

BOLETIM

# VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 9

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



Confira  
nosso encarte  
Glossário de Vacinas  
Anti-HIV

## EVENTO

IV Jornada de Vacinas  
Página 22

## NOTÍCIAS

Entendendo os resultados  
do ensaio da vacina AIDSVAX  
Páginas 2 a 6

## MUNDO

X Conferência de Retrovírus:  
vacinas terapêuticas  
Páginas 27 e 28

## BRASIL

Utilização de vacina de baixa  
eficácia: a opinião das ONGs/AIDS  
Páginas 7 a 9

# ÍNDICE

---

## *Editorial*

---

- Entendendo os resultados do ensaio da vacina AIDSVAX ..... 2*  
*Utilização de vacina de baixa eficácia: a opinião das ONGs/AIDS .... 7*

## *Primeira Leitura*

---

- Para Entender as Vacinas ..... 10*

## *Encontros*

---

- A necessidade de compreender a demanda ..... 11*  
*Ensaio Clínico de vacina da Merck pode iniciar este ano ..... 15*  
*As conexões entre justiça social e vacinas contra AIDS ..... 16*  
*Vacina contra HPV apresenta resultados positivos ..... 17*

## *Simpósio*

---

- Simpósio na França discute a produção de vacinas anti-HIV ..... 18*

## *Artigos*

---

- Resultados da VAXGEN causam controvérsias nos EUA ..... 20*  
*IV Jornada de Vacinas Anti-HIV para ONGs ..... 22*  
*Disponibilidade para participação em ensaios de Fase III ..... 23*  
*CRT DST/AIDS-SP convida a comunidade para teste  
de vacina anti-HIV..... 24*  
*Consentir em ser parceiro ..... 26*  
*Vacinas terapêuticas na X conferência de retrovírus ..... 27*  
*Vacina experimental contra HIV será testada em humanos ..... 28*  
*Vacina para herpes genital: diferente em homens e mulheres ..... 29*  
*David Gold: ajudando a construir a história do combate à AIDS ..... 30*
-

# AIDSVAX: RESULTADOS E CONTROVÉRSIAS

Nesta altura do ano, o leitor certamente já está sabendo que o ensaio de Fase III da vacina AIDSVAX B/B da Vaxgen, realizado no Canadá, EUA, Holanda e Puerto Rico não demonstrou eficácia, ou melhor, não mostrou eficácia superior ao 30%. Porém, os resultados sobre este ensaio foram divulgados junto com análises a posteriori em subgrupos muito pequenos, onde pretende-se que haveria alguma eficácia. Isto provocou reações iradas de algumas ONGs dos EUA, como AVAC, TAG e Project Inform, e outras não tão iradas como a IAVI, rejeitando qualquer pretensão de eficácia, mesmo em subgrupos. E não sem razão: estudos a posteriori, isto é uma vez conhecidos os resultados, são sempre suspeitos metodologicamente.

O Boletim de vacinas estima que ficou demonstrado que não há eficácia para esta vacina, e que não é correto insistir em análises a posteriori para ainda continuar com os ensaios clínicos com este produto. De qualquer modo, não estão encerrados os ensaios com esta vacina: neste ano serão divulgados os resultados do ensaio de Fase III da vacina AIDSVAX B/E da Vaxgen da Tailândia, em 2500 voluntários UDIs. Há dois artigos sobre este assunto que esperamos esclareçam a questão e que mostrem o que foi aprendido com este estudo, embora as conseqüências definitivas estão sendo estudada.

Leia sobre a IV Jornada de Vacinas anti-HIV que será realizada em São Paulo No dia 15 de Junho de 2003.

Neste número informamos sobre um ensaio de vacina para Herpes Símplex que não demonstrou eficácia, mas sim alguns indícios e somente em mulheres. Serão realizados mais estudos na população feminina. Se for comprovada a eficácia em mulheres isto mostraria a necessidade de desenvolver mais estudos em mulheres para vacinas de transmissão sexual, entre elas a de HIV.

Uma vacina que mostrou altíssima eficácia é a de Vírus do Papiloma Humano. Teria a vantagem de preveni-lo e como conseqüência, a possibilidade de câncer anal ou genital.

Informamos ainda sobre o ensaio de vacina terapêutica ALVAC + Lipo6T junto com interleucina 2 realizado na França em pessoas com HIV, e divulgado na XIII Conferência de Retrovírus.

A opinião de membros das ONGs do Brasil sobre uma vacina de baixa eficácia é motivo de uma pesquisa e artigo neste Boletim.

Boa leitura!

# ENTENDENDO OS RESULTADOS DO ENSAIO DA VACINA AIDSVAX

Traduzido e adaptado de documento da AVAC/AIDS Vaccine Advocacy Coalition, de 11/3/2003.  
Este texto ajudará você a entender o que se sabe sobre a vacina experimental conhecida como AIDSVAX.

## O que se sabe sobre os resultados do ensaio da AIDSVAX?

A vacina não ofereceu proteção para a infecção pelo HIV no conjunto da população do estudo. A companhia que fabrica a AIDSVAX apresentou dados interessantes sobre os subgrupos e esses deveriam ser analisados abertamente e em profundidade. É muito cedo para extrair conclusões sobre os efeitos da AIDSVAX em algum subgrupo. O ensaio norte-americano de AIDSVAX demonstrou que é possível recrutar e manter milhares de indivíduos em ensaios de vacinas contra a AIDS, uma vez que, aparentemente, os voluntários do ensaio não se expuseram a um maior risco de infecção pelo HIV. Os resultados deixaram claro a importância de serem recrutados participantes de origens diversas, incluindo pessoas de cor, mulheres e jovens.

## Qual é o argumento principal dos produtores da AIDSVAX?

A vacina AIDSVAX não preveniu a infecção pelo HIV na população do estudo (ver “quais foram os voluntários do ensaio?”). Porém, a VaxGen, fabricante da vacina, apresentou uma análise dos dados nos subgrupos, nos quais, segundo a própria companhia, observa-se “uma redução estatisticamente significativa da infecção pelo HIV em certos grupos vacinados”, incluindo menores taxas de infecção nas “minorias de origem hispânica”. A companhia divulgou que essa tendência nos subgrupos era particularmente marcante nos vo-

luntários negros. Além disso, a VaxGen apresentou dados que mostram taxas menores de infecção entre os asiáticos/habitantes de ilhas do Pacífico e indivíduos cujas raças foram incluídas na categoria “outras” (Notas: Foi usado o termo “negro” no lugar de “afro-americano” com a finalidade de incluir as pessoas de origem africana que participaram do ensaio e que não são dos Estados Unidos. O termo “outras” foi usado no estudo para indicar aqueles que não se definiram a si mesmos como asiáticos/habitantes de ilhas do Pacífico, negros, hispânicos ou brancos).

## O que é preciso investigar?

Se os dados sobre os subgrupos justificam a realização de ensaios adicionais ou se são simplesmente produto do acaso.

*Embora os dados divulgados pela VaxGen sobre negros, asiáticos/habitantes das ilhas do Pacífico e outros sejam interessantes e requeiram análises adicionais, não devemos extrair nenhuma conclusão antes de fazer mais estudos*

## Por que a polêmica?

Os resultados sobre a AIDSVAX criaram uma polêmica devido ao fato de as informações sobre os grupos de negros, asiáticos/habitantes de ilhas do Pacífico e “outras” estarem baseadas num pequeno número de

participantes e de o ensaio não ter sido desenhado para determinar a eficácia da vacina nesses grupos. Vários observadores, incluindo a AVAC, manifestaram sua preocupação pela realização de afirmações excessivamente otimistas sobre a vacina na ausência de uma análise em profundidade dos dados.

Muitos cientistas de primeira linha, incluindo Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos, exigiram cautela na hora de tirar conclusões. “Os estatísticos profissionais advertem que devemos ser muito cuidadosos na hora de analisar os subgrupos quando a medição de resultado primário de um estudo não mostrar efeito (ou, nesse caso, falta de eficácia)”, disse Fauci. “Portanto, não se pode dizer em absoluto que a vacina é eficaz em negros sem realizar uma cuidadosa análise estatística dos dados”.

É habitual recalculiar os níveis de confiabilidade estatística quando os pesquisadores realizam análises de múltiplos subgrupos. Fauci comentou que “nesse contexto, a maior parte dos estatísticos afirma que as penalizações que devem ser aplicadas nesse tipo de análise de subconjuntos fazem com que os resultados no subgrupo de negros não seja estatisticamente significativo”. Os esforços atuais de prevenção poderiam ser prejudicados se o público fosse levado a pensar que foi desenvolvida uma vacina contra a AIDS eficaz antes que isso tenha sido comprovado. O ensaio com a AIDSVAX não foi

desenhado para determinar a eficácia em subgrupos. Além disso, os dados da VaxGen sobre as minorias étnicas estavam baseados num número muito pequeno de voluntários que representam essas comunidades. Nada disso prova que a vacina não seja eficaz num subgrupo. Mas significa que é necessário examinar os dados mais cuidadosamente antes de tirarmos conclusões sobre os resultados apresentados.

