaração de Helsinque (1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000) e as Diretrizes Internacionais – CIOMS (Conselho Internacional de Organizações de Ciências Médicas – 1989, 1993, 2003).

E no Brasil?

A Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde é a base da ética em pesquisa no nosso país.

Há outras resoluções que complementam a 196?

Sim. Elas tratam de assuntos específicos. São elas: a Resolução 240, de 5/6/1997, sobre a representação de usuários em Comitês de Ética em Pesquisa; a Resolução 251, de 7/8/1997, sobre novos fármacos; a Resolução 292, de 8/7/1999, que trata de pesquisas com colaboração estrangeira; a Resolução 301, de 16/3/2000, sobre mudanças na Declaração de Helsinque; a Resolução 303, de 6/7/2000, que trata de reprodução humana; e a Resolução 304, de 9/8/2000, sobre a população indígena.



Como podemos ter acesso ao conteúdo dessas resoluções?

Na página do Conselho Nacional de Saúde, na Internet, podem ser acessadas a página da Conep, na parte de Comissões, e as resoluções.

A Resolução 196/96 criou os CEPs, separando-os da Comissão de Ética Médica. Quais são as finalidades desses CEPs?

As finalidades são assegurar padrões éticos de pesquisa, zelar pelos direitos e bem-estar dos sujeitos de pesquisa e acompanhar o desenvolvimento da pesquisa como co-responsável. Os CEPs têm um caráter educativo, consultivo e deliberativo.

As finalidades do CEP são assegurar padrões éticos de pesquisa, zelar pelos direitos e bem-estar dos sujeitos de pesquisa e acompanhar o desenvolvimento da pesquisa como co-responsável. Os CEPs têm um caráter educativo, consultivo e deliberativo.

Como é constituído um CEP?

Segundo a Resolução 196/96, ele deve ter, no mínimo, sete membros, ser multiprofissional, formado por homens e mulheres, e por membros internos e externos à instituição, e ter representação dos usuários.

O que diz a Resolução 240/1997 do Conselho Nacional de Saúde?

Essa resolução regulamenta a representação de usuários nos CEPs. Segundo ela, usuário é um termo de interpretação ampla, que contempla coletividades múltiplas, que se beneficiam do trabalho desenvolvido pela instituição onde a pesquisa é realizada. Em instituições de referência para públicos ou patologias específicas, o representante dos usuários deve pertencer à população alvo ou grupo organizado que defenda seus direitos.

Quem pode ser representante dos usuários?

Os representantes de usuários devem ser pessoas capazes de expressar pontos de vista e interesses de indivíduos e/ou grupos de sujeitos de pesquisa da instituição, e os interesses coletivos e públicos diversos.

Como é feita a indicação desses representantes?

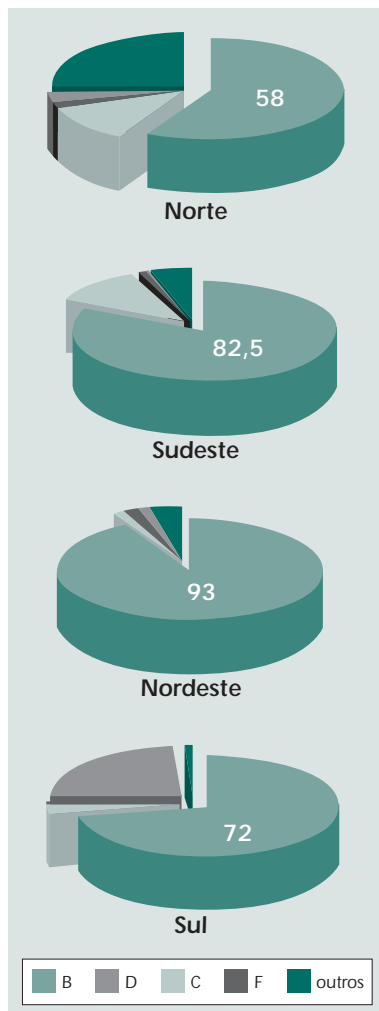
A indicação pode ser feita por fóruns ou conselhos de entidades representativas dos usuários ou portadores de patologias e deficiências. Ela deve ser informada ao Conselho Municipal de Saúde, para assim estar em contato com um conselho de controle social. ■

APRESENTAÇÃO DO DR. BRÍGIDO IV JORNADA NACIONAL DE VACINAS

Durante a IV Jornada de Vacinas, o encarregado da Unidade de Vacinas do Programa Nacional de DST e AIDS, Dr. Luís Fernando Macedo Brígido, informou sobre a distribuição de subtipos de vírus HIV-1 no Brasil, as estratégias de vacinas terapêuticas e sobre uma enquête para a motivação de participar em ensaios de vacinas.

A distribuição dos subtipos de HIV no Brasil

O subtipo B continua ainda o mais prevalente (confira os gráficos abaixo).



Segundo ele, caracterizar os subtipos de HIV circulantes no Brasil é importante porque a maior parte das vacinas candidatas está baseada no subtipo B, que é o mais prevalente nos países desenvolvidos. “Atualmente, porém, há mais vacinas que levam em conta as variedades circulantes nos países em desenvolvimento. A IAVI, por exemplo, tem candidatas baseadas nos subtipos C e A. De qualquer modo, não está claro qual é a importância dessas variedades. O *Boletim 8* informou sobre exemplos de pessoas que controlavam a carga viral de subtipo E, mas depois se superinfectaram com o subtipo B. Ou seja, o controle do subtipo E não foi eficaz para controlar o subtipo B”, explica.

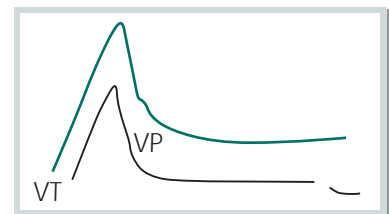
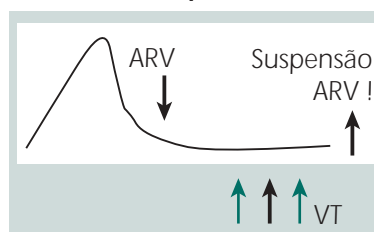
Para Brígido, a abordagem de vacinas preventivas na atualidade não visa a eliminação do vírus, mas o controle da carga viral. Uma outra possibilidade seria ainda aplicá-la em pessoas que estão em tratamento anti-retroviral para auxiliar no controle da carga viral. As-

sim, poderia ser diminuído o aparecimento de variedades do HIV resistentes aos anti-retrovirais, prolongando a utilidade dos diversos tratamentos.

O gráfico mostra a provável evolução da carga viral ao longo do tempo com o uso da vacina terapêutica (VT). No eixo horizontal, está o tempo e no eixo vertical, a carga viral. Quando o uso de anti-retrovirais (ARVs) é iniciado, a carga viral cai. Após a aplicação de uma eventual vacina terapêutica, a carga cai mais ainda, levando à suspensão dos ARVs.

O pesquisador aponta, ainda, uma outra estratégia para ser usada no futuro: “Quando as vacinas preventivas e terapêuticas existirem, talvez as pessoas que receberem a vacina preventiva possam vir a ter uma carga viral inferior àquelas que teriam se não fossem vacinadas. A seguir, a aplicação de uma vacina terapêutica poderia levar a uma carga viral ainda menor, fazendo com que a pessoa tivesse uma evolução mais lenta para a AIDS e diminuindo a probabilidade de transmissão (veja o gráfico a seguir).

Vacinas terapêuticas (VT)

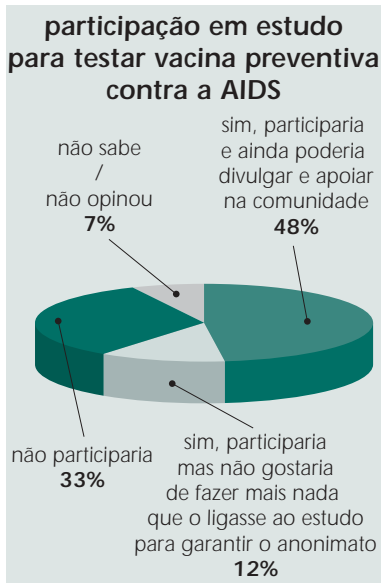


O gráfico mostra o tempo no eixo horizontal e a carga viral no eixo vertical. A linha de cima é a carga viral de uma pessoa que não recebeu a vacina preventiva. Portanto, é superior à de outra pessoa que tomou a vacina preventiva. Depois de uns anos, ela tomaria a vacina terapêutica e a carga viral cairia ainda mais. Seria possível a erradicação neste caso? Pode ser, mas é cedo para conjecturas.

Participar ou não em ensaios de vacinas

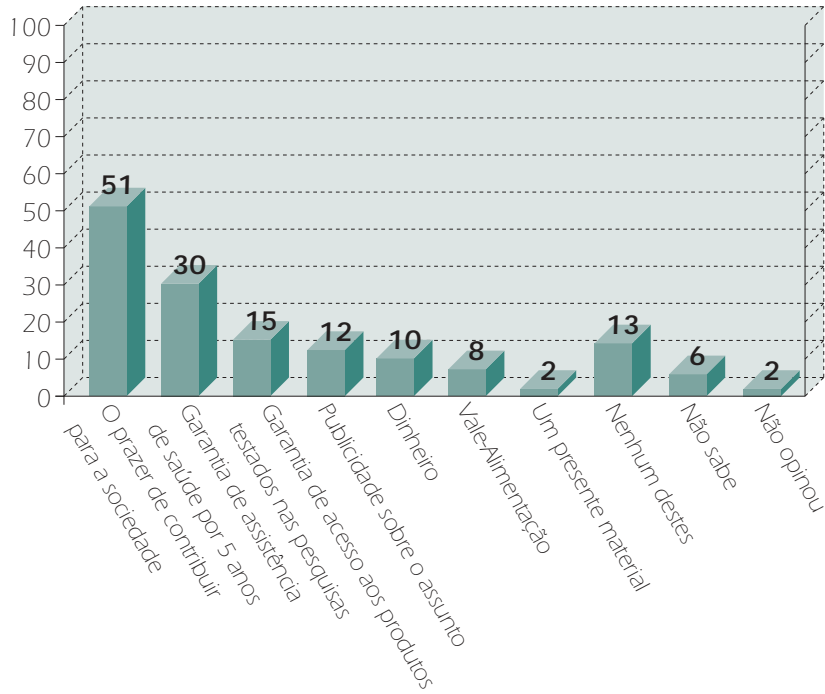
Em sua apresentação, Luis Fernando Macedo Brigido apresentou, também, os resultados de uma pesquisa encomendada ao IBOPE sobre a motivação para a participação de voluntários em ensaios de vacinas preventivas. A pesquisa procurou saber quantos entrevistados participariam e quantos não, quais são os incentivos para a participação e os motivos da não participação. Entre os dados preliminares estão os seguintes:

- Participaria e ainda gostaria de divulgar: 48%
- Participaria mas não gostaria de fazer mais nada visando preservar o anonimato: 12%
- Não participaria: 33%
- Não sabe/ Não opina: 7%



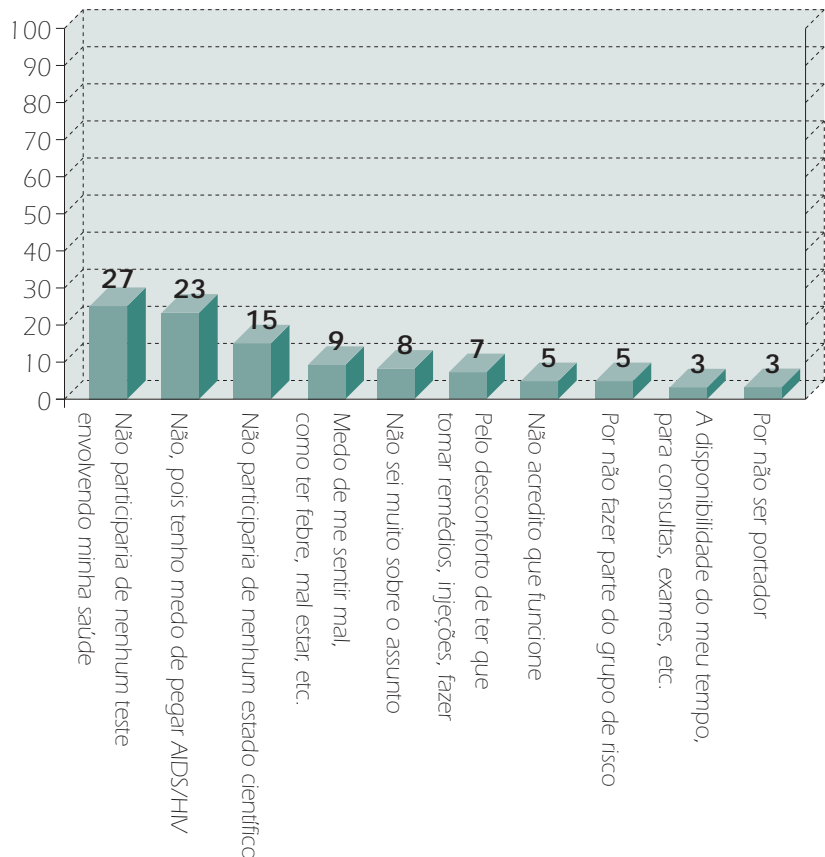
IBOPE OPP001/2003

Incentivos que mais encorajariam a participação em estudo sobre a vacina contra a AIDS (Estimulada - Várias opções)



Motivos pelos quais não participaria de estudo para testar vacina contra a AIDS

(Somente para quem respondeu que não participaria - Espontânea - Várias opções)



EM PAUTA, A VACINA TERAPÊUTICA ANTI-HIV

Durante a IV Jornada de Vacinas anti-HIV, organizada pelo Grupo de Incentivo à Vida – GIV, em junho deste ano, o Boletim de Vacinas conversou com o médico e professor Unai Tupinambás, que trabalha no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias e no Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais. Ele é, também, co-investigador de uma pesquisa de vacinas terapêuticas para HIV.

Quais são as vantagens de pesquisar uma vacina terapêutica?

Ela pode melhorar a qualidade de vida e levar a uma menor demanda de anti-retrovirais, e é fácil definir a sua eficácia.

Qual vacina terapêutica está sendo pesquisada atualmente em Belo Horizonte?

É uma vacina candidata chamada anti-R7V.

Que tipo de estudo está sendo realizado?

É um estudo de Fase I para avaliar a segurança e a imunogenicidade do toxóide tetânico mais alúmen ou vacina do conjugado R7V-toxóide tetânico mais alúmen administrado via intramuscular. Haverá dois níveis de doses, que serão administradas nos dias 0, 14 e 30.

Quem vai participar dessa pesquisa?

Serão pacientes infectados pelo HIV assintomáticos e sem tratamento prévio com anti-retroviral.

Em que instâncias de ética brasileiras o ensaio foi aprovado?

O ensaio foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, pela CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aprovado em todas as instâncias.



Quais são os fundamentos da pesquisa?

Foi descoberto que cepas do HIV (1,2) abrigam em sua superfície fragmentos relacionados à B2 microglobulina humana, denominada R7V.

Cada voluntário será avaliado três dias após cada administração da vacina do estudo. O voluntário fará contato telefônico nos primeiro, segundo, quarto e quinto dias após a administração da vacina. Eles serão submetidos a exames médicos e laboratoriais regulares.

Dados pré-clínicos sugerem que os anticorpos (AC) produzidos contra o R7V têm capacidade de imunoprecipitação do HIV. Dados de uma coorte de >500 pacientes HIV+ mostram que a não progressão dessa infecção estaria relacionada com título de AC específico contra o R7V.

Esse estudo corresponde a qual fase?

É um estudo de Fase I para analisar a segurança, os efeitos adversos, a tolerância e a imunogenicidade, a capacidade de produzir anticorpos.

Quais são os principais objetivos do estudo?

Comparar a segurança e a reatogenicidade da candidata à vacina em diferentes níveis de doses, e avaliar a imunogenicidade para produzir AC IgG contra R7V em dois níveis de doses até 30 dias após a última dose.

Qual é o desenho do estudo?

É um estudo aleatório, aberto com 32 voluntários assintomáticos HIV+ (CD4+ acima de 350 células/mm³ e carga viral inferior a 55 mil cópias HIV pelo PCR e <30 mil pelo bDNA).

Quem pode participar do estudo?

Pacientes virgens de tratamento ARV com idade entre 18 e 35 anos. Eles devem usar métodos contraceptivos e ter, também, contagem de LT CD4+>350 e carga viral inferior a 55 mil cópias por PCR ou inferior a 30 mil cópias pelo bDNA, e capacidade de ler ou entender e assinar o TCLE.

Todo voluntário é livre para descontinuar o estudo. O investigador deverá retirar o voluntário do estudo se a contagem de linfócitos CD4+ < inferior a 350 cél/mm³, a carga viral ficar superior a 30 mil (bDNA) ou a 55 mil para RT-PCR, se houver a presença de infecção oportunista ou a voluntária apresentar um teste de gravidez positivo.

Quem não poderá participar do estudo?

Pessoas que fizeram uso prévio de anti-retrovirais, mulheres com teste de gravidez positivo ou que estejam em fase de aleitamento e que apresentem instabilidade clínica.

O que receberá cada voluntário?