### Qual a posição da AVAC?

A AVAC crê que este é o momento de uma revisão aberta e mais profunda de todos os dados do estudo e de realizar pesquisas adicionais se houver justificativa para tal. Todos desejam que os resultados sobre a AIDSVAX sejam pesquisados completamente. Se, de fato, a vacina realmente proporciona proteção frente à infecção pelo HIV às pessoas de origem africana, asiática/habitante das ilhas do Pacífico, de raça mista ou de outras origens, isso significaria uma notícia extraordinária e um avanço extremamente importante na luta contra a AIDS. Mas até a confirmação da proteção, é fundamental ser cauteloso ao interpretar os resultados preliminares parciais que temos. Os ativistas de vacinas contra a AIDS, incluindo a AVAC, exigiram que a VaxGen cedesse seus dados a um grupo de especialistas independentes da companhia, com a finalidade de que as descobertas sobre os subgrupos pudessem ser submetidas a uma revisão externa, até que a companhia apresentasse mais dados sobre o ensaio no Simpósio Anual Keystone sobre Vacinas contra o HIV, uma conferência científica realizada no início de abril.

Até a realização de uma análise completa, não obstante, o único que pode ser dito com segurança sobre a

AIDSVAX é que ela não funcionou num ensaio clínico realizado entre 5.417 pessoas, na maior parte homens que fazem sexo com homens (HSHs). Deles, um terço recebeu placebo (uma substância inativa), e os outros dois terços receberam AIDSVAX. Em cada grupo, uma porcentagem ligeiramente superior a 5,5% foram infectados ao longo dos três anos do ensaio, o que indica que a vacina não ofereceu vantagem alguma na hora de proteger os participantes no ensaio como um todo frente ao HIV.

Thomas Edison realizou milhares de experiências antes de inventar a lâmpada. O desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS talvez seja um desafio científico muito maior. A pesquisa sobre a vacina contra a AIDS é um esforço de longo prazo e esse ensaio foi um passo importante dentro desse esforço.

### O que é a AIDSVAX?

A AIDSVAX B/B usada nesse ensaio é uma vacina desenvolvida com proteínas modificadas geneticamente similares à gp120, uma proteína do envelope do HIV. Como a AIDSVAX não é produzida com um vírus real, não pode causar a infecção pelo HIV. A vacina usada no ensaio norte-americano que acaba de terminar está baseada em duas cepas do HIV, subtipo B, predominante na América do Norte, Europa, Austrália e Porto Rico. Para desenvolver a vacina, os cientistas combinaram a gp120 artificial com o Alum, um composto químico usado em muitas vacinas como **adjuvante** para reforçar a sua eficácia. Essa vacina, aplicada como injeção intramuscular no braço, induz à produção de anticorpos contra a porção gp120 do HIV. A esperança era que esses anticorpos prevenissem a infecção pelo HIV.

### Como foi testada a AIDSVAX?

A AIDSVAX foi testada em Fase III. Os participantes foram recrutados em comunidades de alto risco de infecção pelo HIV, os quais receberam aconselhamento sobre a redução do risco ao longo do estudo. Eles receberam uma injeção da vacina ou do placebo nos meses 0, 1, 6, 12, 18, 24 e 30, até um total de sete inoculações nos três anos do ensaio. Os resultados estão baseados na resposta em pessoas que receberam pelo menos três inoculações, seja de vacina ou de placebo. Desses participantes do ensaio, 1.679 receberam placebo e 3.330 receberam a vacina. Os cientistas realizaram um acompanhamento dos dois grupos ao longo de três anos para ver se as infecções por HIV eram menores no grupo vacinado (em porcentagem sobre o total imunizado) do que no grupo que recebeu o placebo.

### Quais foram os voluntários do ensaio ?

A maior parte das pessoas que participaram do ensaio foi de HSHs, embora também tenha sido recrutado um número limitado de mulheres com risco elevado de infecção pelo HIV. Dos 5.403 participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, 5.095 foram homens e 308, mulheres. A composição racial (auto-identificada) da coorte foi: 4.480 brancos, 367 hispânicos, 349 negros, 77 asiáticos/habitantes de ilhas do Pacífico e 121 na categoria "outras". Apesar de a maioria dos voluntários do ensaio proceder dos Estados Unidos, também foram recrutadas pessoas no Canadá, Porto Rico e Holanda.

### Qual era o objetivo principal do ensaio?

O principal objetivo, conhecido como “objetivo primário”, era comprovar se a vacina realmente oferecia proteção ao testa-lap num grande grupo de pessoas com risco de infecção pelo HIV.

### O ensaio tinha outros objetivos?

Sim. Uma análise “secundária” visava averiguar se a AIDSVAX diminuía a replicação do vírus. Se assim fosse, isso poderia indicar que a vacina era capaz de modular a infecção (reduzir a velocidade de progressão da doença) naquelas pessoas vacinadas que se infectassem. Ainda está sendo realizado o acompanhamento dos voluntários do ensaio e os resultados desse objetivo secundário não estão disponíveis. Outro objetivo importante do ensaio era determinar a segurança da vacina. O ensaio também estudou os comportamentos de risco dos participantes com a finalidade de determinar se a participação num ensaio sobre uma vacina contra a AIDS impulsionava os voluntários a se expor a maiores riscos de infecção pelo HIV.

### O ensaio estava desenhado para medir a eficácia da AIDSVAX nas comunidades de cor?

Não. É habitual realizar análises de “subgrupos” ao revisar os dados gerais dos ensaios clínicos, mas o ensaio da AIDSVAX não teve o recrutamento nem a dimensão adequada para poder determinar se a vacina era eficaz em algum subgrupo do total da população do ensaio. Em geral, não se dá muita credibilidade às análises dos subgrupos se não for alcançado o objetivo do ensaio.

### A AIDSVAX funcionou?

Não no conjunto da população do estudo. Entre os 5.009 participantes do ensaio que receberam pelo menos três doses, seja de vacina ou de placebo, 5,8% dos 1.679 voluntários que receberam placebo foram infectados, frente a 5,7% que também infectaram-se dos 3.330 que receberam a vacina. Em essência, a vacina não mostrou nenhum efeito protetor frente à infecção pelo HIV.

ram análises adicionais, não devemos extrair nenhuma conclusão antes de fazer mais estudos.

Uma vez que o ensaio não foi planejado para determinar a eficácia entre negros-asiáticos/habitantes de ilhas do Pacífico e outros ou qualquer subgrupo, não podemos estar seguros de que esses números sejam um reflexo dos efeitos protetores da vacina. Os ensaios clínicos sobre as vacinas são “aleatórios”, de modo que os estatísticos possam

Tabela de Resultados do Ensaio de VaxGen

	Placebo	Vacina	Eficácia informada
Coorte Ponderada	Infecções/total	Infecções/total	(Intervalo de confiança de 95,12%)
Todos os voluntários	98/1679 (5,8%)	191/3330 (5,7%)	3,8% (-22,9 a 24,7%)
Branco/Hispânicos	81/1508 (5,4%)	179/3003 (6,0%)	-9,7% (-42,8 a 15,7%)
Negros	17/171 (9,9%)	12/327 (3,7%)	66,8% (30,2 a 84,2%)
Negros-asiáticos/Ilhas do Pacífico-Outros	9/111 (8,1%)	4/203 (2,0%)	78,3% (29,0 a 93,3%)
Asiáticos/Ilhas do Pacífico	2/20 (10,0%)	2/53 (3,8%)	68,0% (-129,4 a 95,5%)
Outros	6/40 (15,0%)	6/71 (8,5%)	46,2% (-67,8 a 92,8%)

Dados facilitados por VaxGen

### A companhia combinou subgrupos na sua análise?

Sim. A VaxGen agrupou os dados de três grupos raciais (negros, asiáticos/habitantes das ilhas do Pacífico e os definidos como “outros”). De acordo com a companhia, os dados sugeriram uma taxa de eficácia de 66,8% entre esse grupo conjunto. Uma das críticas à análise realizada publicamente pela VaxGen é que juntar “negros, asiáticos/habitantes das Ilhas do Pacífico e outros” não tem significado biológico. É especialmente importante ser cauteloso ao combinar grupos para obter resultados sobre eficácia. Por isso, embora os dados divulgados pela VaxGen sobre negros, asiáticos/habitantes das ilhas do Pacífico e outros sejam interessantes e requei-

determinar quando as diferenças nas taxas de infecção entre as populações são devidas à vacina ou a qualquer outra variável. Mas esse processo de “aleatoriedade” não foi realizado entre os subgrupos, porque o ensaio da AIDSVAX não foi desenhado para comprovar a eficácia em subgrupos. O processo de aleatoriedade é um procedimento pelo qual um número suficientemente grande de participantes no ensaio é dividido em dois (ou mais) grupos (por exemplo, os grupos de placebo e de vacina) em forma aleatória. Desse modo, eles possuem características similares.

Há um grande número de explicações possíveis sobre os números da eficácia nos subgrupos desse ensaio da AIDSVAX. Por exemplo,

poderiam existir diferenças de comportamento, geográficas, de sexo ou de outro tipo entre os grupos de placebo e de vacina que explicassem as diferentes taxas de infecção entre os grupos do estudo e que talvez não persistam num estudo de maior porte. Não saberemos ao certo até a realização de análises adicionais dos dados.

### **Existem outras evidências sobre a proteção em subgrupos?**

Ainda não sabemos. Quando os resultados foram anunciados, em fins de fevereiro de 2003, a VaxGen disse que “a proteção parece ter relação com a observação de um maior nível de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina” em alguns grupos. Essas observações estão baseadas numa pequena amostra preliminar dos dados e antes de emitir alguma conclusão é preciso realizar uma análise aberta e em profundidade.

### **A vacina foi segura?**

Os resultados iniciais indicam que foi segura. O efeito secundário mais comum foi dor no local da injeção e dor de cabeça. Os que receberam a vacina foram só ligeiramente mais propensos do que os que receberam placebo a sentir alguma dor ou apresentar inchaço e sensibilidade no local da injeção. São necessárias análises adicionais dos dados para tirar uma conclusão final sobre segurança.

### **Os participantes no ensaio sobre a vacina aumentaram seu comportamento de risco?**

Os resultados preliminares indicam que não foi o caso, mas devemos esperar ainda ouvir os resultados completos do estudo da AIDS-VAX sobre os comportamentos dos

participantes. Segundo os dados que os próprios participantes forneceram, ao longo do estudo não aumentaram os comportamentos de risco, tais como sexo anal sem proteção e praticar sexo com parceiros com HIV. Isso pode dever-se em parte ao fato de ter havido durante o ensaio aconselhamento entre os participantes sobre condutas sexuais mais seguras. Se ficar confirmado que os participantes não se colocaram num risco maior para o HIV, seriam boas notícias para os voluntários e para os futuros ensaios sobre vacinas de HIV, porque indicaria que se os participantes do ensaio receberem um aconselhamento apropriado, a maioria não adotará condutas que suponham maior risco de infecção pelo HIV.

### **Apesar de os resultados do estudo não serem conclusivos, será aprovada a comercialização da AIDS-VAX pela FDA?**

É pouco provável que a FDA (Agência da Alimentação e Medicamentos dos Estados Unidos) autorize a comercialização da AIDS-VAX com base nos dados desse ensaio, porque não foi desenhado para determinar a eficácia em subgrupos.

### **A companhia planeja desenvolver uma vacina similar para a África Sub-Saariana?**

Sim. A VaxGen tem uma subvenção dos Institutos Nacionais de Saúde para desenvolver uma versão da vacina baseada numa cepa do vírus prevalente na África Sub-Saariana. Porém, o trabalho está ainda em fase de elaboração. A vacina proposta, baseada nessa cepa diferente, não foi testada ainda em pessoas.

### **Há outros ensaios em humanos em curso tão grandes sobre a AIDS-VAX?**

Sim. A VaxGen está testando na atualidade uma versão diferente da AIDS-VAX entre aproximadamente 2.500 usuários de drogas injetáveis na Tailândia. A vacina AIDS-VAX do ensaio norte-americano está modelada sobre duas cepas norte-americanas. A vacina no ensaio tailandês da AIDS-VAX está baseada em duas cepas prevalentes no sudeste da Ásia. Os resultados do ensaio tailandês serão divulgados ao longo deste ano e talvez ajudem a uma melhor interpretação dos dados do ensaio completado recentemente.

O Ministério da Saúde da Tailândia, em colaboração com o Instituto de Pesquisa do Exército dos Estados Unidos Walter Reed (WRAIR), está planejando iniciar um ensaio no país este ano. O ensaio recrutará 16 mil participantes para testar a proteção frente à infecção pelo HIV usando duas vacinas diferentes em combinação. São elas a versão da AIDS-VAX desenhada para a Tailândia e um produto chamado ALVAC, produzido pela companhia francesa Aventis Pasteur.

### **Que outra lição podemos tirar do ensaio da AIDS-VAX?**

Aprendemos lições muito importantes sobre a logística na condução de ensaios de eficácia de vacinas contra a AIDS. O ensaio da AIDS-VAX, o primeiro realizado desse tipo, mostrou que é possível recrutar, fazer aconselhamento, imunizar e acompanhar de perto a milhares de participantes durante mais de 30 meses. Essa não é uma tarefa trivial. De fato, o ensaio teve uma taxa de abandono de somente 5%, o que foi um grande resultado. O ensaio sublinhou também a necessidade de prestar mais atenção para o recrutamen-

to de membros de minorias e também de mulheres, que tiveram uma representação menor do que a adequada na coorte do ensaio. Se houvesse maior número de negros e asiáticos/habitantes de ilhas do Pacífico, poderíamos ter obtido uma resposta mais clara e não estaríamos nos perguntando se a diferença apreciada nas taxas de infecção são devidas ao acaso. Em alguns casos, recrutar uma coorte para o ensaio mais diversificada significará maior esforço e maior gasto, mas vale a pena.

### Esse ensaio clínico foi um “fracasso”?

Não. Talvez a vacina tenha fracassado no objetivo de proteger as pessoas, mas o ensaio cumpriu a sua missão: dar uma resposta à importante pergunta de se essa vacina funcionaria ou não. Nesse caso, a vacina testada não funcionou no conjunto do grupo de estudo. Outras vacinas, porém, podem funcionar. E desenvolver uma vacina contra a AIDS pode perfeitamente requerer uma série de múltiplos ensaios em humanos de grande escala em vários países durante vários anos. Esses ensaios precisam ser desenhados de modo que, independentemente das conclusões dos estudos, pelo menos proporcionem resultados claros e ensinem mais alguma coisa sobre imunização que possa nos levar a desenvolver melhores vacinas.

### Há mais trabalho e esperança pela frente?

Para descobrir uma vacina contra a AIDS e torná-la acessível globalmente, necessitamos agir agora e estar prontos para um longo ca-

minho. É necessário trabalhar mais para produzir vacinas melhores contra a AIDS e para preparar um acesso global a essas vacinas quando estiverem prontas. Um dos modos mais seguros de facilitar o caminho ao acesso global à vacina da AIDS é distribuir tratamentos contra a AIDS para as pessoas que vivem com HIV em todo o mundo e, evidentemente, os pesquisadores devem continuar buscando uma cura que possa ajudar os 40 milhões de pessoas que têm HIV/AIDS.

### Existem outras vacinas em pesquisa?

Para tentar produzir uma resposta imunológica no corpo humano, a vacina AIDSVAX conta com uma cópia da cápsula protéica do HIV. Outras vacinas em desenvolvimento na atualidade usam uma variedade de tecnologias diferentes. Nas vacinas de ADN são injetadas no corpo cópias sintéticas de genes do HIV, o que conduz à produção de **antígenos**. A partir deles deve ser produzida uma intensa resposta imunitária. Em vacinas de vetores virais e bacterianas, coloca-se cópias dos genes do HIV em bactérias ou vírus enfraquecidos que são inócuas para os humanos. Essas bacté-

rias ou vírus transportam os genes sintéticos do HIV para dentro do corpo visando a induzir uma resposta imunitária.

Um exemplo de vacina de vetor viral é a ALVAC, que será combinada com a AIDSVAX no ensaio de eficácia na Tailândia (a ser iniciado em fins de 2003). Há ainda vacinas de **peptídeos, pseudovírus**, combinações de vacinas com “adjuvantes” diferentes que podem potencializar as respostas imunológicas. Além disso, está retomando importância a pesquisa de vacinas contra a AIDS que induzem à produção de anticorpos.

### Como obter mais informação sobre o assunto e/ou agir?

Você pode obter mais informação (em inglês) sobre a AIDSVAX em:

- Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos ([www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov));
- Iniciativa Internacional por uma Vacina para a AIDS ([www.iavi.org](http://www.iavi.org));
- ONUSIDA ([www.unaids.org](http://www.unaids.org));
- Instituto Negro de AIDS ([www.blakids.org](http://www.blakids.org));
- AVAC ([www.avac.org](http://www.avac.org)).

É possível também fazer parte de um Comitê Assessor Comunitário (CACs), defendendo nas organizações das quais você participa que seja incluída uma linha de trabalho de vacina da AIDS, a fim de, no futuro, participar de um ensaio de vacinas. ■

Para mais informação sobre ativismo em vacinas de AIDS, escreva para [avac@avac.org](mailto:avac@avac.org) [www.avac.org](http://www.avac.org).

#### Sobre a AVAC

A Coalizão de Ativistas por uma Vacina para a AIDS (AVAC) tem como objetivo acelerar o desenvolvimento ético e o fornecimento mundial de vacinas para a AIDS. A AVAC não aceita financiamento governamental ou da indústria farmacêutica.

**Antígeno:** qualquer substância que estimula o sistema imunitário a produzir uma resposta imunológica. Os antígenos são substâncias como bactérias ou vírus invasores.

**Peptídeo:** um composto pequeno de dois ou mais aminoácidos. As proteínas são compostas de muitos peptídeos.

**Pseudovírus:** uma partícula similar a um vírus, mas que não contém sua informação genética e que não pode se replicar. Em algumas doenças virais, os pseudovírus podem interferir na infecção que produz o vírus infeccioso.

# UTILIZAÇÃO DE VACINA DE BAIXA EFICÁCIA: A OPINIÃO DAS ONGS/AIDS

Por Jorge Beloqui, membro do Grupo de Incentivo à Vida-GIV, Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS-ABIA e Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS-RNP+.

Uma pesquisa realizada entre outubro e novembro de 2002 avaliou a expectativa de ativistas de ONGs/AIDS brasileiras sobre a utilização de uma vacina de baixa eficácia. O questionário, com 30 perguntas, foi enviado a representantes de ONGs de todo o País e respondido por 108 pessoas, moradoras, principalmente, de São Paulo e do Rio Grande do Sul.

O objetivo foi promover, a partir de um convite da UNAIDS para apresentar perspectivas comunitárias sobre vacinas anti-HIV de primeira geração, um debate sobre o assunto com antecedência, a fim de se obter respostas coletivas perante os possíveis resultados do primeiro teste de Fase III de uma vacina para o HIV – divulgado em fevereiro deste ano – e os dados que a VaxGen vai divulgar, ainda em 2003, sobre um ensaio na Tailândia. A vacina em questão foi administrada em quatro doses, uma a cada dois meses.