Dos 32 voluntários, 12 receberão placebo (toxóide tetânico) e 20 receberão a candidata à vacina. Desses 20, dez receberão dose reduzida (25g) (Coorte 1). Desses, cinco iniciarão o estudo e, caso não ocorra nenhum efeito adverso grave, só depois de seis meses os outros restantes participarão da pesquisa. Os outros dez voluntários (Coorte 2) que receberão a dose de 50 g também serão escalonados em dois grupos de cinco.

Quais serão os cuidados com a segurança?

Cada voluntário será avaliado três dias após cada administração da vacina do estudo. O voluntário fará contato telefônico nos primeiro, segundo, quarto e quinto dias após a administração da vacina. Eles serão

submetidos a exames médicos e laboratoriais regulares (CD4+, carga viral, teste de gravidez etc.).

Quais são os critérios para a descontinuação do estudo?

Todo voluntário é livre para descontinuar o estudo. O investigador deverá retirar o voluntário do estudo se a contagem de linfócitos CD4+ < inferior a 350 cél/mm³, a carga viral ficar superior a 30 mil (bDNA) ou a 55 mil para RT-PCR, se houver a presença de infecção oportunista ou a voluntária apresentar um teste de gravidez positivo.

Esse produto é francês. Por que ele não foi pesquisado na França?

Porque era necessário realizá-lo em um país onde há infra-estrutura para tratar os pacientes infectados pelo HIV e uma maior facilidade de recrutar voluntários. ■

ÁFRICA INICIA TESTES DE VACINAS

Começou, no início deste ano, no Quênia e em Uganda, o recrutamento de voluntários para dois estudos de uma estratégia da vacina DNAMVA. Esses ensaios dão seguimento a outro em andamento de Fase I/II primária-mais-reforço dessa vacina candidata no Reino Unido (IAVI 006).

As vacinas contêm grande parte do gene *gag* do subtipo HIV-A, além de 25 epitopos de regiões conservadas dentro do genoma do HIV. Foram desenhadas por Tomas Hanke e Andrew McMichael da Universidade de Oxford, com base em estudos colaborativos com pesquisadores da Universidade de Nairóbi.

O ensaio do Quênia (IAVI 010) – o terceiro do país, depois de dois estudos de Fase I que avaliaram as va-

cinas de DNA e MVA, separadamente – é uma colaboração entre a KAVI (Iniciativa Queniana da Vacina Anti-AIDS, liderada por Job Bwayo), na Universidade de Nairobi, e a IAVI. Com 111 voluntários, o ensaio compara as respostas imunológicas induzidas por duas aplicações de DNA (nos meses 0 e 1), seguidas por um reforço de MVA usando diferentes sítios de imunização.

O estudo de Uganda (IAVI 009) é o segundo ensaio da vacina anti-HIV do país e é uma colaboração entre o UVRI (Instituto de Pesquisa do Vírus de Uganda), em Entebbe, e a IAVI. Pontiano Kaleebu é o investigador principal desse ensaio, que irá envolver 50 voluntários HIV negativos, e tem a finalidade de comparar respostas imunológicas

induzidas tanto por uma ou duas imunizações de DNA antes de um reforço de MVA.

Em novembro de 2003, foi dado início, na África do Sul, ao primeiro ensaio do país, que testará uma candidata a vacina preventiva contra a AIDS chamada AVX101, desenhada pela companhia de biotecnologia dos Estados Unidos AlphaVax Inc. O ensaio da AVX101 está sendo conduzido pela HVTN em parceria com a Iniciativa Sul-africana por uma Vacina da AIDS. Ele foi aprovado em junho pelo Conselho de Controle de Medicamentos da África do Sul e é um ensaio de pequena escala, o primeiro de muitos que serão necessários para estudar a candidata. Um pequeno teste da AVX101 já está em curso nos Estados Unidos. ■

PN-DST/AIDS FUNDE OS COMITÊS DE PESQUISA E DE VACINAS

 Programa Nacional de DST e AIDS (PN-DST/AIDS) fundiu os Comitês Assessores de Pesquisa e Vacinas em um: o Comitê Assessor de Pesquisa e Vacinas. O novo Comitê terá a função de assessorar o PN-DST/AIDS na implementação de sua política para pesquisa e vacinas, que busca acompanhar o esforço do Ministério da Saúde para fortalecer as ações de desenvolvimento científico-tecnológico capazes de atender aos desafios no campo da saúde.

O Comitê deverá reunir-se de três a quatro vezes por ano, com a possibilidade de realizar reuniões específicas para a discussão e definição de ações no âmbito de vacinas. Nesse caso, será possível a participação parcial dos membros desse comitê, associados a tal área específica.

Os objetivos do Comitê Assessor de Pesquisa e Vacinas são:

Contribuir na formulação das políticas nacionais de ciência e tecnologia no campo das DST/HIV/AIDS, envolvendo a promoção e assistência à saúde, a prevenção das DST/HIV/AIDS e a mobilização da sociedade civil organizada;

Contribuir para o fortalecimento da ética na pesquisa envolvendo seres humanos, conforme estabelecido em instrumentos normativos do Conselho Nacional de Saúde, por meio da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa;

Promover e fomentar a inovação tecnológica como parte da política nacional de combate à epidemia de HIV/AIDS e acompanhar as políticas nacionais e internacionais de proteção às patentes e direito de propriedade;

Promover o desenvolvimento de insumos de prevenção e terapêuticos, tais como medicamentos, vacinas, microbicidas etc.;

Julgar, selecionar e acompanhar projetos de pesquisa cujo apoio seja decorrente de licitações públicas, específicas, editadas pelo PN-DST/AIDS;

Emitir parecer técnico sobre projetos de pesquisa estratégicos e de concorrência pública, financiados pelo PN-DST/AIDS.

Composição

O Comitê será constituído por representantes das principais áreas de atuação que norteiam a política brasileira de controle da epidemia de HIV/AIDS, como as áreas de intervenção social, acesso a insumos de prevenção (incluindo vacinas e microbicidas), informação, mobilização da sociedade civil organizada, acesso ao diagnóstico e ao tratamento.

Nessa composição, será considerada fundamental a participação de representantes das regiões geográficas brasileiras, observando, no entanto, não apenas o perfil da epidemia no País, mas também a assimetria na capacidade regional de produção científica e tecnológica. Tal característica possibilitará o fortalecimento de pólos de desenvolvimento capazes de impactar localmente a resposta à epi-

demia, envolvendo atores da comunidade científica, da produção tecnológica, dos serviços de saúde e membros da sociedade civil organizada.

Haverá 18 membros titulares identificados diretamente pelo PN-DST/AIDS, com exceção dos representantes da sociedade civil organizada. O mandato de seus integrantes terá vigência de 24 meses, quando se tornar necessária a renovação parcial de 1/3 de seus membros. No entanto, nova designação de um mesmo integrante do Comitê só será considerada após o intervalo de dois anos.

A composição do Comitê deverá contemplar a participação de membros de instâncias com três naturezas distintas: órgãos governamentais parceiros do PN-DST/AIDS; organizações não-governamentais com trabalhos no âmbito da epidemia de HIV/AIDS e parceiras do PN-DST/AIDS; e profissionais de notório saber, atuantes nas várias áreas disciplinares relacionadas com a resposta nacional à epidemia de HIV. ■

COMPOSIÇÃO DO COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA E VACINAS (2003-2005)

Akira Homma	Fundação Oswaldo Cruz
Célio Silva	Universidade de São Paulo
Dirceu Greco	Universidade Federal de Minas Gerais
Elizabeth Moreira	Fundação Oswaldo Cruz
Euclides Castilho	Universidade de São Paulo
Fernando Seffner	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Jorge Adrian Beloqui	Grupo de Incentivo à Vida (SP)
José R. Carvalho	Secretaria Estadual de Saúde (SP)
Lígia Kerr Pontes	Universidade Federal do Ceará
Lucia Rossete	Laboratório Central do Rio Grande do Sul
Luís Arraes	Universidade Federal de Pernambuco
Mariza Morgado	Fundação Oswaldo Cruz
Otávio Valente	Grupo Pela VIDA (RJ)
Paulo Feijó	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Roberto Chateaubriand	Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS (MG)
Rubens Raffo Pinto	Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (RS)
Vanize O. Macedo	Universidade de Brasília
Wladimir C. Reis	Grupo de Trabalho em Prevenção Positivo (PE)

ENSAIO CLÍNICO DA VAXGEN APONTA DESCOBERTAS SOCIAIS E COMPORTAMENTAIS

Por Emily Bass. Jornalista do Boletim IAVI (vol7/nº1, fev-abr/2003). Versão adaptada para o português. A versão original pode ser localizada na página www.iavi.org

Em fevereiro, quando a VaxGen divulgou os dados do ensaio finalizado sobre a AIDSVAX, a mídia fez um alvoroço sobre os resultados de eficácia, que foram decepcionantes. Praticamente perdidos na confusão, estavam alguns sucessos do ensaio, relacionados ao recrutamento e retenção. Nessa área, os dados refutaram preocupações ocorridas antes do ensaio, sobre a viabilidade de acompanhamento de milhares de voluntários de alto risco ao longo de três anos e sete imunizações. Da mesma forma, as preocupações anteriores sobre grandes alterações em comportamento de risco durante o ensaio também mostraram ser infundadas. Ao mesmo tempo em que os dados de eficácia continuam a ser analisados e debatidos, a discussão sobre como a coorte do ensaio foi gerenciada e sobre as motivações e experiências dos participantes oferece lições encorajadoras para futuros estudos de Fase III.

Taxas de incidência mais altas que o previsto

Uma preocupação que os membros da equipe da VaxGen enfrentaram no início do ensaio era se podiam ou não estabelecer uma coorte norte-americana e europeia com taxas de incidência de HIV altas o suficiente para suportar um ensaio de eficácia. Trabalhando com duas populações de estudo – homens que mantêm relações sexuais com ho-

mens (HSH) e mulheres de alto risco –, os planejadores do ensaio estabeleceram critérios de inclusão focando selecionar voluntários em alto risco de infecção sexual.

No grupo HSH, isso foi feito através da utilização de um questionário detalhado para coletar dados sobre comportamentos sexuais e outros fatores de risco, e selecionando indivíduos que reportaram relações sexuais anais com parceiro masculino ao longo do último ano. Foram excluídos homens em relacionamento monogâ-

O estudo do CDC foi desenhado para responder a questões sobre se as taxas de comportamento de risco seriam ou não influenciadas pelas hipóteses dos voluntários sobre se receberam ou não a vacina ou o placebo.

mico com parceiros HIV-negativos por no mínimo 12 meses. Para as mulheres, os critérios de participação foram consumo de crack, troca de relações sexuais por dinheiro ou drogas, ter cinco ou mais parceiros sexuais ao longo do último ano, ou ter mantido relações sexuais com homens HIV positivos ao longo do último mês.

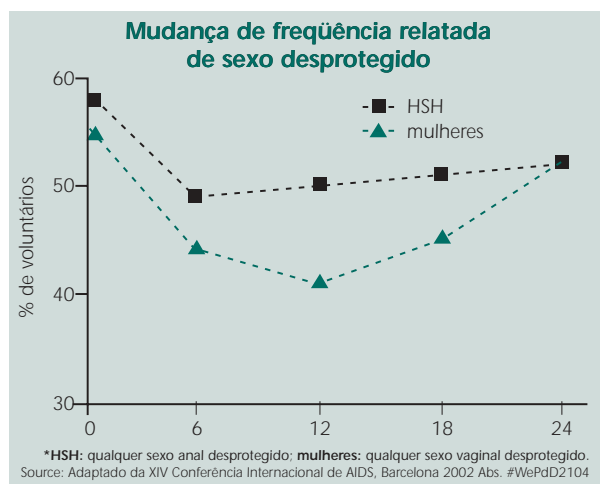
Utilizando esses critérios, descobriu-se, ao final do ensaio, que os participantes do estudo têm uma taxa de incidência anual de 2,7% (2,8% em homens; 1,5% em mulheres) – maior

do que a taxa de 1,5% usada para planejar o protocolo do estudo. Isso não é raro: os planejamentos dos ensaios geralmente utilizam estimativas conservadoras de incidência, a fim de que o estudo retenha seu poder estatístico para medir eficácia, mesmo se as taxas de infecção caírem, devido, por exemplo, ao aconselhamento contínuo sobre redução de risco.

Em um esforço para recrutar uma coorte de incidência elevada, pelo menos um local de ensaio aplicou mais do que um critério de risco para sua coorte. “Sabíamos, por experiências anteriores, que para recrutar mulheres em grupo de alto risco, os ensaios deveriam solicitar no mínimo dois fatores de risco”, afirma Rick Novak, investigador responsável pelo ensaio em Chicago, que recrutou cerca de um terço das participantes do sexo feminino e que auxiliou a VaxGen a desenvolver o protocolo de seleção de mulheres.

Recrutar e reter coortes de mulheres de alto risco

“Pequeno, mas poderoso” poderia ser o lema do grupo das 308 mulheres de alto risco recrutadas para o ensaio. Apesar de serem apenas 6% da coorte, os estudos desse grupo produziram uma abundância de informações sobre recrutamento e retenção de uma população tradicionalmente considerada difícil de reter em estudos de longo prazo.



Os estudos em Chicago, Nova York (sul do bairro do Bronx) e Boston provaram que, com as estratégias corretas, isso pode ser feito. “Você precisa de uma pessoa em tempo integral da comunidade trabalhando em retenção”, afirma Pamela Brown-Peterside, investigadora responsável pelo ensaio no Centro de Hematologia de Nova York. Também é crítico ter-se vasta informação de contato: o grupo de Nova York desenvolveu um formulário de localização de seis páginas, enquanto em Chicago, os voluntários – que mudavam de casa aproximadamente uma vez a cada seis meses – forneceram informações de contato para uma pessoa da família (normalmente uma mulher), para que se soubesse por onde andavam.

Acompanhar mulheres também significou lidar frequentemente com a polícia e os sistemas carcerários. “A polícia nos forneceu um telefone de resposta, que usamos em muitas ocasiões”, afirma Parrie Graham, coordenador do estudo das mulheres de Chicago. Como as normas do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) de Illinois proíbem visitas às mulheres encarceradas, a equipe mantinha contato por carta, enviando revistas, cartões de Natal e atualizações do ensaio, até que fossem libertadas.

O sucesso na retenção também

auxiliar os assistentes do ensaio a localizá-los para as visitas de acompanhamento. Os resultados foram taxas de acompanhamento comparáveis às do grupo HSH. Vendo além dos ensaios, Novak ressalta que será importante alcançar mulheres como as envolvidas no estudo também quando tivermos uma vacina licenciada.

O ensaio e os comportamentos de risco

Em conjunto com o monitoramento clínico da VaxGen com relação aos voluntários, pesquisadores dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) estudaram as percepções e comportamentos dos participantes ao longo do curso do ensaio. Seus dados – que incluíram somente indivíduos que receberam todas as imunizações programadas – contradizem as preocupações de que atitudes de alto risco poderiam subir vertiginosamente no contexto de um ensaio

Os dados fornecem uma mensagem evidente: a avaliação contínua de crenças sobre vacinas, além do aconselhamento apropriado, são cruciais durante ensaios de eficácia.

conta com ir além dos requerimentos do estudo. Em Nova York, o responsável pelo ensaio fez contato com os participantes a cada três meses, em vez de uma vez a cada seis meses, conforme era requerido; a equipe de Chicago fotografou os participantes para

de eficácia. Conforme informado por Brad Bartholow, na Conferência sobre AIDS em Barcelona, o comportamento de risco relatado ficou igual ou abaixo dos níveis do valor inicial 24 meses após o início do ensaio.

Mas olhando mais de perto, há sutilezas dentro dessas descobertas. Taxas de comportamento de alto risco tanto em homens quanto em mulheres caíram para um baixo valor inicial em visitas intermediárias do ensaio e depois começaram a subir novamente, ficando abaixo do valor inicial nos homens. Nas mulheres, a queda terminou no 12º mês, ponto no qual os comportamentos de risco relatados começaram a subir novamente até voltarem aos valores iniciais no 24º mês.

Um padrão diferente emergiu nos relatórios de relações sexuais desprotegidas com um parceiro HIV positivo. Nesse caso, as taxas caíram ligeiramente do valor inicial e depois se mantiveram estáveis até o 24º mês, em ambos sexos (dados de três anos do CDC ainda não foram divulgados). Os dados comportamentais recém-divulgados da VaxGen, que têm um período de 36 meses, estão baseados em todos os participantes do estudo, incluindo aqueles que deixaram de participar do ensaio ou os que perderam visitas.

O estudo do CDC foi desenhado para responder a questões sobre se as taxas de comportamento de risco seriam ou não influenciadas pelas hipóteses dos voluntários sobre se receberam ou não a vacina ou o placebo. As análises estatísticas demonstraram que os participantes do sexo masculino que acreditavam terem recebido a vacina relataram uma frequência mais significativa de relações sexuais anais desprotegidas (UA) do que aqueles que pensaram que haviam recebido placebo ou que não tinham certeza do que haviam rece-

Pode a participação em um ensaio de vacina realmente aumentar o comportamento de risco? Para lidar com essa questão, o CDC está agora comparando um grupo de voluntários da VaxGen com uma coorte de cerca de 800 pessoas (que não fazem parte de um ensaio de vacina), com os mesmos critérios de risco e fornecendo as mesmas mensagens de aconselhamento, exceto informação sobre a vacina.

bido. As análises também mostraram uma tendência de crescimento de UA entre o 12º e o 24º mês.