## O questionário

As perguntas do questionário (ver box) foram divididas por temas. As iniciais são sobre o relaxamento em outras práticas de prevenção que uma vacina pode causar e o resultado final em termos de eficácia. Em seguida, foi considerada a vacinação restrita a diversos subgrupos ou para a população em geral e as possibilidades de discriminação no caso de ter grupos alvo “seletos”.

A partir daí, foi feita uma comparação da aplicação numa determinada população, baseada nos resultados da avaliação em uma outra população (por exemplo, comparar homens que fazem sexo com homens - HSHs com usuários de drogas injetáveis - UDIs). O problema do subtipo relacionado à vacina e o subtipo circulante na população foi o item abordado logo adiante, como também o aconselhamento.

A possibilidade de completar o ciclo de doses da vacina é avaliado por faixas na pergunta 11, o acesso privado (em farmácias) na pergunta 12 e o acesso e a transferência de tecnologia nas perguntas 13 e 14. Havia espaço para comentários.

## A população

O questionário foi distribuído em algumas ONGs e enviado para outros grupos de pessoas por e-mail. Apesar de ser anônimo, vários vieram assinados e os que responderam por e-mail identificaram-se.

Todos os entrevistados – 36 % de mulheres, 59% de homens, 38% heterossexuais, 5% bissexuais e 43 % homossexuais – eram ligados a ONGs.

## As respostas

### Relaxamento

- 78% dos entrevistados acreditam que haveria um relaxamento das práticas de sexo seguro; 50% acham que esse relaxamento seria

grande, a ponto de anular o efeito da vacina (50% sim, 30% não) - pergunta 1.

### Acesso gratuito

- Na segunda pergunta, 66% responderam que a vacina deveria ser colocada à disposição gratuitamente. O resultado contrasta com as respostas das perguntas 1 e 2, pois mesmo acreditando na possibilidade de ocorrer um relaxamento, a grande maioria acha que deveria haver acesso gratuito, apontando para o estabelecimento de uma concepção definitiva de acesso universal

- As respostas das perguntas 13 e 14 apontam que o Ministério da Saúde deveria ter acesso a preços diferenciados (85% sim, 4% não) e transferência de tecnologia para produzir localmente a vacina (93% sim, 3% não).

### Acesso para quem

- Na opinião dos entrevistados, a vacina deveria estar à disposição da população em geral (para 48,5%, contra 9,% que responderam negativamente, havendo uma parte que não deu opinião por causa do vínculo com a pergunta anterior).

- As respostas favoráveis à vacinação dos grupos vulneráveis oscilaram entre 44,6 % e 48,5%, ao passo que os que optaram por não declarar foi equivalente. Há uma grande correlação entre todos os grupos

apresentados. Alguns entrevistados acrescentariam aos grupos adolescentes e caminhoneiros (pergunta 3).

### Discriminação

- 59,4% não acreditam que as pessoas que tomarem a vacina possam ser discriminadas por pertencerem a um “grupo de risco”. Já 30,7% acham que essa possibilidade existe (pergunta 4).

- 48,5% acham que se o governo pusesse a vacina à disposição de algum grupo específico, esse seria discriminado por “ser um grupo de risco para AIDS”, e 38,6% acreditam que não (pergunta 5).

### Vacinar vários grupos

- Nas perguntas 6, 7 e 8 foi abordada a possibilidade de se utilizar a vacina, testada em HSHs, em outras populações (adolescentes, mulheres e UDIs) na expectativa de se conseguir algum benefício. Os resultados apontam que 46,5% das pessoas concordam em passar a vacinar diretamente adolescentes, contra 40,6%; 60,4% acham que se deve vacinar diretamente mulheres, contra 23,8%; e 51,5% acreditam que essa tática deva ser usada em UDIs, contra 27,7%.

- Na segunda parte, foi pesquisado se os entrevistados acham que a vacina deveria ser utilizada em outros grupos somente depois de testada a sua segurança em cada grupo específico. As respostas positivas foram de 56,4% contra 21,8% para adolescentes; 40,6% contra 33,7% para mulheres; e 37,6% contra 34,7% para UDIs.

- 79,2% acreditam que adolescentes só devem ser vacinados depois de testadas a segurança e a eficácia para esse grupo, contra a negativa de 5,9% dos entrevistados. Já 68,3% concordam com a utilização da vacina em mulheres nessas mesmas condições, contra 13,9%; e

68,3% acham que a vacina, nessas condições, deve ser usada em UDIs, contra a negativa de 16,8%.

- Os dados demonstram que a maioria dos entrevistados concorda que a vacina seja utilizada diretamente por mulheres e UDIs, mas as respostas dividiram-se no caso dos adolescentes. A testagem de segurança em mulheres e UDIs dividiu ao meio as opiniões, mas mostrou-se necessária em adolescentes. A testagem de segurança e eficácia em todos os grupos é a opção favorita e há grande correlação nas opiniões sobre a utilização da vacina em mulheres e UDIs.

### Subtipo

- 64,4% acham útil usar essa vacina na população brasileira e 16,8% não concordam com a sua aplicação. Para 81,2%, é preciso elaborar uma vacina a partir do subtipo circulante no Brasil e 4% não vêem essa necessidade (pergunta 9).

### Aconselhamento

- De acordo com 94,1% dos entrevistados, é necessário haver um aconselhamento sobre a vacina. Ninguém manifestou-se em contrário nesse item (pergunta 10).

- Sobre a completa adesão às quatro doses de vacinação, as respostas indicam que, na faixa de 80 a 100 pessoas, a adesão seria de 13,9%; de 50 a 80 pessoas, 28,7% completariam as doses; na faixa de 30 a 50, o índice seria de 22,8%; de 10 a 30, 9%; e num grupo de menos de 10 pessoas, a adesão seria de 2%. 16,8% dos entrevistados não responderam a essa questão (pergunta 11).

Obs.: 76,4% responderam a esse item. Calculando a média pelo extremo superior da faixa respectiva, temos 67% e pelo extremo inferior de 43%, para uma média de 55%. As

respostas podem parecer otimistas, mas as opiniões foram dadas por pessoas com experiência em adesão à medicação, e, portanto, devem ser analisadas de forma bem realista.

### Disponibilidade em farmácias

- 52,5% acham que a vacina não deveria estar disponível em farmácias e 37,6% acreditam que essa opção deve ser utilizada (pergunta 12).

### Conclusão

1. Os resultados dessa pesquisa expressam a opinião de alguns membros de ONGs de todo o Brasil.
2. Há opiniões potencialmente opostas: é útil, MAS pode produzir relaxamento. Logo vacinaremos ou não?
3. Não há precedência entre os grupos específicos a serem vacinados, caso haja efetivamente uma vacinação. O perigo da discriminação desse tipo de estratégia existe.
4. A necessidade de acesso gratuito, de preços diferenciados e de transferência de tecnologia são quase unânimes, assim como o aconselhamento na hora da vacinação.
5. Há uma expectativa otimista sobre a adesão ao esquema de vacinação. À luz dos resultados reais, essas opiniões certamente devem ser reavaliadas. O questionário serviu também para deslanchar uma discussão sobre vacinas nas ONGs.

### Agradecimento

Essa enquête não teria sido realizada sem a colaboração de Sandra Perin (GAPA/RS), de Roberto Domingues (GAPA/MG) e de Nádia P. Dini (SEADE). Agradecemos, também, a colaboração dos membros de ONGs que preencheram e enviaram os questionários. ■

### Questionário sobre vacinas anti-HIV de primeira geração

Estamos pedindo que você expresse sua opinião sobre vacinas preventivas anti-HIV de primeira geração através deste questionário. No final do questionário, tem espaço para seus comentários. Através de sua opinião e da de outras pessoas, pensamos poder obter uma primeira idéia de como receberiam esse produto as pessoas ligadas às ONGs.

Pensamos que o preenchimento deste questionário não deve consumir muito tempo. Sua resposta é anônima. Se você quiser, podemos notificar sobre o resultado final. Muito obrigado.

#### Você é do sexo

feminino  masculino

#### Você é

heterossexual  
 bissexual  
 homossexual

1. Suponha que foi produzida uma vacina preventiva para o HIV e que ela mostrou ser segura. Sua eficácia comprovada está entre 30% e 35%. A eficácia foi testada somente em homens que fazem sexo com homens (HSHs) adultos. Suponha que ela precise de quatro doses injetáveis dadas a cada dois meses. Então:

a) você acha que se essa vacina fosse administrada para toda a população poderia haver um relaxamento das práticas de sexo seguro?  
 Sim  Não  Não sabe

b) se você respondeu **sim** à pergunta anterior, você acha que haveria:  
 Grande relaxamento  
 Pequeno relaxamento  
 Não sabe

c) você acha que os que recebessem a vacina teriam um relaxamento de práticas de sexo seguro que anularia o efeito protetor da vacina?  
 Sim  Não  Não sabe

2. Visto as considerações anteriores, valeria a pena colocar essa vacina à disposição gratuita?  
 Sim  Não  Não sabe

3. Se você respondeu **sim** à pergunta anterior, a vacina deveria estar à disposição de:

a) a população em geral  
 Sim  Não  Não sabe

b) alguns grupos vulneráveis:

HSHs

Sim  Não  Não sabe

Usuários de drogas injetáveis (UDIs)

Sim  Não  Não sabe

Trabalhadoras comerciais do sexo feminino

Sim  Não  Não sabe

Trabalhadores comerciais do sexo masculino

Sim  Não  Não sabe

Trabalhadores de saúde

Sim  Não  Não sabe

Outros: (especificar)

4. Você acha que as pessoas que fossem tomar a vacina poderiam ser discriminadas porque pertencem a um "grupo de risco"?  
 Sim  Não  Não sabe

5. Você acha que se o governo pusesse a vacina à disposição de algum grupo específico esse grupo seria discriminado por "ser um grupo de risco para AIDS"?  
 Sim  Não  Não sabe

6. Seria bom poder vacinar os adolescentes que estão iniciando sua vida sexual, mas essa vacina só foi testada em adultos. Você acha que mesmo assim ela poderia ser administrada aos adolescentes?  
 Sim  Não  Não sabe

Somente depois de testar a segurança em adolescentes?