Esses dados fornecem uma mensagem evidente: a avaliação contínua de crenças sobre vacinas, além do aconselhamento apropriado, são cruciais durante ensaios de eficácia. Também revelam algumas tendências que

causam perplexidade. Por exemplo, mulheres que supuseram que receberam placebo tiveram taxas mais elevadas de comportamento de risco no 24º mês do que aqueles que pensaram que haviam recebido a vacina, ainda que essas tendências tenham desaparecido no 36º mês. As descobertas também levantaram questões estimulantes sobre se tendências similares poderiam ou não ser vistas no contexto de uma vacina licenciada e parcialmente eficaz – quando os indivíduos que estarão recebendo as vacinas não receberão continuamente aconselhamento para contra-atacar uma falsa sensação de proteção.

Pode a participação em um ensaio de vacina realmente aumentar o comportamento de risco? Para lidar com essa questão, o CDC está agora comparando um grupo de voluntários da VaxGen com uma coorte de cerca de 800 pessoas (que não fazem parte de um ensaio de vacina), com os mesmos critérios de risco e fornecendo as mesmas mensagens de aconselhamento, exceto informação sobre a vacina.

Os dados do ensaio também ressaltam a necessidade de mensagens personalizadas. As mulheres tinham mais chance do que os homens de acreditar que a vacina era altamente eficaz (definida como 76-100% eficaz). Também tenderam mais a citar a proteção contra infecção pelo HIV como uma motivação para a participação no ensaio. As suposições ou motivações dos voluntários não foram analisadas demograficamente. Entretanto, as mulheres apresentavam, em sua maioria, níveis de renda, educação e alfabetização inferior aos dos voluntários do sexo masculino, fatores que podem ter contribuído para crenças específicas (voluntários de ambos os sexos usaram as mesmas ferramentas para consentimento informado e avaliação de conhecimento).

No momento em que o *Relatório do IAVI* foi para a gráfica, o CDC estava preparando um artigo resumindo os dados completos de 36 meses de análise sobre alteração comportamental e taxas relatadas de comportamento de risco. ■

VACINA CONTRA A AIDS NÃO PASSA EM TESTES CLÍNICOS.

France Presse (12 de novembro de 2003)

(A AidsVax, vacina contra a AIDS da companhia farmacêutica americana VaxGen, não passou nas últimas etapas de testes clínicos feitos na Tailândia, conforme informado pela empresa. A vacina testada não conseguiu superar com sucesso os dois desafios apresentados: prevenir a infecção pelo HIV e deter sua progressão. (O teste da vacina foi feito com 2.456 voluntários

da área metropolitana de Bangcoc, usuários de drogas injetáveis que receberam sete doses nos 36 meses em que durou a experiência. Segundo a VaxGen, durante o teste, 105 indivíduos que receberam placebo foram infectados, assim como os outros 106 que receberam pelo menos uma dose da AidsVax. (O resultado desse teste nos lembra como é difícil combater o HIV e como é

importante que a comunidade sanitária internacional redobre os esforços para desenvolver uma vacina eficaz”, declarou o presidente da VaxGen, Donald P. Francis, em comunicado. (Os primeiros testes feitos na América do Norte, Porto Rico e Holanda já tinham apresentado resultados ruins.

Esses testes foram os mais amplos já feitos sobre a doença.

MERCK INICIA ENSAIO DE VACINA PREVENTIVA

A HVTN e o laboratório Merck & Co., Inc. anunciaram, no dia 17 de setembro, que foi iniciado o primeiro ensaio clínico da candidata à vacina da Merck, em 18 cidades do mundo. O ensaio, a primeira colaboração entre as duas instituições, é o primeiro estudo de uma candidata à vacina para HIV a ser realizado simultaneamente em tantos lugares.

A vacina é formada por um adenovírus, um vírus semelhante ao que causa resfriado, modificado de modo a carregar o gene *gag* do HIV-1. Chamada de MRKAd5 HIV-1 *gag*, ela será administrada em três doses e com dois volumes diferentes. Participarão deste ensaio 435 voluntários (sem HIV), de cinco regiões do mundo – América do Norte, América do Sul, Caribe, África do Sul e Sudeste da Ásia -, sendo aproximadamente 87 voluntários por região.

O estudo visa avaliar a segurança, a tolerabilidade e a imunogenicidade dessa candidata. Vários centros da HVTN (Rede de Pesquisa de Vacinas para HIV/AIDS dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos) participarão do ensaio. O objetivo principal é avaliar se pessoas com diferentes constituições genéticas respondem igualmente bem à vacina. Também será analisado como as respostas imunitárias induzidas pela vacina nessas populações reconhecem antígenos do HIV-1 de diferentes subtipos, a exemplo do que está sendo feito nos voluntários da América do Norte.

O ensaio será multicêntrico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo. Ele testará a vacina com dois volumes diferentes de partículas de adenovírus: uma inferior (10^9 partículas) na primeira etapa, outra superior (10^{10} partículas) na

segunda etapa. Por último, ambas serão comparadas entre si e com placebo na terceira etapa.

Serão realizadas três etapas. Na primeira, os voluntários receberão uma dose intramuscular da vacina ou do placebo no primeiro dia da quarta e da 26ª semanas. Em cada região, 12 voluntários serão incluídos: nove receberão a vacina e três receberão placebo. Depois das duas primeiras doses, um comitê avaliará os dados clínicos e laboratoriais de segurança. Se estes forem considerados aceitáveis, o ensaio seguirá para a segunda etapa.

A vacina é formada por um adenovírus, um vírus semelhante ao que causa resfriado, modificado de modo a carregar o gene gag do HIV-1. Chamada de MRKAd5 HIV-1 gag, ela será administrada em três doses e com dois volumes diferentes. Participarão deste ensaio 435 voluntários (sem HIV), de cinco regiões do mundo - América do Norte, América do Sul, Caribe, África do Sul e Sudeste da Ásia -, sendo aproximadamente 87 voluntários por região

Na segunda etapa, o número de partículas da vacina será superior ao da primeira. Os voluntários receberão uma

dose intramuscular da vacina ou do placebo no primeiro dia da quarta e da 26ª semanas. Em cada região, 12 voluntários serão incluídos: nove receberão a vacina e três receberão placebo. Depois das duas primeiras doses, um comitê avaliará os dados clínicos e laboratoriais de segurança, e se estes forem considerados aceitáveis, o ensaio seguirá para a terceira etapa.

Na terceira e última etapa serão testadas as duas formas da vacina com volumes diferentes dos utilizados nas duas etapas anteriores e placebo. Os voluntários receberão uma dose intramuscular da vacina ou do placebo no primeiro dia da quarta e da 26ª semanas. Em cada região, 63 voluntários serão incluídos: 27 receberão a vacina como na primeira etapa, 27 receberão a vacina como na segunda etapa e nove receberão placebo.

O adenovírus

Segundo o laboratório, essa vacina não é replicante, mas o gene *gag* (sintetizado artificialmente) incorporar-se-á no genoma de algumas células do voluntário, o que possibilitará a replicação da proteína *gag*. Como o corpo humano está acostumado a reagir a resfriados, é possível que os anticorpos reajam sobre essa vacina, neutralizando seu efeito

A tabela a seguir mostra a quantidade de voluntários por etapa e por região.

Etapa	Placebo	MRKAd5 10^9 partículas	MRKAd5 10^{10} partículas	Total
I	3	9	0	12
Revisão de segurança pós dose 2 antes do início da Etapa II por Região				
II	3	0	9	12
Revisão de segurança pós dose 2 antes do início da Etapa III por Região				
III	9	27	27	63
Total	15	36	36	87

ESTUDO CARIOCA REVELA A DISPOSIÇÃO PARA PARTICIPAR DE ENSAIOS

Pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro, entre eles Frits Suttmoller, e Francisco Inácio Bastos e C. T. Vieira de Souza, do Hospital Evandro Chagas, publicaram na edição de agosto da *AIDS Care* um artigo sobre a disposição de homens que fazem sexo com homens (HSH) em participar de um ensaio de vacinas para o HIV. Esse estudo foi realizado como parte do Projeto Rio.

Os participantes que relataram sexo comercial (TCS) tinham mais chance de engajamento em práticas de risco que os outros (NTCS). Os TCS

Cinquenta e sete por cento dos voluntários do Projeto Rio afirmaram que gostariam de participar de um ensaio de vacinas anti-HIV, sendo que, desses, 62,6% pertencem ao grupo TCS (sexo comercial) e 51,4% ao NTCS (não sexo comercial).

tinham maior chance de se engajar num ensaio de vacinas anti-HIV do que os NTCS. Entre os que manifestaram disposição de participar, os TCS relataram mais freqüentemente (50,5%) que participariam para se proteger do que os NTCS (38%). Entre as variáveis associadas com a disposição para participação (DPP) estavam um menor nível de educação, sorologia positiva para a sífilis e engajamento, sob a influência do álcool, em práticas de risco que seriam normalmente evitadas, mas não o comércio sexual.

População

A população do estudo era formada por homens que praticavam sexo com outros homens, sem HIV e idade entre 18 e 50 anos. Os entrevistadores aplicaram um questionário de 100 perguntas, a maior parte fechada, sobre características sócio-demográficas, conhecimento de rotas de transmissão e estratégias de prevenção, crenças e atitudes perante a AIDS e a vida sexual etc. A DPP foi avaliada com base em uma pergunta: Você participaria em ensaios para vacinas contra o HIV? Sobre o engajamento em comércio sexual foi feita a pergunta: Você aceitou dinheiro em troca de sexo nos últimos seis meses?

As análises descrevem os resultados sobre uma amostra de 675 pessoas, das quais 294 relataram comércio sexual nos seis meses anteriores à entrevista. A maioria dos participantes (82,9%) era solteira, formada por adultos jovens (média de idade de 27,4 anos), trabalhadores (66,3%). A grosso modo, 63% ganhavam menos de US\$ 250 mensais. Quase metade (49,1%) tinha menos de oito anos de educação e metade era branca.

Disposição para participar

Cinquenta e sete por cento dos voluntários do Projeto Rio afirmaram que gostariam de participar de um ensaio de vacinas anti-HIV, sendo que, desses, 62,6% pertencem ao grupo TCS e 51,4% ao NTCS. Entre os que desejavam participar, a solidariedade e as razões humanitárias foram os principais motivos, mencionadas por 73,7% dos NTCS e por 49% dos TCS. A segunda razão mais mencionada foi "me proteger da infecção pelo HIV".

Dos HSH que não manifestaram interesse em participar, aproximadamente um terço alegou "não ter suficiente informação sobre vacinas", sem diferenças significativas entre TCS e NTCS.

Dos HSH que não manifestaram interesse em participar, aproximadamente um terço alegou "não ter suficiente informação sobre vacinas", sem diferenças significativas entre TCS e NTCS. A preocupação com os efeitos adversos das vacinas foi

Principais respostas para participação e não participação

	todos (%)	NTCS (%)	TCS (%)
Com disposição de participar	56,6	51,4	62,6
Solidariedade/razões humanitárias	60,8	73,7	49
Se proteger da infecção pelo HIV	44,2	38	50
Fazer sexo sem se preocupar com a AIDS	14,4	17	12
Confiar na ciência	18,9	22,8	15,2
Sem disposição de participar	43,4	48,6	37,4
Medo de ser usado como cobaia	13,2	14,2	11,8
Preocupação com efeitos adversos	33,8	40	24,5
Medo de contrair AIDS pela vacina	21	25,3	14,5
Não tem informação suficiente sobre a vacina	34,6	34,4	31,8

mencionado por 33,8% do total, com uma proporção significativamente maior entre NTCS do que entre TCS (40% x 24,5%).

O Projeto Rio recrutou HSH sobretudo de classe média baixa e estratos sociais mais baixos, incluindo um contingente importante de TCS. Ao todo, 57% relataram DPP e os TCS

desejavam participar mais do que os NTCS. Nos EUA, estudos semelhantes com HSH determinaram altas DPP, de mais de 65%.

Na capital mineira, um estudo similar relatou 50% no Projeto Horizonte, substancialmente menor que os 69,8% estabelecidos pelo Projeto Praça Onze no Rio de Janeiro. Deve ser

observado, porém, que esses estudos recrutaram poucos TCS comparados com o Projeto Rio e, portanto, diferem notavelmente em termos sócio-demográficos e comportamentais. Sobre os motivos para a não participação, no Projeto Horizonte, 30% afirmaram necessitar de mais informação. ■

DESCOBRINDO A IMPORTÂNCIA DAS VACINAS

Por Rubens Raffo, membro do Comitê de Assessor de Pesquisa e Vacinas do PN DST/AIDS do Ministério da Saúde. Ele foi indicado pela Rede de Pessoas com HIV/AIDS de Porto Alegre e eleito no XII ENONG.

Como portador do HIV, acreditava que quando as vacinas contra a AIDS fossem descobertas não trariam resultados para os portadores. Achava que ela estaria chegando atrasada e sem eficácia para nós. Com o convite de Sandra Perin (GAPA-RS), participei do Workshop de Vacinas que ocorreu no Rio de Janeiro, em 1999, onde percebi o quanto estava enganado e que o campo das pesquisas de vacinas é amplo e pouco divulgado. Desde então, nunca mais perdi um encontro sobre vacinas. Participei do Encontro Latino-americano, realizado em São Paulo, do Sul Brasileiro de Vacinas, em Santa Cruz do Sul/RS, e do último Encontro sobre Vacinas que aconteceu antes do XI ENONG, em São Paulo.

Apesar dos muitos termos científicos usados, a pesquisa de vacinas é um tema apaixonante e envolvente. Hoje, noto o quanto é importante participar dessas discussões, anali-



sar um termo de consentimento, a fim de garantir aos voluntários toda a assistência que o caso exigir. O interessante é que as pesquisas não envolvem apenas a imunidade de

quem toma as vacinas, mas a possibilidade do surgimento de novas vacinas terapêuticas que ajudem na luta contra o HIV, beneficiando os portadores do vírus.

A paixão pelo tema me fez assumir a responsabilidade de participar do Comitê Assessor de Pesquisas e Vacinas do PN DST/AIDS, bem como do Comitê Estadual de Vacinas em AIDS do Rio Grande do Sul, que está em adiantado estado de discussão, já tendo realizado alguns encontros de capacitação dos profissionais e membros da sociedade civil organizada, o que tornará o Estado do Rio Grande do Sul um sítio importante nas pesquisas devido à predominância do subtipo de vírus B, diferente da predominância nacional que é o subtipo C. Participar do Comitê Nacional, representando a Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS/Brasil, é uma grande responsabilidade que pretendo exercer com todo o cuidado e atenção que o caso exige. ■

A UTILIZAÇÃO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS É FATOR NOS ENSAIOS DA VACINA ANTI-HIV?

Por Emily Bass, jornalista (Extraído do Boletim da IAVI, vol. 7, nº1, fev-abr/2003). Versão adaptada para o português. A versão original pode ser localizada em www.iavi.org

A opção de usar ou não camisinha afeta muito o risco das mulheres de contraírem HIV, mas é possível que outros métodos de contracepção possam também afetar a suscetibilidade das mulheres ao HIV. Novos estudos buscam saber se o diafragma reduz o risco de contração de HIV por proteger o colo do útero, lugar que é particularmente vulnerável à infecção. Há, também, uma grande quantidade de dados, muitos deles contraditórios, sobre como contraceptivos hormonais (CHs) poderiam afetar na contração de HIV.

Todo esse trabalho possui implicações para os ensaios da vacina. Além de promover continuamente o uso de preservativo, os ensaios da vacina pedem aos participantes do sexo feminino para que usem uma forma eficaz de controle contraceptivo, a fim de prevenir a ocorrência de gravidez durante o estudo. Se esses métodos realmente afetarem a vulnerabilidade ao HIV, podem também afetar as análises sobre a eficácia da vacina, possibilidade levantada em uma recente reunião promovida pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH), sobre regulação da fertilidade e HIV (Regulação de Fertilidade e Hormônios Sistêmicos em Mulheres HIV-Positivas e em Grupos de Risco)(π).

A reunião começou com um panorama da pesquisa sobre CH-HIV, apresentada por Christine Mauck, do CONRAD (Arlington, Virginia), organização de pesquisa de saúde reprodutiva. Mauck remontou o assunto reportando a um estudo feito em 1991, liderado por Frank Plummer, da Universidade de Manitoba, que encontrou uma associação entre a duração prolongada do uso de contraceptivo oral (CO) e a infecção de HIV em uma co-

A opção de usar ou não camisinha afeta muito o risco das mulheres de contraírem HIV, mas é possível que outros métodos de contracepção possam também afetar a suscetibilidade das mulheres ao HIV.

orte queniana de profissionais do sexo. Estudos de acompanhamento em profissionais do sexo, incluindo estudos de Julie Overbaugh, da Universidade de Washington, confirmaram a descoberta e ampliaram o escopo do estudo para incluir o uso de contraceptivos injetáveis (CIs), como Depo-Provera. Mas outros estudos, incluindo novos dados de coortes de casais sorodiscordantes em Ruanda e Zâmbia, e da coorte da comunidade do distrito de Rakai, na Uganda, não encontraram essa asso-

ciação. No geral, Mauck afirmou que a associação de CH-HIV foi vista em estudos de profissionais do sexo e mulheres com parceiros múltiplos, mas não em estudos de mulheres recrutadas através de clínicas de planejamento familiar e pré-natal.