Sim  Não  Não sabe

Somente depois de testar a segurança e a eficácia em adolescentes?

Sim  Não  Não sabe

7. Seria bom poder vacinar mulheres de alguns grupos vulneráveis, mas essa vacina só foi testada em HSHs adultos. Você acha que mesmo assim ela poderia ser administrada às mulheres?

Sim  Não  Não sabe

Somente depois de testar a segurança em mulheres?

Sim  Não  Não sabe

Somente depois de testar a segurança e a eficácia em mulheres?

Sim  Não  Não sabe

8. Seria bom poder vacinar os UDIs, mas essa vacina só foi testada em HSHs.

Você acha que mesmo assim ela poderia ser administrada aos UDIs?

Sim  Não  Não sabe

Somente depois de testar a segurança em UDIs?

Sim  Não  Não sabe

Somente depois de testar a segurança e a eficácia em UDIs?

Sim  Não  Não sabe

9. A vacina foi elaborada a partir de um subtipo (variedade) B do HIV-1 muito semelhante com o que mais circula no Brasil, mas há também outros subtipos circulando no País. Então:

Você acha útil usar essa vacina na população brasileira?

Sim  Não  Não sabe

Você acha que precisa elaborar uma vacina a partir do subtipo circulante no Brasil?

Sim  Não  Não sabe

10. Você acha que a administração da vacina deve ser precedida por um aconselhamento sobre seus efeitos e sobre prevenção?

Sim  Não  Não sabe

11. De uma população de 100 pessoas, quantas você acha que completariam as quatro doses da vacina?

80 a 100  
 50 a 80  
 30 a 50  
 10 a 30  
 menos de 10

12. Você acha que a vacina deveria estar disponível na farmácia para compra pelos interessados com receita médica?

Sim  Não  Não sabe

13. Você acha que o Ministério da Saúde deveria adquirir a vacina a preço mais baixo que o preço para os países desenvolvidos?

Sim  Não  Não sabe

14. Você acha que o Ministério da Saúde deveria receber a tecnologia necessária para produzir essa vacina no Brasil?

Sim  Não  Não sabe

# PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

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

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

## Como se testa uma vacina?

Antes do teste em seres humanos, deve ser testada em tecidos humanos e em pequenos e grandes animais. Se os resultados forem promissores, se existir uma avaliação favorável em relação à eficácia e segurança em seres humanos, passa-se às fases clínicas. Estas são as Fases I, II e III. As vacinas preventivas são testadas em pessoas que não entraram em contato com o HIV.

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

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

**Fase III:** é a análise mais completa de segurança e eficácia para a prevenção da infecção pelo HIV. Envolve um número maior de voluntários em um grande estudo que inclui várias instituições de saúde, muitas vezes de países diferentes.

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

## Como calcular a eficácia

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

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

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

## 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. ■

# A NECESSIDADE DE COMPREENDER A DEMANDA

Por Emily Bass, escritora sênior do Boletim da IAVI (International AIDS Vaccine Initiative). Extraído do Boletim da IAVI, Vol.6, N.5, out-nov 2002 (versão original em [www.iavi.org](http://www.iavi.org)).

Devido à escala da epidemia de AIDS e às limitações das tecnologias de prevenção existentes, a demanda para uma vacina contra a AIDS pode parecer um dado evidente. Afinal, quem não gostaria de ser vacinado contra a AIDS? Da mesma forma, devido aos desafios científicos imediatos que necessitam ser superados, os planos para a produção de uma vacina contra a AIDS em grande escala podem parecer uma preocupação prematura.

Mas um coro de vozes, incluindo veteranos de campanhas de outras vacinas, bem como defensores da vacina contra a AIDS, avisam que nem a ciência nem a pesquisa de fornecimento-e-demanda podem ser deixadas à deriva, como uma mera preocupação secundária. “Digo aos cientistas da ciência básica que encontrar uma vacina contra a AIDS é fácil, quando comparado com a sua distribuição”, afirma José Esparza, chefe do Programa Conjunto da Vacina OMS-UNAIDS.

“Existe a crença que, se você produzir uma vacina, as pessoas simplesmente virão tomá-la”, afirma Mark Miller, que conduz estudos internacionais de epidemiologia e populações nos Institutos Nacionais de Saúde do Centro Internacional Fogarty, em Bethesda. “Sabemos que esse não é o caso”. Miller rastreou e seguiu a lenta absorção das vacinas contra hepatite B (HB) e influenza tipo B (HiB *Haemophilus influenzae*), ambas aprovadas nos últimos 25 anos. Em lugar disso, como afirma Miller, os interessados na vacina devem plane-

jar com antecedência e coletar informações sobre uma vasta gama de tópicos que pertencem ao amplo cenário da necessidade e demanda.

## *Demanda e necessidade*

Esses termos familiares possuem significados específicos dentro do léxico da saúde pública: **demanda** refere-se ao número de doses que um país pode fornecer utilizando a infraestrutura existente e o número de pessoas que estão dispostas a serem imunizadas; **necessidade** refere-se ao número máximo de pessoas que

*Encontrar uma vacina contra a AIDS é fácil, quando comparado com a sua distribuição. José Esparza (OMS-UNAIDS)*

poderia ser beneficiado pela vacina, com base na carga da doença e o tamanho das populações de risco.

Especialistas que buscam compreender a necessidade e a demanda perguntam questões simples como, por exemplo, qual a quantidade de vacina que o mundo necessita atualmente, quanto pode ser produzido e quantas pessoas estão dispostas a se oferecer para receber a imunização. Enquanto essas questões são comuns a todas as vacinas, outras serão enfrentadas pela primeira vez pelo campo da vacina contra a AIDS. Qual será a demanda para uma vacina que oferece proteção parcial (cenário típico de uma vacina contra a AIDS de primeira geração)? Como podem vaci-

nas voltadas para uma doença altamente estigmatizada serem fornecidas de forma segura e rápida para adultos, que não são o principal alvo dos programas de imunização existentes?

Se a intenção mundial é evitar atrasos no fornecimento, essas questões precisam ser abordadas muito antes de uma vacina ser licenciada para produção. “Somente agora começamos a tocar nesses assuntos superficialmente”, afirma Jane Rowley, economista de saúde e conselheira da IAVI.

A qualquer momento podemos ter uma idéia do que está em jogo. Espera-se que a VaxGen forneça os resultados do primeiro dos dois ensaios de Fase III da sua vacina contra a AIDS, no primeiro semestre do ano. Se os resultados forem favoráveis, o mundo pode ter a primeira vacina contra a AIDS parcialmente eficaz – e muitas decisões sobre licenciamento e distribuição — nas mãos.

Se a demanda ultrapassar o fornecimento, o mundo vai precisar de diretrizes rápidas e confiáveis sobre onde a vacina causará maior impacto e como ela pode ser rapidamente distribuída para as diferentes populações. Algumas propriedades da vacina, tais como dosagem e rota de imunização, são conhecidas para a candidata da VaxGen, facilitando a sua utilização em países, comunidades e indivíduos sobre estimativas de demanda antecipada. Mas a maioria das avaliações e estimativas atuais é sobre produtos que ainda não existem, e sobre cujas propriedades ainda existem incertezas.

Demanda refere-se ao número de doses que um país pode fornecer utilizando a infraestrutura existente e o número de pessoas que estão dispostas a serem imunizadas. Necessidade refere-se ao número máximo de pessoas que poderia ser beneficiado pela vacina, com base na carga da doença e o tamanho das populações de risco.

Uma pesquisa sobre o fornecimento e distribuição da vacina no século passado ressalta a urgente necessidade de planejamento precoce. A vacina da febre amarela, disponível desde 1937, é utilizada em menos de um terço dos países onde a doença é endêmica. A vacina da hepatite B foi licenciada em 1981, mas alcança menos da metade das crianças em programas de rotina mundiais.

**Diversos fatores contribuem para esse atraso. Um estudo conduzido por Mark Miller descobriu que o custo, a infra-estrutura de fornecimento e distribuição, e a carga da doença foram os principais indicadores no processo de definição de inclusão ou não da HB e da HiB nos programas de imunização infanto-juvenil.**

Tais estudos e as dificuldades enfrentadas pelos provedores globais da vacina da UNICEF para a Aliança Global de Vacinas e Imunização revelam nitidamente o problema: sem planejamento e ação, a necessidade da vacina superará sobremaneira sua demanda.

### Números de abertura

Existem muitas formas de se avaliar a demanda. Pesquisando esse amplo e variado campo, José Esparza chega na parábola do homem cego e o elefante, no qual cada homem descreve um animal totalmente diferente dependendo de seu posicionamento com relação ao animal. “Os que trabalham com imunologia dirão que o principal determinante da utilização da vacina contra a AIDS é a eficácia. Os que administram a política dirão que é o seu custo”, afirma.

Estudos atuais apresentam uma variedade de perspectivas sobre o elefante. Em 2000, o grupo de Esparza, junto com a IAVI, co-patrocinaram quatro consultas regionais (na África, América Latina, Europa Oriental e Ásia) que reuniram representantes do governo, ONGs e instituições de pesquisa para discutir sobre a demanda do setor público por vacinas contra a AIDS de diferentes níveis de eficácia.