Mensagens adequadas e opções de proteção

Perante esses dados contraditórios, a maioria dos pesquisadores concorda que incluir informações sobre interações potenciais de CH-HIV na educação do planejamento familiar poderia prejudicar mais que ajudar, afastando as mulheres de um método de controle contraceptivo que permita privacidade e autonomia.

A atual popularidade de CH foi substancialmente ilustrada em uma palestra de Iqbal Shah, da Organização Mundial da Saúde, que informou que nos seis países do coração da epidemia africana de AIDS – Botsuana, Suazilândia, Zimbábue, Lesoto, Zâmbia e África do Sul – 66% das mulheres que praticam planejamento familiar usam hormônios em pílulas ou injetáveis, enquanto somente 4% confiam em camisinhas. Shah demonstrou que esses números apresentam a falha de posicionar o preservativo como ferramenta para prevenção de gravidez, bem como para prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (DST).

Pesquisadores como Julie Overbaugh e Susan Allen, da Universidade do Alabama, sugerem que projetos de pesquisa de AIDS, incluindo ensaios de vacina, podem ajudar a desenvolver mensagens mais refinadas. Os sítios dos ensaios podem trabalhar com as clínicas locais de planejamento familiar, para incluir DIUs (dispositivo intra-uterino), diafragmas e outros métodos, e podem personalizar suas mensagens, dependendo da população-alvo do estudo. Overbaugh sugere que, em populações compostas por profissionais do sexo, os projetistas do ensaio “devem pensar duas vezes sobre intervir através da promoção do uso de qualquer tipo de contraceptivo hormonal”.

Variável de ensaio em potencial

Quando uma vacina for finalmente licenciada, terá que funcionar em populações que incluam usuárias de CH. Como sugere Overbaugh, os ensaios da vacina podem auxiliar a coletar dados sobre “se” e “como” esses métodos afetam a eficácia da vacina na prevenção de infecção HIV ou na contenção da doença.

Os dados mais sólidos com relação a essa questão partem de Overbaugh e seus colegas, incluindo a Equipe de Pesquisa de Mombasa. Em palestra na recente Conferência da Vacina Anti-HIV Keystone, em Banff, Overbaugh reviu os dados coletados a partir de um grupo de profissionais do sexo feminino que tem sido acompanhado pelos últimos dez anos. Nesse grupo, o uso de CO ou CI aumenta o risco de contrair HIV e parece estar associado a taxas mais rápidas de progressão da doença. Em 2000, seu grupo publicou dados demonstrando que muitas dessas mulheres foram infectadas com populações virais mais diversas do que o demonstrado em homens.

Desde então, ela apresentou dados ainda não publicados que mostram uma associação entre diversidade e progressão mais rápida da doença. Essa diversidade é mais comumente vista em mulheres que usam contraceptivos hormonais do que em pares compatíveis que usam outros métodos de controle de natalidade.

Quando uma vacina for finalmente licenciada, terá que funcionar em populações que incluam usuárias de contraceptivos hormonais.

Julie Overbaugh também mencionou um estudo anterior, demonstrando que mulheres que usam COs produzem mais vírus e que essa produção aumenta com as dosagens de CO.

Alguns desses dados não publicados foram apresentados por Jarem Baeten, da Universidade de Washington, na reunião de fevereiro de 2003 sobre retrovírus. Nesse estudo, mulheres que usaram o contraceptivo injetável DMPA (nome genérico para Depo-Provera) no momento da infecção de HIV apresentaram uma carga viral **persistentemente superior** (0.3 log) e declínio mais rápido da contagem de células CD4 do que as mulheres que não usam CIs. Ambas as tendências estão associadas com progressão mais rápida da doença. Refletindo em implicações para as vacinas, Overbaugh afirma: “Os projetistas dos ensaios terão que incluir o uso de contraceptivo hormonal como uma variável e precisarão monitorar potenciais efeitos na transmissão e progressão da doença”.

À procura de mecanismos

Por que os contraceptivos hormonais podem afetar o risco? Estudos com animais e estudos de ciência básica forneceram algumas pistas inte-

ressantes. Uma teoria inicial sugeriu que a progesterona reduz a espessura da membrana vaginal, o que facilita a infecção pelo HIV. Essa hipótese foi testada em, no mínimo, três estudos com primatas, incluindo um experimento amplamente discutido, liderado por Preston Marx, da Universidade de Tulane, em Nova Orleans, no qual fêmeas de macacos receberam implantes que elevaram a progesterona a níveis vistos na segunda fase do ciclo menstrual. Esses animais e um grupo de controle que recebeu implantes de placebo receberam um desafio vaginal de baixa dosagem. Os macacos com implantes ficaram quase oito vezes mais suscetíveis à infecção do que o grupo de controle, que foi desafiado durante a primeira fase do ciclo menstrual, quando os níveis de progesterona estão em seu período mais baixo. Biopsias vaginais em um conjunto paralelo de animais demonstraram que macacos que receberam tratamento de progesterona possuíam membranas vaginais significativamente mais finas. As macacas também têm mudanças diferentes dos tecidos durante o ciclo menstrual.

Mas a explicação pode não ser assim tão simples. Estudos subsequentes associaram o tratamento com progesterona ao afinamento de espessura vaginal em macacas, mas também descobriu que macacas que possuem mucosa vaginal mais fina do que mulheres metabolizam a progesterona mais lentamente do que os humanos.

Outro ponto é que os contraceptivos hormonais podem afetar o ambiente imunológico do trato genital. Muitos componentes desse ambiente, incluindo populações de células, marcadores de ativação e padrões de secreção de citocina, variam durante o ciclo menstrual sob regulação hormonal natural.

Um estudo recente de Manu Prakash, no Imperial College, em Lon-

dres, demonstrou diferenças em marcadores de ativação e populações de células em amostras do colo do útero provenientes de mulheres HIV e DST negativas (cujas amostras foram retiradas ao mesmo tempo durante seus respectivos ciclos menstruais) usando CHs, quando comparadas com aquelas que não usavam CHs.

Apesar de serem surpreendentes, esses estudos não explicam por que os CHs poderiam estar associados

com a contração de HIV em algumas mulheres e não em outras. Uma teoria é que as profissionais do sexo possuem um nível diferente de ativação imunológica no trato genital – provavelmente devido à exposição a DSTs e sêmen de muitos parceiros – e que CHs podem talvez apresentar um impacto mais pronunciado nesse contexto. Novas respostas podem emergir a partir de um estudo de 6 mil mulheres em Uganda, Tailândia,

e Zimbábue, que comparará as taxas de infecção de HIV, gravidez e métodos contraceptivos – trocando entre mulheres usando tanto CHs quanto camisinhas, e mulheres que usam somente camisinhas.

Conforme esses dados baseados em populações estão sendo coletados, alguns pesquisadores defendem uma discussão adicional sobre hormônios e respostas imunológicas locais nos ensaios da vacina. ■

O DESAFIO DE PARTICIPAR DO COMITÊ DE VACINAS E PESQUISA

Por Wladimir Reis

Membro do Grupo de Trabalhos em Prevenção Positivo - GTP+/Articulação AIDS em Pernambuco. Ele é um dos novos membros de ONGs/AIDS participando no Comitê de Vacinas

Há três anos, o Grupo de Trabalhos em Prevenção Positivo – GTP+, entidade sem fins lucrativos coordenada por pessoas vivendo com HIV/AIDS de Pernambuco, decidiu participar mais ativamente das discussões sobre experimentos de vacinas preventivas e terapêuticas. A partir desse momento, iniciaram-se os contatos para a formação do Grupo de Trabalho de Vacinas no fórum no qual o GTP+ faz parte, o Articulação AIDS em Pernambuco. Com a formação do grupo de trabalho, o GTP+ participou do Encontro Latino-Americano de Vacinas em São Paulo, em outubro de 2001, e da IV Jornada Nacional de Vacinas Anti-HIV/AIDS, organizada pelo Grupo de Incentivo à Vida - GIV, em junho de 2003.

Considerando a situação atual da epidemia em Pernambuco, cujas tendências têm sido de crescimento e pauperização nos últimos anos, ex-

pandindo-se para novos segmentos da população como as mulheres, crianças e adolescentes, é fundamental a participação em novas estratégias de ação para o combate e o enfrentamento do HIV/AIDS, como também a participação no desenvolvimento de novas tecnologias, estudos e pesquisas observando os aspectos éticos.

Ampliação

É importante complementar que o Brasil, que tem notoriedade internacional nessa área graças ao Programa Nacional de HIV/AIDS, proporcionou também uma ampliação dos locais de experimentos de vacinas que até então existiam (São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre e Rio de Janeiro), possibilitando que muitas localidades possam vir a ser núcleos de experimentos de vacinas e microbicidas.

Em Recife, está acontecendo o primeiro momento (Fase I) de um experimento de vacina terapêutica, através da aplicação de células dendríticas autólogas carreadoras do HIV inativo, em pacientes HIV positivos, pelo Departamento de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE. A pesquisa está sendo coordenada por Luiz Cláudio Arraes de Alencar, em parceria com o Centro de Ciências Biomédicas do Saints Peres-Universidade René Descartes, de Paris. Está-se tentando fazer parte do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP na instituição onde ocorre esse experimento visando estar presente sob a ótica do indivíduo, analisando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a fim de defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade, e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. ■

A IMPORTÂNCIA DO GÊNERO PARA AS VACINAS ANTI-HIV

Por Emily Bass. Jornalista do Boletim da IAVI (Vol.7 Nº1, fev-abr/2003). Versão adaptada para o português. A versão integral pode ser localizada em www.iavi.org

As vacinas funcionam de forma diferente em homens e mulheres? Ao longo dos últimos anos, essa pergunta transformou-se de um vago pressuposto numa questão muito importante para os pesquisadores da vacina anti-HIV, mesmo coletando informações advindas das recentes análises dos dados da VaxGen.

Esse tipo de discussão marca uma alteração razoavelmente radical. No mundo, milhões de homens, mulheres, meninos e meninas recebem imunizações anualmente, e há muito pouca evidência de efeitos específicos de qualquer um desses produtos relacionados ao sexo.

A primeira dica sobre esse novo paradigma surgiu em setembro de 2000, com uma breve, mas surpreendente, declaração da GlaxoSmithKline: dados de dois ensaios de Fase III da empresa aparentemente demonstram que uma vacina candidata contra o vírus herpes simplex-2 (HSV-2) foi cerca de 74% eficaz em prevenir a infecção pelo HSV-2 em mulheres que não tinham o HSV-1, um vírus correlato que causa herpes labial e confere alguma proteção natural contra HSV-2. Por outro lado, a vacina não demonstrou proteção significativa em homens. Entretanto, os ensaios não tinham força estatística para medir a eficácia de forma separada em homens e mulheres. Portanto, os números, mesmo sendo impressionantes, não apresentaram evidência definitiva sobre a existência de uma diferença entre os se-

xos (ver *Boletim de Vacinas* nº 9).

A partir daquela declaração, o campo de pesquisa da vacina saiu de um ceticismo sobre a influência do sexo nas vacinas para uma investigação mais ativa, particularmente no contexto de vacinas contra infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).

Vacinas específicas

Em novembro de 2002, a GlaxoSmithKline e os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH) lançaram um novo estudo de Fase III sobre a vacina HSV-2, cujo objetivo é alistar 7550 voluntárias – o suficiente para determinar a eficácia somente em mulheres. Se as descobertas anteriores forem confirmadas, então o mundo terá a primeira vacina específica para um sexo em particular, juntamente com uma multidão de perguntas sobre o potencial de efeitos similares em outras vacinas.

“O ensaio de herpes está no inconsciente de todos que estão envolvidos no desenvolvimento da vacina anti-HIV”, afirma o diretor científico do IAVI, Wayne Koff. “Se as descobertas forem reais, isso abrirá um campo totalmente novo”, completa.

Na verdade, o campo já existe. Em novembro de 2002, foi lançado um segundo ensaio de Fase III somente em mulheres de uma vacina de IST, nesse caso contra quatro variedades sexualmente transmissíveis de *papillomavirus* (HPV) (*Vírus que causa crescimento anormal de tecido (verrugas crista de galo) e é normalmente associado a alguns tipos de câncer*). O HPV é uma família de mais de 100

variedades virais, algumas das quais associadas às verrugas genitais, câncer do colo do útero e anal. Como o câncer do colo é o mais comum associado à infecção de HPV, a Merck, que está promovendo esses estudos, vem até agora conduzindo seus ensaios quase exclusivamente em mulheres (um pequeno número de homens foi incluído em ensaios anteriores de segurança de Fase I).

Até hoje, a Merck já conduziu dois estudos de ‘prova de conceito’ de diferentes vacinas contra o HPV em mulheres – uma contra as duas principais variedades que causam verrugas genitais, e outra contra duas variedades associadas ao câncer do colo do útero. Ambas as vacinas candidatas pareceram demonstrar eficácia fortemente protetora em mulheres, conforme medido pela ausência de DNA do HPV correspondente com a variante da vacina em espécimes do colo do útero ou de neoplasia intraepitelial no colo do útero. O ensaio de Fase III, somente em mulheres que está atualmente em curso, em sítios na América do Norte e do Sul, Sudeste da Ásia, África, Europa e Oriente Médio, testa uma vacina combinada contra todas as quatro variedades. Esse estudo acompanhará os voluntários por no mínimo dois anos – mais tempo do que os estudos anteriores – para permitir que os pesquisadores possam monitorar se as vacinas reduzem o risco de câncer do colo do útero, que pode se desenvolver muitos anos depois da infecção de HPV.

Alguns se perguntam se a mesma vacina candidata também protegerá os homens contra a infecção pelas variedades do HPV que causam verrugas genitais e câncer anal. Para responder a essa pergunta, a Merck poderá conduzir ensaios separados em homens, afirma Eliav Barr, investigador-chefe da equipe da empresa. “Nós não nos basearemos nos dados coletados em mulheres para fazer afirmações sobre eficácia em homens”, explica.

A afirmação de Barr, que vai contra os dogmas existentes, é característica da nova perspectiva sobre a pesquisa de vacinas contra IST. É uma abordagem baseada num conhecimento sempre crescente sobre imunologia de mucosas e influências hormonais na saúde e na doença, campos que fornecem explicações potenciais para as diferenças de sexo observadas na suscetibilidade e prognóstico para muitas ISTs. No campo da AIDS, os pesquisadores estão dando atenção às diferentes taxas de transmissão de mulher para homem e de homem para mulher, e diferenças de sexo em carga viral pós-infecção.

Peças do quebra-cabeça do sexo

Além dos estudos da vacina contra HSV-2, os outros dados que discutem sobre diferenças de sexo em vacinas abordam os efeitos colaterais e níveis de respostas imunológicas, mas não a proteção em si. Uma das principais fontes desses dados é o Exército dos Estados Unidos. Em uma reunião em novembro de 2002 sobre gênero (masculino e feminino) e HIV/AIDS, Philip Pittman, do Instituto de Pesquisas Médicas do Exército dos Estados Unidos sobre Doenças Infecciosas, em Fort Detrick, Maryland, revisou esses estudos, começando com as descobertas mais recentes sobre as vacinas contra o antrax. Durante a Operação Tempestade no Deserto, houve inúmeros relatórios sobre graves reações no local do

corpo onde a vacina foi aplicada entre as mulheres do serviço militar.

Um estudo prospectivo pós-I I de setembro sobre diferentes rotas de imunização e programações de doses da vacina de antrax confirmaram os relatórios iniciais: nas mulheres, o regime tradicional subcutâneo acarreta reações mais frequentes, graves e duradouras (incluindo lesões e nódulos subcutâneos) do que em homens. Pittman também informou que as mulheres nesse grupo tinham níveis de anticorpos significativamente mais elevados que seus respectivos colegas do sexo masculino. Voltando no tempo, os estudos de pesquisas de Pittman em meados da década de 1990 mostraram diferenças associadas ao sexo em respostas de anticorpos a vacinas contra o vírus da encefalite equina venezuelana, febre amarela e toxina do botulismo. Na maioria dos casos, as mulheres apresentavam níveis mais baixos de anticorpos do que os homens, contrariamente aos dados provenientes do estudo de antrax.

A VaxGen adicionou outra peça de dados ao quebra-cabeça: quando comparadas aos homens, as mulheres apresentaram níveis de anticorpos mais elevados contra gp120 (em testes ELISA e na neutralização da variante HIV-B(MN), uma das duas variedades sobre as quais a vacina está baseada). Essa descoberta compreende os últimos relatórios sobre diferenças em níveis de anticorpos em homens e mulheres (ou meninos e meninas). Resultados similares foram relatados como resposta a outras vacinas, incluindo sarampo e hepatite B.

Estudos com camundongos e humanos têm demonstrado que as mulheres apresentam níveis mais elevados de imunoglobulinas no soro do que os homens quando expostas ao mesmo elemento patogênico, sugerindo uma propensão elevada à produção de anticorpos em mu-

lheres – o que poderia resultar em algo como níveis mais elevados de anticorpos induzidos pela vacina. Também existem diferenças de sexo muito bem documentadas com relação ao risco de certas doenças autoimunes. Entretanto, nenhuma dessas diferenças foi até o momento associada diretamente a uma divisão masculina-feminina na proteção induzida pela vacina, o que faria com que os dados fossem considerados mais do que uma observação interessante na pesquisa da vacina.

O que é mais importante, corpos ou micróbios?