Após receberem informações resumidas sobre a natureza das vacinas parcialmente eficazes, os participantes utilizaram dados epidemiológicos e sobre saúde pública de um país como base para avaliar a necessidade e a demanda regionais para duas vacinas: uma de eficácia baixa a moderada (30-50%) e outra altamente eficaz (80-90%).

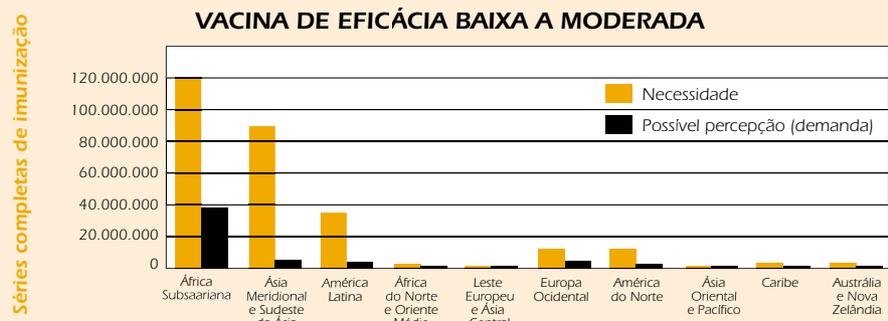
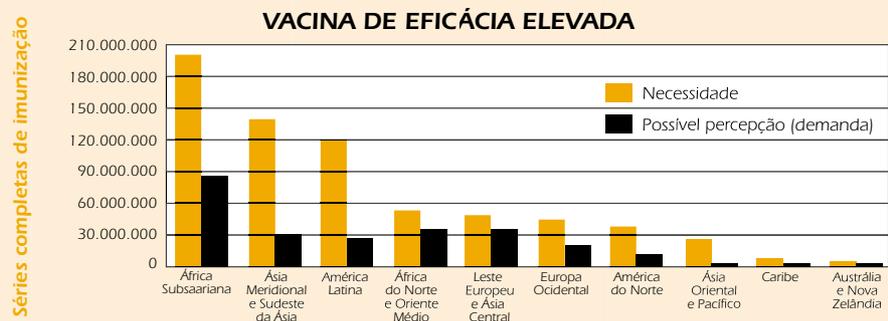
A necessidade e a demanda são estimadas usando diferentes tipos de dados. Os modelos de necessidade são baseados em dados sobre condições epidêmicas, incidência e pre-

valência, em conjunto com hipóteses sobre quanto tempo vai durar a proteção da vacina.

As estimativas de demanda são fundadas no consumo real da vacina, bem como em dados sobre acessibilidade (o número de pessoas que poderiam ser vacinadas através da utilização de serviços existentes) e aceitabilidade (a disposição de indivíduos, ministérios da saúde e outras entidades de comprar e utilizar vacinas com um conjunto específico de propriedades).

Por último, as consultas encontraram lacunas impressionantes entre necessidade e demanda (ver figura abaixo). Os grupos chegaram a uma necessidade global estimada de 260 milhões de séries de imunização para uma vacina de eficácia baixa a moderada, mas uma demanda de somente 49 milhões. Para uma vacina de eficácia elevada, a necessidade foi estimada em 690 milhões de séries, contra uma demanda de 260 milhões.

**CONSULTAS REGIONAIS IAVI-OMS-UNAIDS**  
Estimativas de necessidade e demanda para vacinas de baixa e alta eficiência



Fonte: OMS-UNAIDS, Necessidade Global e Atual Capacidade de Fornecimento para Futuras Vacinas HIV, 2002 (XIV Conferência Internacional de AIDS, Abs. #WeOrD1 297)

Enquanto esses números colocam em total destaque a lacuna entre necessidade e demanda, os veteranos no assunto dizem que essas discussões, que não são baseadas em trabalhos recentes de modelagem, provavelmente subestimaram os números reais. Esparza concorda, enfatizando que as discussões foram “mais qualitativas que quantitativas”. Um exemplo evidente veio da Rússia e Europa Oriental, onde a incidência de AIDS aumentou em 1.300% entre 1996 e 2001 e, mesmo assim, os participantes da região afirmaram que uma vacina de baixa eficácia pode vir a não ser utilizada de modo algum. A preocupação expressa pelas autoridades do setor da saúde foi que uma vacina de baixa eficácia poderia causar mais estragos que benefícios, por criar uma percepção errônea sobre segurança nas pessoas vacinadas.

Até o momento, um número reduzido de estudos verificou se a alteração de comportamento poderia ou não neutralizar (ou aprimorar) o efeito positivo de uma vacina. Em um artigo recente da Escola de Saúde Pública de Harvard, utilizando dados de uma coorte tailandesa de usuários de drogas injetáveis (UDIs), modelaram o impacto em longo prazo (40 anos) de vacinas com eficácia de 30%, 75% ou 90%, administradas a 50% da coorte.

As descobertas: na ausência de mudança de comportamento, as vacinas reduziram a prevalência. Com relação à vacina de eficácia elevada, um aumento de 50% no comportamento de risco teve somente um efeito mínimo na prevalência em longo prazo. Verificando com mais atenção, descobriram que, mesmo que 50% dos vacinados com vacinas de baixa eficácia aumentassem o comportamento de risco, a prevalência não aumentaria durante 40 anos.

Obviamente, é improvável que o mundo inicie grandes campanhas de vacinação que tenham somente efeitos insignificantes com relação à prevalência em longo prazo. Para maximizar o efeito de vacinas de baixa eficácia, Esparza afirma que os países deveriam se preparar para conjugar campanhas de imunização com serviços sólidos de prevenção e assistência. Isso significa que, pelo menos em curto prazo, as vacinas não deveriam ser vistas como medidas potenciais de redução de custos.

Os países e os indivíduos envolvidos com a vacina também terão que considerar estratégias de imunização que podem parecer contra-intuitivas num primeiro momento.

*Se a demanda ultrapassar o fornecimento, o mundo vai precisar de diretrizes rápidas e confiáveis sobre onde a vacina causará maior impacto e como ela pode ser rapidamente distribuída para as diferentes populações.*

Roy Anderson e colegas do Imperial College (Londres) criaram modelos que sugerem que trabalhar com indivíduos de alto risco não é sempre a melhor opção para vacinas de baixa eficácia. Em uma “epidemia recente”, uma estratégia sobre um alvo específico pode conter a disseminação do HIV. Em uma “epidemia desenvolvida”, entretanto, muitas pessoas de grupos de alto risco já estarão infectadas quando um programa de vacinação chegar até elas. Nesse caso, uma estratégia de imunização universal seria mais eficaz.

### *O que a indústria precisa*

Estimativas de necessidade e demanda também são cruciais para a tomada de decisões do setor priva-

do, por exemplo, sobre a progressão de produtos que estão no laboratório para ensaios clínicos e depois para o mercado. Em um primeiro momento, os planejadores de ensaios baseiam-se em modelos que auxiliam a definir o limite mínimo de eficácia que um ensaio deve detectar. Então, quando os produtos seguem para os ensaios, começam a surgir questões sobre demanda. Quantos países, dos que precisam da vacina, conseguirão fornecê-la e quantas doses vão precisar? E, talvez a questão mais importante, existe capacidade e tecnologia de produção suficiente para atingir a demanda global?

Construir capacidade industrial para a produção da vacina normalmente requer um período de execução de quatro a cinco anos, centenas de milhões de dólares e uma avaliação regulatória muito abrangente e rigorosa. Para tornar o cenário mais complicado, as decisões sobre a construção de fábricas de produção devem ser feitas antes de se conhecer os resultados de ensaios de Fase III (como a VaxGen fez), se houver a intenção de se evitar atrasos significantes entre o licenciamento do produto e a disponibilidade em grande escala. A VaxGen projetou suas novas instalações de produção (em Seul, na Coreia do Sul, e em São Francisco, nos EUA) para terem várias utilidades, apropriadas para produzir uma série de proteínas humanas terapêuticas.

Nada disso é novidade para os gigantes da indústria farmacêutica, como Merck e GlaxoSmithKline. “A indústria sempre faz muito trabalho de marketing de projeção e demanda, para seus próprios propósitos, mas essa informação é normalmente considerada para o contexto comercial e não de uso público”, afirma Saul Walker, coordenador da Política Europeia da IAVI. Mas como as

vacinas, inclusive aquelas contra a AIDS, são necessárias, sobretudo em países que não têm condições de pagar por elas, os grupos do setor público também necessitam de informação sobre demanda, tanto para incentivar o investimento para o seu desenvolvimento, quanto para promover dados para o planejamento, aumentando a infra-estrutura de administração e os mecanismos de financiamento.

### *Aumentando a infra-estrutura*

Enquanto produzir, adquirir e levar vacinas para países em desenvolvimento é uma tarefa hercúlea, muitos especialistas afirmam que os desafios reais começam no aeroporto, depois dos produtos serem descarregados para distribuição dentro do país. É aqui onde a questão da procura — demanda na vida real — entra em ação. Existem refrigeradores, caminhões, seringas e embalagens para eliminação de seringas descartáveis em quantidade suficiente para apoiar os centros de distribuição da vacina? Existe pessoal treinado nesses centros? Existe capacidade de alcançar a comunidade e para o acompanhamento de indivíduos que não tenham completado a série de imunização? Há a infra-estrutura necessária? Se a resposta é não, então não interessa se um país tem uma “epidemia explosiva” ou uma “epidemia recente”, que poderia ser detida com uma campanha de imunização de escala relativamente pequena. Sem infra-estrutura, existe um abismo inconciliável entre necessidade e demanda.