As descobertas da GlaxoSmithKline tiraram o gênero sexual de uma simples nota de rodapé e trouxeram esse assunto para primeiro plano, ressaltando a questão sobre de onde procedem as diferenças. Nesse ponto, as respostas são puramente especulativas. David Bernstein, do Hospital das Crianças, em Ohio, um pesquisador e investigador do herpes nos ensaios da GlaxoSmithKline, trabalha com duas hipóteses principais: uma é de que as mulheres são o sexo mais forte e produzem mais células-T ou mais anticorpos, ou produzem mais qualquer coisa que forneça proteção. A segunda, é que as mulheres respondem às vacinas da mesma forma que os homens, mas que a infecção começa de formas diferentes.

Bernstein e Moncef Slaoui, vice-presidente sênior da GlaxoSmithKline e líder do esforço de desenvolvimento da vacina anti-HSV-2, preferem a segunda explicação. Nesse modelo, homens e mulheres possuem essencialmente a mesma quantidade e tipo de respostas imunológicas no sangue, mas essas defesas não são convertidas em proteção igual no local da infecção. Isso pode dever-se ao fato de como as respostas induzidas pela vacina penetram o trato genital, ou aos

efeitos da vacina estimulados pelas defesas naturais. Os tratos genitais femininos são banhados de anticorpos, incluindo IgG e IgA, mucinas e outros fatores hospedeiros inatos, tais como *defensinas* (*Peptídeos naturais*). Por outro lado, os tratos genitais masculinos são protegidos por uma camada exterior de pele queratinizada, com defesas imunológicas em sua superfície. Uma infecção viral que começa numa rachadura do epitélio peniano está, portanto, menos propícia a encontrar defesas protetoras do que uma que ocorre na superfície de uma membrana vaginal intacta.

Os dados imunológicos básicos que a GlaxoSmithKline coletou em seus primeiros dois estudos ainda não revelaram qualquer diferença a respeito de gênero. Conforme informado através do *New England Journal of Medicine* (NEJM), não foram apresentadas diferenças estatisticamente significativas, entre homens e mulheres imunizados, em níveis sanguíneos de anticorpos de neutralização e aglutinação contra o HSV-2 e a glicoproteína-D (um componente do adjuvante). A GSK também verificou respostas imunológicas mediadas por células em um pequeno subconjunto de vacinados. Slaoui afirma que esses dados, não incluídos no artigo do NEJM, não demonstraram nenhuma evidência de diferenças por sexo.

Para obter um panorama melhor sobre como são as respostas imunológicas protetoras em mulheres, a equipe do ensaio da vacina anti-HSV-2 está planejando sub-estudos, programados para começar no final de 2003, que serão executados em sítios que estão na Fase III. Esses estudos verificarão possíveis marcadores de proteção, incluindo respostas de células-T CD4 e CD8 e anticorpos de HSV-2 no sangue dos tratos genitais. A equipe também medirá a liberação de partículas infecciosas de HSV-2 no trato genital.

Mesmo se esses subestudos trouxerem dados sobre como e porque as mulheres são protegidas, as implicações mais amplas da proteção contra HSV-2 somente em mulheres – assumindo que esse resultado seja confirmado no ensaio da Fase III – ainda faltam ser confrontadas. “É complicado realmente saber se os dados são generalizáveis ou se são específicos ao antígeno e à doença em questão”, afirma Larry Corey, chefe da HVTN (Rede de Ensaio da Vacina anti-HIV dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos), que também já estudou vacinas anti-herpes.

A equipe da GlaxoSmithKline concorda que a descoberta pode estar relacionada a características exclusivas do HSV-2. Exceto por surtos episódicos na mucosa genital, o HSV-2 está contido no tecido neural, uma área relativamente sem resistência imunológica. Isso significa que a carga de controle e proteção imunológica recai praticamente por completo nas defesas imunológicas das mucosas, onde existem diferenças significativas entre homens e mulheres. Seguindo essa linha de argumento, as vacinas contra ISTs que ficam principalmente confinadas ao trato genital e compartimentos isolados – HSV-2 e HPV – podem estar mais propícias a demonstrar diferenças específicas ao sexo do que vacinas que focam ISTs, tais como HIV ou hepatite B, que se espalham pelo sangue, onde as defesas imunológicas em homens e mulheres são mais similares. Na realidade, a vacina contra hepatite B – a única vacina licenciada contra uma doença sexualmente transmissível – parece proteger homens e mulheres igualmente bem.

Mas nem o HBV nem o HSV-2 espelham exatamente a infecção pelo HIV, onde já existe evidência de especificidade de sexo a partir do momento da infecção em diante.

Julie Overbaugh, da Universidade de Washington, em Seattle, descobriu que as mulheres são inicialmente infectadas através de número de variedades de HIV muito maior do que os homens, e que essa diversidade está associada a uma progressão mais rápida da doença. Outros estudos demonstraram que as mulheres infectadas por HIV também têm cargas virais mais baixas e contagens de células-T mais altas do que as respectivas contrapartes masculinas, uma descoberta que já está afetando o pensamento sobre o projeto de um ensaio da vacina anti-HIV. “O sexo é um assunto importante quando se avaliam vacinas baseadas em células-T”, afirma Corey. “Mulheres [HIV-positivas] têm cargas virais mais baixas que os homens. Portanto, usar a carga viral como marcador [para a eficácia da vacina] requer estratificação” por sexo na análise de resultados.

O laboratório Merck, cujo estudo de eficácia exclusivamente em mulheres está atualmente em execução, também está começando a estabelecer a base para estudos de parâmetros de infecção de HPV em homens. Antes que a empresa decida se deve ou não testar sua vacina em homens, ela irá analisar os tipos de células e tecidos que o vírus infecta, a história natural da doença, a dinâmica da eliminação viral e surtos de verrugas em homens heterossexuais e em homens que fazem sexo com homens. Além de ter utilidade para os estudos da vacina, esses dados (que já existem para mulheres) ajudarão a orientar recomendações para uso, marketing e saúde pública com relação à imunização contra o HPV. Mesmo que o HPV não venha a ser um problema de saúde para homens heterossexuais, haverá a necessidade de imunizá-los para proteger as mulheres que serão suas parceiras. ■

OS MÚLTIPLOS SENTIDOS DAS VACINAS PARA A AIDS

Por Mary Jane Spink, professora de Psicologia Social da PUC-SP, e José da Rocha Carneiro, da Coordenação de Institutos de Pesquisa da Secretaria de Saúde de São Paulo (Extraído de *Psicologia USP*, vol. 13 (1), 2002)

Estudiosos realizaram uma pesquisa a fim de contribuir para o desenvolvimento de práticas éticas de recrutamento de voluntários para ensaios de vacinas, mediante a análise dos sentidos atribuídos às vacinas. Foram identificados quatro modelos de funcionamento das vacinas: terapêutico, no qual são vistas como formas de medicamento; preventivo embrionário, centrado na função de proteção; de agência, focalizado na noção de anticorpos; e o modelo pleno, no qual a função e seus mecanismos estão integrados (Ver *Boletim de Vacinas* nº 7).

Os aspectos éticos associados ao recrutamento de voluntários de ensaios de vacinas têm sido foco de discussões entre os pesquisadores da área. O principal instrumento para garantir a lisura ética até então é a assinatura de um termo de consentimento informado pelos voluntários. Entretanto, esses consentimentos informados têm sido alvo de discussão, porque se sustentam no pressuposto da autonomia e da compreensão da informação. A possibilidade de compreensão é usualmente relacionada à apresentação clara e culturalmente adaptada da informação, privilegiando o processamento da informação. A partir dessa perspectiva, a motivação para participação é tomada como algo “privado”, decorrente de processos passados. Nesse estudo, a postura é diferente, pois toma o conhecimento como uma prática social e um produto coletivo, uma co-produção decorrente de interações verbais, tomadas como práticas sociais.

Assim, nessa perspectiva interacional, o discurso sobre vacinas deve ser entendido à luz da própria situação da entrevista. Claramente, não é

A construção do conhecimento conjunto que habilite para um consentimento real na participação numa pesquisa não pode se resumir à qualidade da informação fornecida.

usual pensar sobre o funcionamento das vacinas: fazemos isso quando nos deparamos com decisões sobre tomar ou não uma vacina, ou em momentos em que há uma pergunta do entrevistador: *como funciona a vacina?*

Metodologia

Foram entrevistadas 61 pessoas escolhidas de modo a garantir a diversidade de grupos populacionais diversos. Houve três grupos: G1 de mães de crianças de até 5 anos (foco de programas de vacinação); G2 de jovens de 18 a 25 anos de idade (alvo principal de campanhas de prevenção no país); G3 de portadores de HIV de uma ONG/AIDS. Alguns resultados estão expostos no quadro a seguir:

Com base nos resultados da pesquisa, a informação fornecida em qualquer processo de recrutamento deverá levar em conta uma diversidade de maneiras de falar sobre as vacinas anti-HIV/AIDS e a correta uti-

lização dessas maneiras. Em outras palavras, a informação transmitida será sempre mediada por pelo menos três forças poderosas.

Em primeiro lugar, a própria ameaça representada pela AIDS que suscita em motivações humanitárias como “estar contribuindo para erradicar a doença” e em outras motivações mais individualistas relacionadas à esperança de cura, como em alguns portadores de HIV, ou de poder viver mais tranquilamente.

Em segundo lugar, a complexidade da informação e a dificuldade de integrá-la nos dispositivos linguísticos disponíveis.

Em terceiro lugar, o poder de legitimação da ciência, cujo aval pode neutralizar dúvidas e receios gerados pelas duas forças anteriores. Ele age favorecendo a participação em ensaios de vacinas, mas também tem a função de impedir a discussão crítica dessa ciência.

Assim, à luz dessas observações, é necessário definir procedimentos de recrutamento e seleção compatíveis com a produção de sentidos presente nas trocas linguísticas. Ou seja, a construção do conhecimento conjunto que habilite para um consentimento real na participação numa pesquisa não pode se resumir à qualidade da informação fornecida. ■

Disposição para participar

Grupo	Instrução	Não	Sim	Depende	Total
Jovens	Até 1º grau	4	2	3	9
Jovens	Mais do que 1º grau	6	1	4	11
Mães	Até 1º grau	4	4	3	11
Mães	Mais do que 1º grau	6	2	3	11
HIV +	Até 1º grau	0	5	1	6
HIV +	Mais do que 1º grau	5	5	3	13
Total		25	19	17	61
%		41%	31%	28%	100%

ÉTICA EM PESQUISA: AS NOVAS DIRETRIZES DO CIOMS E AS PRESSÕES PARA MODIFICAÇÕES DA DECLARAÇÃO DE HELSINQUE

Por Dirceu B. Greco, professor da Faculdade de Medicina, coordenador do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias, e presidente do Comitê de Ética em Pesquisas/ Universidade Federal de Minas Gerais

Muitas lições podem ser tiradas da história da pesquisa médica no século XX. Infelizmente, mais de 50 anos após o julgamento de Nuremberg e do Código de Nuremberg⁽¹⁾, pesquisa biomédica não ética continua ocorrendo, mesmo em países considerados desenvolvidos^(2,3,4). A normatização da pesquisa e os esforços para evitar discriminação e exploração são dois pontos cruciais.

A discussão sobre os requisitos éticos para a realização de pesquisa biomédica em países em desenvolvimento alcançou visibilidade considerável nos últimos anos. Esse interesse vem sendo estimulado pela necessidade premente de pesquisa relacionada à pandemia da AIDS, pelo conseqüente aumento da pesquisa em países em desenvolvimento e pelo desequilíbrio da utilização de 90% dos gastos mundiais em pesquisa com doenças que atingem apenas 10% da população global⁽⁵⁾.

Embora algumas doenças pesquisadas atinjam todo o mundo (daí a inclusão de voluntários de países em desenvolvimento), é extremamente preocupante o pequeno investimento em pesquisas nas diversas doenças que afligem bilhões de pessoas, geralmente em países pobres. Além disso, apesar do progresso da ciência e tecnologia, seus benefícios raramen-

te alcançam os países em desenvolvimento. Bilhões de pessoas ainda vivem em níveis intoleráveis de pobreza, com pouco acesso a cuidados de saúde e a elas são negados os mais básicos medicamentos⁽⁶⁾. Assim, para que o progresso científico seja associado ao progresso moral, os padrões de cuidados de saúde (*standard of care*) devem ser progressivamente melhorados e os investimentos devem ser preferencialmente direcionados ao desenvolvimento de pesquisas relevantes para as políticas de saúde e para aumentar a capacidade local dos profissionais de saúde em relação a ciência, ética e cuidados médicos.

Este preâmbulo enfatiza a importância da implementação de diretrizes éticas internacionalmente aceitas para contribuir com a melhoria da saúde para todos que delas necessitem, um dos mais grandes problemas do nosso tempo.

Ética na pesquisa internacional e a saúde global

Vale enfatizar que não há dúvida de que vacinas eficazes e medicamentos mais potentes são urgentemente necessários para interromper a disseminação de várias doenças, incluindo HIV/AIDS, e a pesquisa com seres humanos será necessária para esse

fim. Isso pode ser confirmado pela estimativa de 16 mil novos casos de infecção pelo HIV diariamente (UNAIDS)⁽⁷⁾ com mais de 90% destas ocorrendo no Terceiro Mundo, à semelhança de outras doenças, como tuberculose, leishmaniose, malária, hanseníase e hepatites. O que é inaceitável é que essa urgência seja utilizada como justificativa para diminuir os padrões éticos estabelecidos para os ensaios clínicos^(8,9,10,11). Em particular, tem havido tentativas para enfraquecer a Declaração de Helsinque⁽¹²⁾, há muito o paradigma para a condução de pesquisas éticas e, também, as das Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS)⁽¹³⁾.

Deve ser aqui lembrado que, embora a Declaração de Helsinque seja um documento da Associação Médica Mundial (AMM), os valores lá estabelecidos e os princípios nela contidos, não “pertencem” à AMM, mas são igualmente valorizados pela comunidade mundial, incluindo as maiorias pobres e marginalizadas. As Diretrizes Internacionais do CIOMS, propostas originariamente em 1982, em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e modificadas em 1993 e 2002, são também

um documento respeitado, especialmente em relação à pesquisa colaborativa internacional.

Com a argumentação sofista de que os países pobres não têm mesmo acesso aos tratamentos ideais (o exemplo mais comum está relacionado ao acesso a medicamentos para o tratamento da AIDS), tem havido, nos últimos cinco anos, ação contínua para diminuir os requisitos éticos preconizados pela Declaração de Helsinque⁽¹⁴⁾ e pelas Diretrizes do CIOMS. Os itens mais polêmicos são aqueles relacionados com o acesso aos cuidados de saúde e à utilização de placebo como controle do experimento.

Modificações da Declaração de Helsinque

A última modificação significativa da Declaração de Helsinque ocorreu na Assembléia Geral da AMM em 2000, em Edimburgo, onde, apesar da grande pressão norte-americana em contrário, permaneceu a restrição ao uso de placebo (item 29 – placebo só pode ser utilizado para o grupo controle quando não houver tratamento eficaz), enquanto o parágrafo 30 (acesso dos voluntários aos cuidados de saúde) ficou assim redigido: *No final do estudo, todos os pacientes participantes devem ter assegurados o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo.* Foi, assim, incluída a obrigação de prover aos voluntários os melhores cuidados de saúde após a conclusão do estudo. Dessa maneira, permaneceu a proibição ao duplo-standard (ou duplo padrão) para o tratamento, ou seja, os voluntários devem ser tratados igualmente, independentemente do local de origem ou do seu nível de renda. Entretanto, essa vitória parcial vem sendo constantemente ameaçada pela contínua pressão pelo relaxamento das exigências éticas a serem aplicadas em paí-

ses do mundo em desenvolvimento, exercida por agências reguladoras, patrocinadores e pesquisadores, principalmente norte-americanos.

Já em 2002, a AMM incorporou uma Nota de Esclarecimento ao parágrafo 29, acrescentando situações de excepcionalidade para a utilização de placebo mesmo quando existem tratamentos eficazes, primeiro passo e risco para facilitar a realização de pesquisas em países em desenvolvimento que não seriam permitidas nos países de origem.

Para a Assembléia Geral de 2003 (Helsinque, 10 a 14 de setembro), a AMM disponibilizou no dia 13 de agosto de 2003, em sua página eletrônica (www.wma.net), proposta de Emenda e Nota de Esclarecimento para o parágrafo 30 (acesso dos voluntários aos cuidados de saúde), dando o exíguo prazo de 17 dias para manifestações relacionadas a esta. Esta Nota e Emenda, se aprovadas, facilitariam o estabelecimento de duplo-standard de tratamento, ou seja, iriam permitir, em locais onde o acesso aos cuidados de saúde é precário, aos pesquisadores/patrocinadores se eximirem da responsabilidade de prover tratamento necessário para os voluntários da pesquisa, desde que explicitem a priori essa possibilidade aos voluntários. Tal mudança facilitaria o direcionamento de projetos hoje considerados não éticos nos países industrializados para os países periféricos. Além disso, praticamente anularia o parágrafo 19, que contém um dos requisitos fundamentais para a realização de pesquisa (*A pesquisa médica só está justificada se houver expectativa razoável no sentido de que as populações nas quais a pesquisa será desenvolvida será beneficiada pelos resultados da pesquisa*).