Dado ao nível singular de ativismo global em AIDS, seria possível obter auxílio para o aprimoramento de infra-estruturas, bem como fundos para construí-las. Mas para que o empreendimento funcione, eles precisam descobrir que gênero de

infra-estrutura de distribuição é necessário para vacinas com diferentes propriedades, para que os passos necessários para a sua construção possam começar cedo.

Tal como ocorre com a capacidade de produção, a capacidade de distribuição não pode ser construída de uma hora para outra, depois do licenciamento de uma vacina. Até países que aparentam estar preparados para a distribuição podem necessitar de um suporte extra. Essa é uma lição que o GAVI (Iniciativa Global de Vacinação) aprendeu em 2000, quando adotou a abrangência de DTP (definido como um ciclo completo de três doses de vacina de difteria, tétano e coqueluche, administrado para crianças até um ano de idade) como indicador para verificar se um país possui ou não infra-estrutura adequada para se qualificar para receber financiamento. Dois anos depois, resultados preliminares revelaram uma infra-estrutura irregular em muitos países, com falta de cadeias de refrigeração, embalagem segura para seringas descartadas e pessoal capacitado. Desde então, o GAVI abriu uma nova “janela” de financiamento, visando o aprimoramento de infra-estruturas de distribuição.

A experiência do GAVI dá alguma idéia do que vem a seguir – que pode ser muito mais complexo para as vacinas contra a AIDS, cuja administração não pode ser baseada na abrangência de cobertura de DTP (que reflete a habilidade de distribuir vacinas para crianças) como único indicador para estimar a capacidade. Em vez disso, novos indicadores de infra-estrutura para as vacinas contra a AIDS deverão ser desenvolvidos, a partir de hipóteses sobre propriedades e utilização da vacina, tais como: a necessidade ou não de refrigeração, a quantidade e a rota de imunizações e a população para qual a vacina foi aprovada — provavel-

mente uma população adulta, pelo menos inicialmente. Os indicadores também dependem da população-alvo para a vacinação.

Miller afirma que o aconselhamento voluntário e os locais de testagem podem ser indicadores consideráveis para vacinas contra a AIDS e que, através da expansão desses serviços, os países podem estabelecer a base de trabalho para uma eventual distribuição. Mas mesmo com uma infra-estrutura de saúde e uma grande quantidade de estudos de impacto, os melhores planos ainda podem falhar, se as pessoas recusarem as imunizações ou simplesmente não comparecerem para receber a vacina. Isso pode ocorrer por muitas razões, incluindo rumores e informações falsas, desconfiança nos médicos ou até na própria vacina. O “estigma” também pode ter seu papel, especialmente em campanhas de imunização que visam grupos de alto risco.

O mundo aprendeu essa lição com a vacina da hepatite B. Quando ela foi licenciada, os especialistas recomendaram imunização infantil universal em algumas áreas e enfatizaram a imunização de grupos de alto risco em outras áreas. Entretanto, a estigmatização da doença (e, conseqüentemente, da vacina) resultou em uma quantidade reduzida de pessoas de alto risco se apresentando para a vacinação e, dessa forma, a estratégia de enfatizar grupos específicos foi abandonada em prol da imunização infantil universal. Da mesma forma, a procura por tratamentos que reduzem a transmissão de HIV de mãe para filho tem sido inferior ao esperado em algumas áreas de países em desenvolvimento, em parte devido ao fato de que muitas mulheres estão relutantes em tomar conhecimento sobre se são ou não HIV positivas, ou em discutir sobre isso com seus parceiros.

*Ações futuras*

A boa notícia é que o “elefante” da demanda está começando a receber mais atenção de uma série de perspectivas. Agora, com o iminente anúncio dos resultados do ensaio da VaxGen, o Programa de Vacina da OMS-UNAIDS conduziu uma reunião, em novembro de 2002, sobre as possíveis utilizações de vacinas parcialmente eficazes e as questões específicas que podem emergir como consequência dos dados divulgados pela VaxGen. José Esparza e Mark Miller também delinearam um conjunto detalhado de ações abordando fatos sobre demanda, que será adotado nos próximos anos.

Na IAVI, um novo projeto de demanda ajudará a preencher algumas das lacunas existentes, através da coleta de antecedentes para alimentar projeções detalhadas de necessidade e demanda. Isso inclui as ne-

cessidades de infra-estrutura para a distribuição de produtos de saúde para adultos e processos de aprovação locais para novos produtos licenciados por agências globais. O projeto também vai fornecer suporte para trabalhos adicionais de modelagem e análise de fatores que influenciam as decisões sobre a utilização da vacina.

Porém, estimar demanda é uma tarefa contínua, que não terminará quando o setor finalizar esse ou qualquer outro conjunto de estudos, ou chegar a um conjunto particular de números e resultados. Mas continuará em paralelo com a epidemia e com a resposta mundial à mesma. Estudos prospectivos também são necessários para trilhar o impacto que um tratamento anti-retroviral — disponível de forma mais ampla — teria sobre a capacidade de distribuição de vacinas contra a AIDS.

Uma dessas análises é um projeto na Johns Hopkins e o Projeto Rakai, de Uganda, que utilizam dados epidemiológicos de Rakai para explorar o possível impacto que estratégias de vacina e de tratamentos teriam sobre a prevalência do HIV.

O aumento do acesso aos anti-retrovirais não deve ser visto como uma desculpa para a redução da necessidade de uma vacina contra a AIDS, afirma Mark Miller. Ao contrário, esses dois fatores devem trabalhar concomitantemente, com os anti-retrovirais aumentando o interesse dos países em vacinas, através da definição de um precedente para se dedicarem e aplicarem fundos em intervenções mais complexas e dispendiosas. “Se forem implementadas opções de tratamento mais especializadas, isso só fará com que a prevenção através de uma vacina eficaz seja mais valiosa”, afirma. ■

## ENSAIO CLÍNICO DE VACINA DA MERCK PODE INICIAR ESTE ANO

**E**stá programado para iniciar este ano um ensaio da vacina de adenovírus da Merck, através dos sítios de vacina da HVTN, a Rede de Ensaio de Vacinas para HIV dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH).

Essa vacina preventiva, isto é, para pessoas sem HIV, é promissora segundo os ensaios em macacos, apresentados nas duas últimas edições do Boletim de Vacinas.

O estudo a ser realizado será de escalamento de doses, ou seja, procura-se estabelecer qual é a dose adequada e qual é a tolerância a essas doses. No estudo, haverá braços

com placebo. Além disso, procurase-á determinar a imunogenicidade do produto. Será realizado em diversas regiões do mundo.

Nos dias 13, 14 e 15 de novembro de 2002, a Merck e a HVTN realizaram uma reunião sobre essa vacina em São Paulo. Desafortunadamente, não convidaram os membros dos Comitês Comunitários de Acompanhamento de Pesquisa do Brasil para o encontro, nem esses comitês foram contatados pelos educadores comunitários ou por qualquer outro participante do encontro. É surpreendente que pretendam realizar um teste aqui e a

comunidade brasileira de ONGs e Pessoas Vivendo com HIV/AIDS seja omitida dessas reuniões.

Por outro lado, a Merck exigiu que o protocolo da vacina não fosse distribuído aos Comitês de Acompanhamento Comunitário da HVTN, o que foi aceito pela Rede HVTN. O protocolo de pesquisa é o documento que contém todas as informações relevantes sobre o produto e o estudo (ver Res. 196/96, VI e Res. 251/97, IV). Ele deve ser apresentado obrigatoriamente nos Comitês de Ética em Pesquisa para a aprovação do estudo, segundo a Resolução 196/96, VII.14. ■

# AS CONEXÕES ENTRE JUSTIÇA SOCIAL E VACINAS CONTRA AIDS

Por Edd Lee, diretor de Educação e Comunidade da AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC).

“Saúde e doença são fenômenos produzidos socialmente”. A afirmação é de Rafael Diaz, diretor do Instituto de Sexualidade da Universidade Estadual de São Francisco (Institute on Sexuality — San Francisco State University), durante uma conferência sobre pesquisa de prevenção de HIV no ano passado. Diaz enfatizou a necessidade de esforços de prevenção para abordar contextos sociais e econômicos nos quais o HIV prolifera. Obviamente, a pesquisa da vacina contra a AIDS é baseada em uma percepção da AIDS como uma doença causada por um agente viral, mas as afirmações de Diaz têm importantes aplicações para o desenvolvimento da vacina contra o HIV. Na verdade, o sucesso da pesquisa e distribuição da vacina contra a AIDS depende em parte da abordagem das injustiças sociais que têm sido frequentemente identificadas como co-fatores da infecção de HIV.

*O desenvolvimento da vacina contra a AIDS deve se esforçar para superar os desafios sociais, bem como os obstáculos científicos.*

Os assuntos correlatos à justiça social são um fator central no fenômeno da AIDS. Foram os movimentos de justiça social dentro de grupos como o ACT UP, ONG dos EUA, que exigiram os primeiros reconhecimentos sobre a AIDS — anteriormente negligenciados, pois se acreditava que a doença somente afetava homossexuais do sexo masculino e usuários de drogas injetáveis. Muitas ONGs/AIDS foram iniciadas por pessoas que procuravam abordar desigualdades que se manifestavam por altas taxas de HIV, bem como por recursos inadequados de preven-

ção e acesso limitado a cuidados de saúde apropriados dentro das comunidades marginalizadas. Atualmente, os fornecedores de cuidados e prevenção do HIV defendem os programas dirigidos, que reconhecem as realidades socioeconômicas que precisam ser abordadas antes que as discussões sobre HIV/AIDS possam começar.