Proposta brasileira

Com essa perspectiva intempestiva e indesejável de modificação da Declaração de Helsinque, a Sociedade Brasi-

leira de Bioética, a Associação Médica Brasileira, o Conselho Federal de Medicina, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e o Ministério da Saúde (representado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia e pelo Programa Nacional de DST e AIDS) realizaram uma reunião em Brasília, no dia 19 de agosto de 2003, para discutir o assunto. Dessa reunião, se originou a seguinte proposta contrária às modificações sugeridas pela AMM: adiar qualquer possível modificação da Declaração de Helsinque abrindo a discussão por tempo mais prolongado e envolvendo mais pessoas e entidades. Cancelar a Nota de Esclarecimento, tendo sido ainda proposto a não utilização dessas notas, as quais podem aos poucos enfraquecer o documento.

A proposta brasileira foi encaminhada eletronicamente e defendida no plenário da Assembléia da AMM em Helsinque. Com a presença de mais de 50 representantes das associações médicas de diversos países do mundo, a proposta foi apresentada no dia 10 de setembro, juntamente com as opiniões recebidas via eletrônica nos 17 dias em que ficou disponível na página eletrônica da AMM.

Com diversas intervenções dos diferentes países, alguns claramente favoráveis às modificações propostas, a posição firme e bem argumentada contra a proposta de modificação do parágrafo 30 (apresentada pelo grupo de trabalho) e favorável a mais ampla discussão do assunto, assumidas claramente pelo Brasil, Argentina e África do Sul, foi colocada em votação e saiu vitoriosa.

Assim, a Assembléia Geral estabeleceu outro grupo de trabalho para considerar os pontos conflitantes e para preparar relatório a ser apresentado na reunião do Conselho da AMM (maio de 2004), para futura decisão na Assembléia de 2004 (que será realizada no Japão). Esse grupo de trabalho ficou composto por re-

presentantes da África do Sul, Alemanha, Brasil, Estados Unidos e Reino Unido (ver www.wma.net).

Relação entre a Declaração de Helsinque e as Diretrizes do CIOMS

A maioria da pesquisa colaborativa internacional, incluindo as chamadas doenças tropicais, tem, em sua maioria, se originado de agências financiadoras, pesquisadores e instituições dos países desenvolvidos, com a participação, mas raramente com a colaboração efetiva, de pesquisadores e instituições do Terceiro Mundo.

A versão revisada das Diretrizes do CIOMS de 1993 tinha como objetivo estabelecer a muito necessária orientação para pesquisa eticamente justificável em situações de desigualdade. Assim, essas diretrizes são vistas como um verdadeiro detalhamento da Declaração de Helsinque.

Sobre esse papel, a introdução das Diretrizes do CIOMS de 1993 dizia claramente que:

“A Declaração de Helsinque é o documento fundamental no campo da ética em pesquisa biomédica e tem tido considerável influência na formulação de códigos de conduta e legislação regional, nacional e internacional (...) Como definido na introdução (da primeira versão das Diretrizes do CIOMS de 1982), estas diretrizes têm a intenção de indicar como os princípios éticos incluídos na Declaração de Helsinque poderiam ser efetivamente aplicadas em países em desenvolvimento.”

Essas diretrizes foram recentemente modificadas (2002), atingindo de forma negativa exatamente os mesmos itens, utilização do placebo como controle em ensaios clínicos e acesso aos cuidados de saúde. O que também preocupa é que, diferentemente do preâmbulo acima citado, a versão 2002 contradiz a Declaração de Helsinque em diversos pontos, exatamente nos itens relacionados ao aces-

so aos cuidados de saúde e ao uso de placebos. Enquanto a indústria farmacêutica e seus aliados nas agências reguladoras e pesquisadores norte-americanos não foram capazes de inserir na Declaração de Helsinque seus argumentos a favor de padrões diferentes de acesso aos cuidados de saúde (dependendo da origem e poder econômico dos voluntários), eles podem ter conseguido isso na versão 2002 das Diretrizes do CIOMS. Há muita preocupação que essa versão 2002 contenha diretrizes que possam reverter os ganhos de proteção alcançados na Declaração de Helsinque. Pior ainda, a existência de dois documentos de reputação internacional com interpretações opostas pode fazer com que os pesquisadores/patrocinadores escolham quais os itens de qual declaração serão utilizados para justificar a sua pesquisa.

Esse documento, disponível na página eletrônica do CIOMS (www.cioms.ch) é composto por agradecimentos, antecedentes, introdução, instrumentos e diretrizes internacionais, princípios éticos gerais, preâmbulo e diretrizes (são 21), além de seis apêndices.

Um manuscrito com avaliação ampla dessa diretriz (e de todo o documento do CIOMS) está sendo enviado para publicação (GRECO, D.B.; BENATAR, S.R. A critique of the CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects 2002) e aqui serão discutidos apenas os itens Acesso aos cuidados de saúde para os voluntários de projetos de pesquisa e Uso de placebo para o grupo controle.

Acesso aos cuidados de saúde

Na introdução do documento está o seguinte parágrafo:

“Em relação ao uso de comparadores em controle de experimento, comentadores levantaram a questão

de qual o padrão de cuidados deveria ser apropriado para o grupo controle. Eles enfatizaram que o padrão de cuidados é mais amplo que apenas a droga a ser comparada ou a outra intervenção, e que os voluntários em países mais pobres geralmente não têm acesso aos mesmos padrões completos de cuidados disponíveis para voluntários em países mais ricos. Este assunto não está especificamente discutido nestas diretrizes” (pág. 12).

Dada a intensa controvérsia sobre padrão de acesso a cuidados, é verdadeiramente incompreensível que diretrizes tão completas como essa tenham evitado discutir esse assunto com mais detalhe. Várias publicações disponíveis quando da elaboração dessa nova versão deveriam ter sido consideradas ^(15,16,17). Essa falha é ainda mais notada quando hoje a discussão sobre acesso a cuidados de saúde já ultrapassou o terreno controlado do projeto de pesquisa e alcança situações reais de acesso para todos. Exemplos incluem o Fundo Global para HIV, Tuberculose e Malária e o Programa da OMS/UNAIDS para acesso global a tratamento anti-retroviral para pacientes com AIDS, onde a dúvida não é se todos deveriam ter acesso a esse tratamento, mas sim como e quando torná-la realidade. Outro exemplo é a decisão de indústrias multinacionais (Heineken e Daimler-Chrysler na África) que já garantem acesso gratuito ao tratamento anti-HIV para seus funcionários e famílias ⁽¹⁸⁾.

Uso de placebo

Esse item extremamente polêmico só foi mais discutido na última reunião do CIOMS em fevereiro de 2002, em Genebra, logo antes da aprovação final dessa versão. Ele está definido na Diretriz 11.

Diretriz 11: Escolha de controle em ensaio clínico

“Como regra geral, os voluntários do grupo controle de um ensaio relacionado a intervenção preventiva, di-

agnóstica ou terapêutica devem ter acesso à intervenções preventivas, terapêuticas ou diagnósticas consideradas efetivas. Em algumas circunstâncias pode ser eticamente aceitável usar um comparador alternativo, seja este placebo ou “nenhum tratamento”.

“Placebo poderá ser utilizado:

- quando não existe tratamento eficaz estabelecido;
- quando a não utilização do tratamento eficaz estabelecido irá expor o voluntário a, no máximo, desconforto temporário ou atrasará o alívio dos sintomas;
- quando o uso de intervenção eficaz estabelecida como comparador não trará resultados cientificamente confiáveis e o uso de placebo não trará qualquer risco de dano grave ou irreversível para os voluntários.”

Na reunião final (fevereiro de 2002, em Genebra), onde essas modificações foram discutidas, esta diretriz foi considerada, como esperado, a mais controversa. Como já citado, esse tópico tem sido alvo de discussões acaloradas em diversos fóruns internacionais, com a indústria farmacêutica, pesquisadores e agências reguladoras principalmente dos Estados Unidos defendendo critérios menos rígidos para a utilização de placebo em países pobres e mais vulneráveis.

Além disso, essa diretriz emprega uma modificação definida pelo CIO-MS, substituindo “melhores métodos comprovados” da Declaração de Helsinque por “*tratamento eficaz estabelecido*”, termo este que pode ter mais de uma interpretação.

Faltam justificativas

Não há realmente justificativa para explicar por que as Diretrizes do CIO-MS não mantiveram o que a versão 2000 da Declaração de Helsinque recomendava em relação ao acesso aos melhores métodos comprovados e às

restrições ao uso de placebo. Vale lembrar, a Nota de Esclarecimento adicionado pela AMM sobre o uso de placebo foi baseada em uma reunião ocorrida em setembro de 2001, onde a maioria dos presentes era oriunda da indústria farmacêutica, de pesquisadores e agências reguladoras dos Estados Unidos, cujos argumentos já tinham sido derrotados na Assembléia Geral da AMM, quando da aprovação da versão 2000 da Declaração de Helsinque.

Cada uma das 21 diretrizes é acompanhada por comentários. A Diretriz 11, por sua controvérsia intrínseca, mereceu oito páginas de comentários, contraditórios e parciais. Entre eles: **“Um ensaio clínico não pode ser eticamente justificável a menos que seja capaz de produzir resultados cientificamente confiáveis.** Quando o objetivo for estabelecer a segurança e eficácia de uma intervenção nova, o uso de placebo como controle **é muitas vezes muito mais capaz** de produzir resultado cientificamente confiável que a utilização de controle ativo”. (Nota: por exemplo, outro medicamento sabidamente eficaz). Essas afirmações não esclarecem qual o significado de **“muitas vezes”** ou o que é **“muito mais capaz”**.

“Em muitos casos a capacidade do ensaio de distinguir intervenção eficaz de não eficaz (a sensibilidade do ensaio) não pode ser assegurada a menos que placebo seja utilizado. **Se, entretanto, a consequência do uso de placebo for negar aos voluntários do grupo controle acesso a uma intervenção eficaz estabelecida e assim expor o voluntário a dano sério, particularmente se irreversível, seria obviamente não ético o uso de placebo.**”

A frase em negrito é muito contraditória com o restante do parágrafo. Será que significa que em condições de maior risco de dano ao voluntário, mesmo quando não for possível distinguir a intervenção efi-

caz da não eficaz - pelo não uso do placebo – (o que por definição tornará o ensaio cientificamente não analisável, e portanto, não ético) estará então justificado o uso de intervenção eficaz como controle?

Utilização do placebo em ensaios clínicos de “baixo risco”: **“Ensaio controlado por placebo em situações de pequeno risco para o voluntário.** (pág. 56) Um estudo controlado por placebo pode ser eticamente aceitável, e preferível cientificamente, quando as condições para as quais os pacientes/voluntários são aleatoriamente designados para placebo ou tratamento ativo representa **apenas um pequeno desvio das medidas fisiológicas, tais como um pequeno aumento da pressão sanguínea ou uma modesta elevação do colesterol sérico; e o atraso ou omissão do tratamento disponível pode apenas causar desconforto temporário (e.g., cefaléia comum)** e sem consequências adversas graves. O comitê de ética em pesquisa deve estar completamente convencido que os riscos da não administração da intervenção estabelecida eficaz é verdadeiramente pequeno e fugaz”.

Esse comentário pode parecer aceitável pois ele dá como exemplo sintomas aparentemente sem importância, mas em diversas situações clínicas será muito difícil definir o que é realmente risco pequeno e por quais critérios. Essa possibilidade aqui estabelecida pode facilitar a utilização do placebo tanto em situações limítrofes como em outras não tão claramente inócuas.

Em conclusão

Ensaio de Fase III (eficácia) com novos medicamentos ou com vacinas são necessários e devem ser realizados onde seja assegurado acesso aos melhores métodos diagnósticos e terapêuticos comprovados. Essa decisão

será mais segura e eticamente perfeita e, se no fim do ensaio ficar definido o valor do que foi testado, aí sim deverá haver pressão internacional para que esse produto esteja disponível (e acessível) para utilização em outros países. A urgência, portanto, não é só para pesquisar melhores métodos preventivos, medicamentos e vacinas mais eficazes, mas principalmente para que estes estejam disponíveis para todos que deles necessitem. Além disto, se não houvesse limitações econômicas, a disponibilização dos melhores métodos diagnósticos e terapêuticos seria o padrão mundial. A pressão por modificações tanto nas Diretrizes do CIOMS quanto na Declaração de Helsinque é econômica e não tem sustentação ética ou científica.

Em relação ao uso de placebo, apesar de ter sido mantido o texto da Declaração de Helsinque de 1996, a pressão principalmente da indústria farmacêutica e de agências

reguladoras norte-americanas teve papel significativo na recente “flexibilização” adotada pela AMM (2002), facilitando sua utilização mesmo quando existe intervenção eficaz. Existe risco real de que essa “flexibilização” será expandida e mal utilizada principalmente em países/populações vulneráveis, tornando imprescindível a manutenção da união dos cientistas, ativistas e toda a sociedade para evitar que sejam diminuídas as exigências éticas atualmente definidas na Declaração de Helsinque.

Em síntese, não haverá expectativa de participação igualitária em pesquisa nem na distribuição justa de seu benefícios se não houver acesso universal a cuidados de saúde de boa qualidade, normas éticas justas e internacionalmente respeitadas, além de educação e controle social. Para reverter a situação atual, será necessária intensa modificação na ordem mundial para que seja alcançada a equidade esperada e distribuição jus-

ta de recursos, o que certamente diminuirá a vulnerabilidade de todos os atores envolvidos.

Infelizmente, a disparidade em saúde não será solucionada apenas por normas e diretrizes que regulam a pesquisa e o pesquisador, mas se as pessoas são tratadas como iguais na pesquisa envolvendo seres humanos aqui a justiça poderá ser aplicada e poderá servir de ponta de lança para o objetivo maior da equidade.

Dessa maneira, ter a certeza que a equidade será respeitada na pesquisa clínica pode ser um passo significativo em direção a reverter a injustiça atual na alocação de recursos para a saúde e pode contribuir ainda para fortalecer as pessoas (voluntários, pesquisadores e a sociedade civil), fazendo-as conhecer seus direitos como cidadãos e lutar por eles. Se essa igualdade não for possível de ser alcançada nem no ambiente tão bem controlado dos ensaios clínicos como iremos fazer para que isso ocorra no mundo real?

Referências:

- (1) NUREMBERG CODE. *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council*
- (2) FAIRCHILD, A. L.; BAYER, R. *Uses and abuses of Tuskegee*. *Science*, 1999; 284: 919-921
- (3) EDSALL, G. *Experiments at Willowbrook*. *Lancet*, 1971; 2(7715): 95
- (4) ANGELL, M. *The ethics of clinical research in the third world*. *N Engl J. Med* 1997;337:847-849
- (5) BENATAR, S.R. *Global disparities in health and human rights*. *American Journal of Public Health*, 1998; 88 295-300
- (6) MARMOTH, M. *Inequalities in health*. *NEJM*, 2001; 345(2): 134-136
- (7) UNAIDS – www.unaids.org
- (8) GRECO, D.B. *Revising the Declaration of Helsinki: Ethics vs. economics or the fallacy of urgency*. *Can HIV/AIDS Pol Law Rev* 2000; 5(4): 98-101
- (9) LURIE, P.; WOLFE, S.M. *Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of HIV in developing countries*. *NEJM* 1997;337: 1003-1005
- (10) SCHÜKLENK, U. *Unethical perinatal HIV transmission trials establish bad precedent*. *Bioethics* 1998; 12 (4):312-319
- (11) BRENNAN, T.A. *Proposed revision of the Declaration of Helsinki: will they weaken the ethical principles underlying human research?* *Bull Med Eth* 1999;150:24-28
- (12) WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI, Somerset West, South Africa, 1996; Edinburgh, Scotland 2000. (www.wma.net)
- (13) INTERNATIONAL ETHICAL GUIDELINES FOR BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1993, 2002 (www.cioms.ch)
- (14) LEVINE, R.J. *The need to revise the Declaration of Helsinki*. *Bull Med Eth* 1999;150:29-33
- (15) BENATAR S.R.; SINGER, P.A. *A new look at international research ethics*. *BMJ* 2000; 321: 824-26
- (16) LONDON, A.J. *The ambiguity and the exigency of standard of care*. *Journal of Medicine and Philosophy* 2000; 25: 379-397.
- (17) LONDON, A. J. *Equipose and international human subjects research*. *Bioethics* 2001; 15 (4) 312- 332.
- (18) GAHIMBAZA, L., VAN DER BORGH, S.; NGENDAKUMANA, F. *Costs and benefits of antiretroviral therapy in the private sector: the experience of Brarudj, Burundi*. *Antiviral Ther* 2203;8(Suppl.1):s187

AS NOVIDADES DA CONFERÊNCIA AIDS VACCINE 2003

(Adaptado do Boletim Vax da IAVI, novembro de 2003)

A Conferência AIDS Vaccine 2003, realizada de 18 a 21 de setembro, em Nova Iorque, com patrocínio dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH), da Agência Nacional de Pesquisa em AIDS da França (ANRS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentou atualidades científicas sobre vacinas e ensaios clínicos.

Muitas apresentações descreveram o progresso nessas áreas, mas não houve anúncios de grandes novidades. No lugar disso, os participantes refletiram sobre os desafios no campo de vacinas para AIDS e enfatizaram a necessidade de um trabalho continuado em ciência básica (estudos laboratoriais de vacinas e respostas imunitárias), ensaios clínicos, instalação de centros de desenvolvimento e estudos que visem a determinação de marcadores de proteção que possam ser usados para identificar rapidamente vacinas efetivas em estudos em animais e em seres humanos.

Muitos oradores enfatizaram a necessidade de um aumento da colaboração e da coordenação entre os Estados Unidos e a Europa e entre os países industrializados e em desenvolvimento. Um centro dessa coordenação poderia ser o Empreendimento Global para a Vacina de HIV, proposta recentemente por uma coalisão de pesquisadores de vacinas, incluindo Richard Klausner, da Fundação Bill & Melinda Gates. Larry Corey, chefe da HVTN, relatou atividades de planejamento para o empreendimento como uma reunião em agosto, em Washington. Nessa reunião, foram formados grupos de tra-

balho sobre temas como capacidade regulatória, organização e financiamento, capacidade para ensaios clínicos, manufatura, desenvolvimento de produtos e descoberta de vacinas. Esses grupos vão auxiliar o desenvolvimento de um plano de ação.

Segundo Corey “o desafio e o trabalho reais consistirão em convencer os financiadores de que o plano é bom”. O empreendimento ainda não recebeu qualquer financiamento, nem há ainda membros designados. José Esparza, chefe da Iniciativa Conjunta para Vacinas da OMS-UNAIDS, ressaltou a amplitude do projeto: “A intenção é envolver toda a comunidade global.”

A seguir, apresentamos algumas adaptações de resultados apresentados na conferência. As versões integrais em inglês estão na página www.aidsvaccine2003.org em arquivo PDF. Há algumas comunicações que não relatamos por escapar aos objetivos deste Boletim, como, por exemplo, a preparação de uma vacina russa e outra indiana, ou alguns ensaios com animais. Aqui, listamos algumas comunicações sobre percepção de vacinas, vacinas terapêuticas (uma delas semelhante a que está em ensaio no Recife), e relatos do Brasil de recrutamento e retenção de voluntários.

PERCEPÇÕES SOBRE VACINAS, COMPORTAMENTO DE RISCO E PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO SEXUAL NOS ENSAIOS DE VACINAS DOS EUA

*Apresentação de Daniel Montoya e colaboradores:
Entendendo as percepções dos norte americanos sobre a
pesquisa de vacinas*

Introdução: O Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos lançou uma campanha nacional sobre pesquisa de vacinas anti-HIV. O objetivo é o aumento da compreensão de que uma vacina pode fornecer o método mais eficiente para deter a epidemia e construir um apoio amplo para a pesquisa de vacinas. Até o momen-

to, existem poucos dados sobre o conhecimento e percepções dos cidadãos norteamericanos sobre uma vacina contra o HIV, e o desconhecimento é ainda maior entre as populações mais afetadas pela epidemia.

Métodos: Foi realizado uma enquête pelo telefone entre 3.500 indivíduos da população adulta dos

Estados Unidos. Também foram realizadas 500 entrevistas com afro-americanos, latinos e homens que fazem sexo com homens (HSHs).

Resultados: Aproximadamente a metade dos afro-americanos e percentagens significativas de latinos e da população em geral acham que uma vacina preventiva existe. A maioria da população acha que o HIV/AIDS é um problema de saúde relevante e que a pesquisa de uma vacina é importante. Porém, em 2002, somente uma pequena percentagem da população ouviu alguma coisa sobre a pesquisa de vacinas. Os resultados mostram que a maioria pensa que a vacina pode causar infecção. Cerca de metade dos afro-americanos e dos HSHs não confiam no governo para proteger os voluntários das pesquisas de vacinas. A população apóia a participação nos ensaios e concorda que é importante permanecer informado sobre o desenvolvimento de vacinas anti-HIV.

Conclusão: a enquete quantitativa determinou que, apesar das pessoas apoiarem a pesquisa de vacinas anti-HIV, há percepções erradas sobre a disponibilidade de uma vacina, a segurança dos produtos e alguns outros assuntos sobre a pesquisa.

Apresentação de Susan Buchbinder e colaboradores

Introdução: uma preocupação sobre as pesquisas de vacinas é que a participação nelas possa resultar num aumento do comportamento de risco. Isto apesar do aconselhamento continuado sobre a inclusão de placebo no ensaio e o desconhe-

cimento da eficácia da vacina. Para avaliar se os participantes de um ensaio de vacinas reduzem os comportamentos de risco relatados em outros estudos, foi recrutado um grupo de controle de pessoas que não participam em ensaios (PNPs), comparados com os participantes do estudo de Fase III Vax004 (PF3s). Os PNPs foram recrutados usando as mesmas estratégias e critérios de inclusão e exclusão que os PF3s e dois anos após os PF3s.

Métodos: Foram avaliados os comportamentos de risco dos últimos seis meses em quatro períodos semi-anuais para o subgrupo de HSHs em cinco sítios. A tabela abaixo informa os comportamentos de risco relatados (sexo anal desprotegido (SAD), média de parceiros sexuais (MPS) e a incidência para PF3 e PNP. Houve controle das variáveis de idade, etnia, e sítio, entre outras, em 732 PF3s e 688 PNPs.

	no recrutamento	aos 6 meses	aos 12 meses	aos 18 meses
MPS em PF3	13,6	11	11,5	12,6
MPS em PNP	10,9	9,6	9	8,6
SAD em PF3	57%	53%	53%	54%
SAD em PNP	64%	53%	51%	54%

Resultados: Os PNPs eram mais jovens, menos instruídos e com tendência a não ser brancos em relação aos PF3s. A soroprevalência em PF3 foi de 3,3/100 pessoas/ano e em PNP foi de 2,2/100 pessoas/ano. A diminuição do comportamento de risco foi maior em PNP do que em PF3, com significação estatística.

Conclusão: O comportamento de risco declinou em PF3, mas diminuiu mais em PNP. Crenças sobre a eficácia da vacina e diferenças no tempo de recrutamento dos PNPs e PF3s são possíveis explicações para essa diferença.

Apresentação de M. Ackers e colaboradores: Profilaxia pós-exposição sexual (PPE) e incidência de HIV em participantes de ensaios de vacinas de Fase III

Introdução: Os participantes do ensaio AIDS-VAX de Fase III, sem HIV, puderam usar anti-retrovirais de outras origens para PPE. A frequência da PPE e seu impacto na incidência são desconhecidos.

Métodos: 5.108 HSHs e 309 mulheres em alto risco foram recrutados em 61 sítios da América do Norte e da Europa. Os participantes foram randomizados numa proporção de 2 a 1 entre vacina e placebo. O risco para HIV e os dados de medicação concomitantes, incluindo a PPE, foram coletados em intervalos de seis meses.

Resultados: 108 (2%) dos participantes relataram a PPE; 103 deles eram homens e 70 receberam a vacina.

VACINAS TERAPÊUTICAS

Apresentação de Felipe Garcia e colaboradores: Estudo de Fase I de uma vacina terapêutica usando células dendríticas com vírus autólogos em pacientes com infecção crônica pelo HIV e células CD4 superiores a 400

Objetivos: Avaliar as respostas imunológicas específicas para o HIV depois da vacinação com células dendríticas tratadas em pessoas com HIV em TAR (terapia anti-retroviral) eficaz.

Métodos: Células dendríticas autólogas de pacientes obtidas de veia venosa foram tratadas com HIV-1 inativado por calor, obtidos 18 meses antes da vacinação, durante um período de três meses de interrupção da TAR (Interrupção 1). Os 12 pacientes receberam quatro aplicações subcutâneas em intervalos de seis meses. Depois, a TAR foi suspensa (Interrupção 2) e os pacientes acompanhados por seis meses. Houve um grupo controle de seis pacientes.

Resultados: A vacinação foi bem tolerada com dois episódios de sintomas semelhantes aos da gripe e um crescimento dos nodos linfáticos locais. Não houve diminuição significativa da carga viral média, comparando a carga viral no início com a carga viral estacionária. Porém, houve uma diminuição superior a 0,5 log em quatro dos 12 pacientes. O tempo de rebote viral duplicou entre a primeira suspensão (Interrupção 1) e a segunda suspensão (Interrupção 2). Os pacientes com carga viral 0,5 log menor tiveram resposta linfoproliferativa depois da vacinação comparados com os que não tiveram resposta linfoproliferativa.

Conclusão: Essa vacina foi segura e bem tolerada. Houve um controle parcial de carga viral em 1/3 dos pacientes.

*Apresentação de Christine Katlama e colaboradores:
Ensaio Vacciter (ANRS 094) - Vacinação terapêutica com ALVAC vCP1433 em pessoas com infecção crônica pelo HIV, em uso de TAR*

Objetivo: Avaliar a segurança, a imunogenicidade e a habilidade do ALVAC vCP1433 para controlar a replicação viral em pessoas com HIV.

Métodos: Estudo piloto, aberto de um único braço, que incluiu pessoas com HIV em terapia estável (carga viral inferior a 200 cópias/ml, CD4 superior a 400 células) por pelo menos 12 meses. Os pacientes receberam quatro doses (dia 0, semanas 4, 8 e 12). Na semana 16, a TAR foi interrompida. A terapia era retomada se a carga viral fosse superior a 50 mil cópias nas primeiras oito semanas ou superior a 10 mil, ou se os CD4 caíssem para menos de 250.

Resultados: 48 pacientes com uma mediana de 747 CD4 e carga viral indetectável receberam as quatro injeções. Não houve efeitos adversos importantes. 38/48 pacientes (79%) retomaram a TAR depois de 6,6 semanas em mediana, e 10/48 (21%) não precisaram retomar a TAR depois de 44 semanas de acompanhamento.

Conclusão: Esse estudo mostra que a imunização com essa vacina é segura e pode reforçar a resposta imunitária.

TÓPICO RELACIONADO COM A VACINA DA MERCK A ENTRAR EM PESQUISA ESTE ANO

*Apresentação de T.C. Mast e colaboradores:
Epidemiologia dos anticorpos para adenovírus em alguns sítios de vacinas*

Introdução: Os adenovírus defectivos para replicação de tipo 5 (Ad5) estão em estudo como

candidatos a vetores de vacinas. Os anticorpos neutralizadores (AN) pré-existentes podem diminuir a habilidade de que essas vacinas suscitem as respostas imunitárias desejadas. Este estudo descreveu a prevalência e a epidemiologia de AN anti-Ad5 em alguns sítios do HVTN: África do Sul, Brasil (Rio de Janeiro e São Paulo), Camarões, Malawi e Tailândia.

Métodos: Foram recrutados 682 voluntários com média de idade de 30,6 anos. A prevalência foi superior fora dos Estados Unidos (91% x. 61,2%). Na Tailândia, os títulos de anticorpos foram os maiores.

Conclusão: Os AN anti-Ad5 variaram por local geográfico. Deve ser dada importância à imunidade pré-existente aos vetores das vacinas para o desenho dos futuros ensaios.

RECRUTAMENTO E ADESÃO EM ENSAIOS DE VACINAS NO BRASIL

*Apresentação de Dirceu B. Greco e colaboradores:
Recrutamento e adesão de voluntários de uma coorte aberta de HSHs sem HIV, em Belo Horizonte, em preparação para um ensaio clínico de eficácia (Projeto Horizonte 1994-2003)*

Introdução: O Projeto Horizonte, uma coorte aberta de HSHs sem HIV (18 a 59 anos), tem por objetivo monitorar os voluntários a

cada seis meses para avaliar a incidência do HIV, investigar os fatores de risco e avaliar o aconselhamento na redução destes fatores. Um outro objetivo é avaliar a motivação para participar em um ensaio de vacinas.

Métodos: As técnicas de recrutamento foram: mídia, distribuição de *folders* em bares GLS pela equipe do projeto e por participantes da coorte, além do efeito “bola de neve”. As técnicas de adesão foram: cartões postais de aniversário, convites para os eventos culturais e de prevenção, e cartas e ligações telefônicas para lembrar das datas de visita. Os voluntários foram encorajados a lembrar uns aos outros e retornar nas visitas agendadas (a cada seis meses) e a outras atividades propostas.

Resultados: Desde setembro de 1994 até maio de 2003, foram selecionados 841 pessoas. Dessas, 702 eram voluntários sem HIV (74 eram HIV+ na entrada e 65 não completaram os procedimentos de admissão). O recrutamento ocorreu por “bola de neve” (64%), conhecimento do projeto através de ONGs (10,5%), mídia (9,5%), distribuição de informação em bares (8,5%) e *folders* (7,5%). Dos 290 que foram perdidos pelo acompanhamento, a maioria (63%) voltou até a terceira visita. Ainda com todo o aconselhamento, discussões sobre sexo seguro, distribuição de preservativos, 30 indivíduos soroconverteram (66,6% até a terceira visita). A incidência foi de 1,7%/100 pessoas ano para 36 semanas de acompanhamento e 1,99 para 48 semanas, com uma média de 2,2/100 pessoas ano.

Conclusão: É claro que a participação de voluntários trazendo outros voluntários foi crucial e que outras técnicas de recrutamento devem ser utilizadas. A adesão é um problema em ensaios com pessoas saudáveis e sem ganhos imediatos na sua participação. Por outro lado, a adesão foi muito boa depois da terceira visita, como se uma ligação forte com o projeto fosse ocorrendo com a participação nas várias atividades oferecidas (discussões de sexo seguro, encontros culturais, discussão dos vários aspectos do HIV, oficinas de vacinas). Os resultados da adesão devem ser avaliados seriamente quando vier o momento de iniciar um ensaio de eficácia com uma vacina.

Apresentação de P.F. Barroso e colaboradores (Projeto Praça Onze): Recrutamento de uma coorte heterossexual de alto risco para ensaios clínicos de eficácia no Rio de Janeiro

Introdução: A identificação e a retenção de heterossexual de alto risco, HIV negativo, são necessárias para a realização de ensaios clínicos de eficácia de vacinas. O objetivo deste estudo é descrever uma coorte heterossexual de alto risco de homens e mulheres numa unidade de ensaios clínicos de vacinas no Rio de Janeiro.

Métodos: O objetivo principal deste estudo foi o de estabelecer uma coorte de 200 mulheres e 200 homens heterossexuais de alto risco, tanto no Rio de Janeiro como em São

Paulo. Alguns objetivos secundários foram descrever as características do risco dos voluntários e determinar a motivação para participar em um ensaio de vacinas.

Resultados: Foram apresentados dados iniciais de 147 voluntários (66 homens e 81 mulheres) recrutados no Rio de Janeiro. A mediana de idade foi de 31 anos para homens e 32 anos para mulheres; 69 pessoas tinham menos do que oito anos de educação; 21 (14%) relataram uma infecção sexualmente transmissível no último ano; 38 (58%) homens e 23 (29%) mulheres relataram dois ou mais parceiros nos últimos seis meses. O uso consistente de preservativo foi relatado somente por quatro pessoas (29%) que relataram sexo com um parceiro sabidamente HIV positivo, por 10 (14%) dos que relataram relações com um parceiro sabidamente HIV negativo, e por 22 (25%) dos que relataram relações com parceiros de sorologia desconhecida. Sete (4,8%) tinham um VDRL (exame para sífilis) positivo. Quando perguntados sobre a motivação para participar em um ensaio de vacinas contra o HIV, 87 (59%) disseram que participariam num ensaio que incluísse um braço com placebo. Cento e oito (74%) afirmaram que participariam num ensaio de vacinas preventivas e 86 (60%) participariam num ensaio de vacinas preventivas parcialmente eficazes

Conclusão: Foi identificada uma coorte heterossexual de alto risco de homens e mulheres motivada para participar num ensaio de vacinas.



FALTA DE MACACOS ATRASA PESQUISAS

Um excesso de demanda dos laboratórios por macacos rhesus, usados em pesquisas médicas, está atrasando os trabalhos em instituições americanas relacionados ao tratamento e à pesquisa de vacinas para pessoas afetadas pelo HIV. O rhesus é a espécie mais procurada pelos laboratórios pela sua similaridade com o material genético humano. O fator rh do sangue tem esse nome em homenagem a esse tipo de símio.

As pesquisas relacionadas ao bioterrorismo aumentaram a demanda de espécimes em mais de 30% e inflacionaram os preços. Hoje, cada animal chega a custar US\$ 10 mil (cerca de R\$ 30 mil).

Ruth Ruprecht, da Faculdade de Medicina de Harvard, afirma que teve que atrasar sua pesquisa de uma vacina contra o vírus da AIDS, já em estágio avançado, pela falta dos macacos. Serão necessários 86 macacos rhesus, encomendados por US\$ 400 mil (cerca de R\$ 1,2 milhão), para que a pesquisadora finalize os trabalhos deste ano, mas não há previsão de entrega.

NOVA VACINA APRESENTA RESULTADOS PROMISSORES

Segundo resultados apresentados por investigadores norte-americanos durante o encontro anual das "Pediatric Academic Societies", realizado em Seattle (EUA), de 3 a 6 de maio, uma vacina para o HIV baseada no vírus adeno-associado recombinante (VAAr) tem provocado uma resposta imunitária (anticorpos e células T) contínua e vigorosa em primatas não-humanos. Esses resultados apóiam estudos anteriores nos quais a vacina VAAr provocou respostas imunitárias como as observadas em macacos infectados com o vírus patogênico da imunodeficiência símia (VIS).

De acordo com Philip Johnson, médico do Columbus Children's Hospital em Ohio (EUA), essa vacina é diferente de outras abordagens em desenvolvimento clínico e pré-clínico. Com uma dose única, obtiveram-se respostas imunitárias distintas e mensuráveis. Nenhum outro tipo de vacina em desenvolvimento teve esses resultados com uma única dose.

Durante o período de seis meses em que o estudo foi realizado, 24 macacos receberam uma única injeção intramuscular da vacina, em doses variáveis. O número de anticorpos, dependentes da dose, contra o produto transgênico (porção Gag do HIV-1) aumentou lentamente e manteve-se ao longo do estudo. As diferenças de concentração entre os grupos que receberam as doses mais elevadas tornaram-se insignificantes após duas semanas, e aos seis meses mais de 70% dos ma-

cacos apresentavam resposta persistente aos péptidos *gag*, determinada por Elispot (*enzyme-linked immunospot*).

Johnson considera promissores os resultados do estudo. Segundo ele, a Iniciativa Internacional para uma Vacina contra a AIDS realizou uma revisão e selecionou a abordagem como uma das que deve iniciar os ensaios clínicos em humanos este ano. Em outubro, foram iniciados os ensaios de Fase I.

Para Karen Slobod, do St. Jude Children's Research Hospital, em Memphis (EUA), o desenvolvimento de outro vetor de apresentação do HIV é interessante, mas pode não ser a solução para os desafios de criar uma vacina. Ela acredita que a persistência do vetor de apresentação, detectado 20 semanas após a injeção, é outro motivo de preocupação, levantando questões quanto ao seu potencial uso a longo prazo e à possibilidade de indução de tolerância ao longo do tempo.

ALVAC PODE SER EFICIENTE EM CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES INFECTADAS

No primeiro ensaio neonatal da vacina para o HIV, a Alvac (Aventis Pasteur; Lyon, França) apresentou resultados seguros e pareceu provocar uma resposta imunogênica, de acordo com um relatório apresentado na 10ª Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas (realizada em Boston em fevereiro de 2003). A observação de respostas imunes após

apenas duas doses da vacina gerou especulações de que a Alvac, ou outra vacina, possa provar ser útil na prevenção da transmissão vertical do HIV-1 através da amamentação.

A vacina Alvac-HIV vCP205 é um Canarypox recombinante que expressa o *gag* p55, a proteína p15, a região de ancoragem gp41 do HIV-1 LAI, e o gp120 do HIV-1 MN. A vacina candidata mostrou ser segura e imunogênica em adultos.

A Dr^a. McFarland, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Colorado, em Denver (EUA), explicou que o ensaio randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase I/II, foi realizado em sete locais clínicos diferentes à volta da participação dos EUA nos Ensaio Clínicos Pediátricos da AIDS, Grupo 326. “Foram inscritas 28 crianças, e cinco desistiram antes da conclusão do seu tratamento, nos levando a trabalhar com os dados de 23 crianças,” explicou McFarland. Todas as mães eram HIV positivas e a maioria delas fazia terapia anti-retroviral combinada.

As crianças foram divididas em três grupos e receberam uma dose alta ou baixa da vacina ou do placebo nas 72 horas após o nascimento e novamente nas 4^a, 8^a e 12^a semanas. Segundo ela, a vacina foi extremamente segura e produziu poucos efeitos adversos. Houve um total de 104 doses e não ocorreram efeitos adversos de grau 3 ou 4 associados à vacina. Apenas uma criança teve febre moderada de grau 2, mas se recuperou rapidamente.

Como o estudo foi pequeno, é preciso dar prosseguimento às pesquisas para se confirmar os resultados, mas, numa primeira análise, a vacina parece ser imunogênica. Tanto as respostas proliferativas como as

dos linfócitos T-citotóxicos foram detectadas entre 30% a 40% das crianças que receberam a vacina. Várias crianças tinham IgA detectável na saliva, sugerindo uma resposta imune. As crianças foram acompanhadas durante 104 semanas.

Uma descoberta importante foi que, na maioria das crianças que eventualmente tiveram uma resposta imune, isso ocorreu na 6^a semana de idade, após duas doses da vacina. Isso sugere que é possível induzir uma resposta precoce e que as vacinas podem potencialmente ser usadas para intervir contra a transmissão através do leite materno.



VACINA EUROPÉIA CONTRA A AIDS SERÁ TESTADA EM HUMANOS

Vinte e quatro voluntários – 12 em Lausanne, na Suíça, e 12 em Londres, no Reino Unido – estão testando, desde 4 de agosto, uma vacina contra a AIDS fabricada pelo consórcio europeu EuroVac e financiada pela União Européia. A vacina, a Nyvac-C, é produzida pela Aventis Pasteur. De acordo com o coordenador do estudo, o professor Marc Girard, trata-se de uma vacina dirigida contra o subtipo C do vírus, o mais frequente no mundo e o mais expansionista.

O consórcio reúne cientistas e médicos da Alemanha, Espanha, França, Holanda, Itália, Reino Unido, Suécia e Suíça, que trabalham juntos há mais de cinco anos e desenvolveram várias vacinas. A Nyvac-C será a primeira a ser testada no homem.

A chamada Fase I do estudo servirá para avaliar a segurança da vacina e a sua capacidade de gerar uma reação imunológica. Os voluntários, de ambos os sexos e de idades entre 18 e 55 anos, devem ser soronegativos e não apresentar riscos de contrair a infecção.

Segundo o professor Giuseppe Pantaleo, do Centro Hospitalar Universitário de Vaud, em Lausanne, o projeto é seguro, uma vez que não se injeta o vírus da AIDS “vivo”, mas só partes dele sintetizadas em laboratório. Cerca de 3.200 pessoas já participaram de estudos semelhantes em todo o mundo. A primeira análise do teste será feita no final de 2004.



GEL ANTI-HIV SERÁ TESTADO EM MULHERES NA AUSTRÁLIA

Um gel que protege do vírus da AIDS, 100% eficaz em cobaias, será agora testado em humanos. A Starpharma, fabricante do gel, conseguiu do governo americano autorização

para testar o VivaGel em mulheres. A experiência, que está sendo feita na Austrália, durará três meses.

O diretor executivo da empresa, John Raff, informou que esse gel contém proteínas que impedem o HIV de entrar em contato com as células saudáveis e infectá-las. Raff explicou que o produto, introduzido na vagina antes de uma relação sexual, pode representar um avanço decisivo na prevenção da AIDS, principalmente nos países pobres. "Há cerca de 42 milhões de pessoas afetadas pelo HIV no mundo, e esse número deverá duplicar em dez anos", lembrou Raff.

A companhia farmacêutica afirma que, se os preservativos constituem uma excelente barreira contra o HIV, o gel permitirá às mulheres se protegerem independentemente da aceitação ou não de seus parceiros em usar a camisinha. Caso o teste seja bem-sucedido, a previsão é que o produto chegue ao mercado em quatro anos.



GRUPO TESTARÁ SPRAY CONTRA A AIDS

Um grupo de cientistas anunciou que dentro de dois anos começará a testar em seres humanos uma vacina contra a AIDS aplicada com um spray nasal, que, pelas mucosas, estimulará o sistema imunológico. O anúncio

foi feito no dia 21 de agosto, na Sicília, pelo professor Jorma Hinkula, do Instituto de Doenças Infecciosas de Karolinska de Estocolmo, durante um seminário médico.

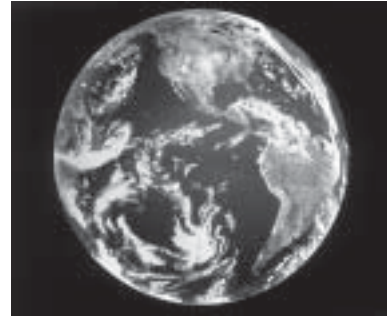
O pesquisador explicou que a vacina baseia-se na utilização de proteínas já existentes na camada que envolve o HIV, assim como do receptor CCR5 das células T do sistema imunológico, nas quais o vírus da AIDS se estabelece. O experimento conta com a participação de dois imunologistas italianos, Lucia Lopalco e Mario Clerici, do Hospital San Raffaele de Milão. Segundo eles, o objetivo é aplicar nas mucosas nasais um tipo de anticorpo que proteja do HIV.

Os testes realizados até agora pelos pesquisadores italianos permitiram o desenvolvimento de anticorpos nos ratos. Em 2004, os exames devem começar a ser realizados com macacos e, dentro de dois anos, com pessoas.

Hinkula afirmou que uma vacina similar foi empregada com êxito em chimpanzés nos Estados Unidos, em 1997, e depois no Canadá. A escolha do spray nasal baseia-se na elevada capacidade das fossas nasais para absorver o medicamento, que se propaga com rapidez por todo o organismo. Outro elemento favorável é a redução de custos desse método em comparação a uma campanha de vacinação convencional.

Nos Estados Unidos, um estudo revelou que suplementos antioxidantes, como as vitaminas C e E, melhoraram os índices de colesterol em pessoas com AIDS, mas também provocam efeitos negativos. Pesquisadores da Case Western Reserve University observaram um pequeno grupo de dez pacientes e concluíram que, embora os suplementos diários de antioxidantes reduzam o nível de "mau colesterol" (LDL), também au-

mentam a resistência à insulina, resultando em aumento significativo da glicose no sangue.



LÍDERES DO COMBATE À AIDS PEDEM CRIAÇÃO DE REDE MUNDIAL PARA OBTENÇÃO DE VACINA

Em um artigo publicado em junho de 2003, alguns dos mais renomados ativistas da luta contra a AIDS e cientistas da área defenderam a criação de uma rede mundial de pesquisa para acelerar urgentemente a obtenção de uma vacina eficaz contra a epidemia. Eles sugeriram a abertura de centros de desenvolvimento de vacinas, cada um destinado a pesquisar uma abordagem diferente para se chegar a um medicamento capaz de prevenir a infecção pelo HIV.

Os cientistas dizem que isso poderia acelerar muito a avaliação das vacinas candidatas já existentes e o surgimento urgente de novas substâncias com potencial para enfrentar o HIV. Eles recomendaram que, com a criação da rede, se padronize também o sistema de avaliação de vacinas candidatas na fase anterior aos testes em pessoas. Os testes clínicos, por sua vez, devem ser realizados, em

sua maioria, nos países em desenvolvimento, que mais se beneficiariam de uma vacina contra AIDS.

O artigo, publicado na revista *Science*, é assinado por mais de 20 dos mais importantes cientistas da área e chefes de agências de saúde pública, entre eles o diretor do programa de AIDS da ONU-Unaid, Peter Piot, a diretora do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, Julie Gerberding, e pioneiros da pesquisa de uma vacina para AIDS como Anthony Fauci, atual diretor do Instituto de Doenças Infecciosas e Alergias dos Estados Unidos, e Donald Francis, da empresa Vaxgen, além de representantes da Fundação Bill e Melinda Gates.

ENSAIO CONJUNTO DE AVENTIS E MERCK

A Aventis e a Merck anunciaram em setembro que iniciaram os ensaios em seres humanos para testar a segurança e as respostas imunitárias geradas pela utilização de uma combinação de duas candidatas à vacina anti-HIV-1 de um modo complementar. O estudo de Fase I examinará uma combinação primário-mais-reforço que em ensaios pré-clínicos tiveram uma resposta imunitária maior contra o HIV-1 do que cada vacina por separado. A Fase I representa o estágio inicial de teste em seres humanos para uma vacina potencial.

A combinação primário-mais-reforço usa o MRKAd5 da Merck (adenovírus tipo 5 (Ad5)) em primeiro lugar, seguido da candidata à vacina ALVAC da Aventis Pasteur. Neste ano, na Conferência Keystone so-

bre Vacinas contra o HIV, foram apresentados dados de um estudo em macacos mostrando que a combinação estimulou níveis de resposta celular imunitária contra o HIV-1 superiores aos observados quando usado o MRKAd5 isoladamente. O estudo de Fase I determinará se uma resposta imunitária sinérgica similar pode ser obtida em humanos. O ensaio inclui 17 sítios dos Estados Unidos.

Os voluntários que participam do estudo receberam a MRKAd5 da Merck em ensaios clínicos anteriores. Nesse estudo, eles receberão um reforço da ALVAC da Aventis Pasteur. Depois de receber o reforço, será extraído sangue para determinar o nível de resposta imunitária celular gerada pelas candidatas. Para mais informações, visite [ou](#) .

VACINA ALEMÃ

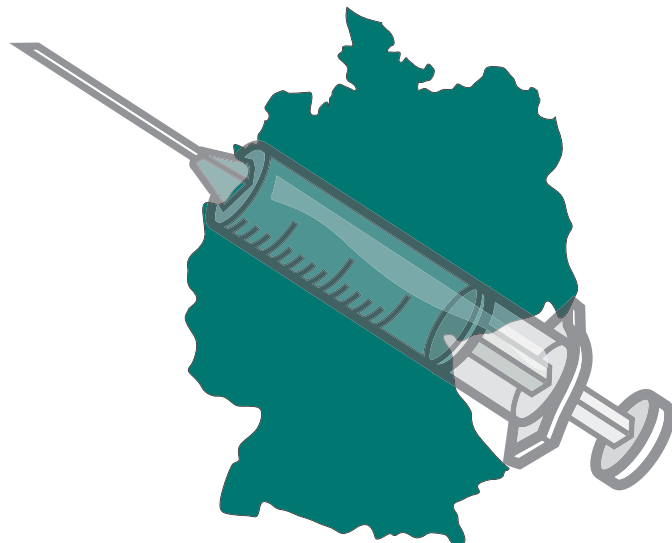
A Iniciativa Internacional para uma Vacina contra a AIDS - IAVI informou, em outubro de 2003, que voluntários das cidades alemãs de Hamburgo e Bonn testarão em breve uma vacina contra o HIV. Especi-

alistas da IAVI esperam obter este ano autorização para a realização dos testes, que nunca foram feitos na Alemanha.

O diretor do Instituto Robert Koch, Reinhard Kurth, explicou que o soro da vacina que será testada na Alemanha é composto por um vírus da varíola com genes do HIV implantados. O primeiro teste de uma vacina contra a AIDS realizado no mundo, que teve a participação de aproximadamente 5 mil pessoas, acabou recentemente - sem sucesso - na Tailândia.

Atualmente, em todo o mundo são testados 12 soros diferentes da vacina, a maioria subtipos de HIV muito presentes em países em desenvolvimento, explicou o diretor da IAVI na Europa, o holandês Frans van der Boom. "Ninguém pode dizer se teremos uma vacina em dez ou em 15 anos", disse Van der Boom. A IAVI coordena pesquisas em todo o mundo para criar uma vacina contra o vírus da AIDS.

Uma vacina de administração oral desenvolvida pelo laboratório suíço Berna Biotech será testada em três países do leste africano. Empresas suecas desenvolverão estudos similares.



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 freqüentemente "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.

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

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

HLA: é a designação genética para o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) humano. Tem um papel importante na imunidade celular. Mediante 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.

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

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

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

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

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

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

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

Imunôgeno: uma substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

Imunogenicidade: a extensão da resposta imunitária estimulada por um imunôgeno 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 freqüente 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 freqüente 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 A/G. 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 freqüentemente 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 consultada na íntegra, em inglês: www.niaid.nih.gov/factsheets/glossary.htm

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

ÍNDICE

Editorial

Primeira Leitura

<i>Para Entender as Vacinas</i>	2
---------------------------------------	---

Especial

<i>Uma história de luta contada em dez edições</i>	3
--	---

Encontros

<i>A pesquisa em debate na IV Jornada Brasileira de vacinas para HIV.</i>	5
<i>Reunião da iniciativa conjunta para a vacina de AIDS da OMS-UNAIDS</i>	6

Entrevistas (IV Jornada Nacional de Vacinas)

<i>Por uma questão de ética</i>	7
<i>Unidade de vacinas do PN-DST-AIDS</i>	8
<i>Em pauta, a vacina terapêutica anti-HIV</i>	10

Notícias

<i>África inicia testes de vacinas</i>	11
<i>PN-DST/AIDS funde os comitês de pesquisa e de vacinas</i>	12
<i>Ensaio Clínico da VAXGEN aponta descobertas sociais e comportamentais</i>	13
<i>Vacina contra a AIDS não passa em testes clínicos</i>	15
<i>Merck Inicia ensaio de vacina preventiva</i>	16
<i>Estudo carioca revela a disposição para participar de ensaios</i>	17

Artigos

<i>Descobrimo a importância das vacinas</i>	18
<i>A utilização de contraceptivos hormonais é fator nos ensaios da vacina anti-HIV</i>	19
<i>O desafio de participar do Comitê de Vacinas e Pesquisa</i>	21
<i>A importância do gênero para as vacinas anti-HIV</i>	22
<i>Os múltiplos sentidos das vacinas para a AIDS</i>	25
<i>Ética em pesquisa: as novas diretrizes do CIOMS e as pressões para modificações da declaração de Helsínque</i>	26

Conferência

<i>As novidades da Conferência AIDS Vaccine 2003</i>	31
--	----

<i>Breves notícias</i>	35
------------------------------	----

<i>Glossário</i>	39
------------------------	----

Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS Dezembro de 2003

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

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

Coordenador do projeto

Cláudio T. S. Pereira

Editor

Jorge A. Beloqui

Jornalista

Jacinto Corrêa

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. Tesoureira: Silvana C. de Meneses

Tesoureiro suplente: Luiz Donizeti Rocha

Secretário: Edson Arata. Secretária suplente: Sílvia Aparecida D. Almeida.

Arte

Carlos José 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, GTP+, RNP/PoA 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