*Uma perspectiva de justiça social ajudará a identificar e abordar barreiras estruturais que expulsam o HIV e, em troca, proverá mais confiança na pesquisa biomédica, no acesso aos cuidados de saúde, na aceitação da vacina e em outras intervenções biomédicas em comunidades que necessitam de uma vacina com mais urgência.*

O desenvolvimento da vacina contra a AIDS deve se esforçar para superar os desafios sociais, bem como os obstáculos científicos. Uma perspectiva de justiça social ajudará a identificar e abordar barreiras estruturais que expulsam o HIV e, em troca, proverá mais confiança na pesquisa biomédica, no acesso aos cuidados de saúde, na aceitação da vacina e em outras intervenções biomédicas em comunidades que necessitam de uma vacina com mais urgência. Pesquisadores, membros da comunidade e outros serão beneficiados se considerarem as lições dos movimentos de justiça social e as incorporarem em seu trabalho no desenvolvimento da vacina. Aqui apresentamos três exemplos:

**Aceite o passado e aprenda com ele.** Histórias de injustiça social devem ser reconhecidas, e deve haver compromisso para não repetir tais fatos, se esperamos que essas comunidades possam confiar nos pesquisadores da vacina e nos produtos produzidos por eles. Abusos anteriores, como o estudo da sífilis de Tuskegee<sup>1</sup>, ainda preocupam muitas comunidades e negar ou evitar o conhecimento desses abusos somente levanta suspeita e desconfiança. Ativistas e pesquisadores devem estar preparados para abordar essas preocupações, e os passos a serem tomados para prevenção de abusos devem ser planejados com o envolvimento público. Desenvolver uma Carta de Direitos do Participante, como a adotada pela Rede de Ensaios da Vacina contra o HIV (HVTN), é um passo na direção certa. A velocidade e a qualidade da abordagem dessas preocupações têm grande e fundamental influência no sucesso das vacinas contra a AIDS.

**Trabalhar em colaboração.** Envolver a comunidade é um fator crítico para assegurar o apoio público à pesquisa, participação em ensaios clínicos e aceitação de uma vacina licenciada. Contatar as redes comunitárias existentes deve ser o primeiro passo. Os locais de pesquisa da vacina precisam trabalhar de perto com ONGs e Grupos de Planejamento Comunitário (GPCs) — grupos que recebem apoio federal para fornecer serviços de prevenção e cuidados contra o HIV em suas comunidades. Esses grupos devem ser envolvidos no desenvolvimento de campanhas educacionais, esforços de recrutamento e sistemas de referência, indicação e encaminhamen-

<sup>1</sup> Projeto de pesquisa médica nos EUA que ganhou notoriedade pela experimentação antiética em pacientes afro-americanos na região rural do Sul dos EUA.

to de pacientes. Isso fornecerá às ONGs e GPCs uma importante oportunidade para incorporar a pesquisa da vacina contra a AIDS em seus trabalhos. Outros possíveis colaboradores são fornecedores de serviços de substâncias de utilização, saúde mental e casas de apoio, grupos de estudantes e, em minoria, organizações de justiça social e organizações internacionais de assistência emergencial.

**Examinar o processo.** O como as comunidades participam é tão importante quanto assegurar que

elas realmente participem. Se o processo do envolvimento comunitário reproduzir o desequilíbrio de poder que os membros do Comitê de Acompanhamento Comunitário (CAC) já experimentaram, não somente os locais de pesquisa perderão seus representantes comunitários, como também sua reputação com a comunidade será colocada em risco. Os CACs são a oportunidade principal para assegurar um ótimo fluxo do processo. Os membros do CAC devem receber uma orien-

tação delineando o propósito do comitê, papéis e responsabilidades dos membros, e processos para tomada de decisões. Os membros precisam participar na definição do objetivo principal do grupo e devem receber apoio contínuo para poderem alcançar o sucesso desejado.

O desenvolvimento da vacina, conduzido dentro de um contexto de justiça social, pode assegurar que uma vacina contra a AIDS cientificamente eficaz não falhe, devido à falta de aceitação social. ■

## VACINA CONTRA HPV APRESENTA RESULTADOS POSITIVOS

Por Laura Koutsky, professora da Universidade de Washington (e-mail: [koutsk@u.washington.edu](mailto:koutsk@u.washington.edu)), e colaboradores. Extraído do *New England Journal of Medicine*, Vol. 347(21), 21/11/2002, pg.1.645-1.651.

Aproximadamente 20% dos adultos infectam-se com o vírus do papiloma humano tipo 16 (HPV-16). Por isso, uma vacina que reduz a incidência do HPV-16 pode fornecer benefícios importantes para a saúde pública.

A infecção pelo vírus do papiloma humano é uma doença de transmissão sexual comum. Apesar de a maior parte das infecções ser benigna, a infecção persistente, ou seja, a detecção repetida de um tipo oncogênico (que produz câncer) do HPV, está associada com o desenvolvimento de câncer anal ou genital. Dos mais de 30 tipos de HPV que infectam os genitais humanos, o tipo 16 está muito comumente relacionado com o câncer, uma vez que está presente em 50% dos cânceres genitais e nas neoplasias (tumores) cervicais (isto é, no colo do útero) de alto grau. Uma vacina preventiva para a infecção pelo HPV-16 poderia reduzir substancialmente a incidência de câncer cervical.

### Estudo duplo cego

Entre outubro de 1998 e novembro de 1999, 2.392 mulheres jovens (de 16 a 23 anos) foram distribuídas aleatoriamente para receber placebo ou a vacina, produzida pela Merck, nesse estudo duplo cego, que aconteceu em 16 centros dos Estados Uni-

dos. As voluntárias não poderiam estar grávidas, ter exames de Papanicolaou prévios anormais e podiam ter tido no máximo cinco parceiros sexuais na sua vida. Mulheres virgens poderiam ser recrutadas desde que fossem ao centro de saúde à procura de métodos contraceptivos. Foi assinado um termo de consentimento no recrutamento e os comitês de ética de cada centro aprovaram o protocolo.

*Aproximadamente 20% dos adultos infectam-se com o vírus do papiloma humano tipo 16 (HPV-16).*

As voluntárias receberam doses no dia inicial, dois e seis meses depois. Foram colhidas amostras genitais no início do teste, um mês após a terceira vacinação e posteriormente a cada seis meses. O tecido foi avaliado para neoplasias e para detectar o DNA do HPV-16. O resultado avaliado era a infecção persistente, definida como a detecção do DNA do HPV-16 em amostras obtidas em duas ou mais visitas. A análise primária limitou-se a mulheres que eram negativas para o DNA do HPV-16 e para anticorpos para HPV-16 no recrutamento e DNA do HPV-16 no mês 7, isto é, depois de completar a vacinação.

As voluntárias foram acompanhadas por uma mediana de 17,4 meses (quase um ano e meio) depois de completar a vacinação. A incidência da infecção persistente foi de 3,8 por 100 mulheres-ano em risco no grupo de placebo e de 0 por 100 mulheres-ano em risco no grupo vacinado (eficácia de 100%, intervalo de confiança de 95%,  $p < 0,001$ ). Os nove casos de neoplasia cervical ocorreram entre as voluntárias que receberam placebo. A incidência de efeitos adversos foi similar nos grupos de vacinados ou de placebo. A experiência adversa mais freqüente foi dor no local da injeção.

Os dados fornecem evidência de uma vacina profilática de alta eficácia contra o HPV-16. Mais ainda: a análise que incluiu casos de infecção pelo HPV-16 definida por um único teste positivo de DNA do HPV-16 mostrou uma alta taxa de eficácia (91,2%). Somente seis casos foram positivos numa única visita no grupo vacinado, enquanto esperava-se a ocorrência de 27 casos devido à taxa observada no grupo de placebo. Das mulheres que receberam a vacina, 99,7 soroconverteram no mês 7, isto é, depois de completada a vacinação. ■

# SIMPÓSIO NA FRANÇA DISCUTE A PRODUÇÃO DE VACINAS ANTI-HIV

Por Joan Stephenson. Extraído e adaptado do JAMA, Vol. 288 (21), de 4/12/2002, pg 2.671-2.672.

Quarenta milhões de pessoas estão infectadas com o HIV no mundo, e esse número aumenta diariamente em cerca de 15 mil pessoas. Assim, a necessidade de uma vacina contra a AIDS é urgente. Por outro lado, há vários obstáculos que tornam a pesquisa de vacinas para o HIV um processo dolorosamente lento que exige paciência e perseverança. Por exemplo, a mutabilidade do HIV numa pessoa infectada e a diversidade global de cepas do HIV e subtipos, a persistência do HIV pelo resto da vida e a necessidade de induzir imunidade nas mucosas e sistêmica para proteger contra diferentes rotas de infecção estão entre os muitos problemas que afligem os pesquisadores de vacinas.

Confrontados com esses desafios, não é surpreendente que os especialistas geralmente achem que as vacinas experimentais de primeira geração poderão, no máximo, oferecer proteção parcial a uma parte dos vacinados. Porém, os cientistas estão explorando um amplo espectro de estratégias que esperam que resultem numa vacina efetiva, segundo os novos relatos apresentados no XIII Simpósio de Cent Gardes de Vacinas anti-HIV, que ocorreu de 27 a 29 de outubro de 2002, em Annecy, França. A conferência foi organizada pela Fundação Mérieux, em parceria com a Aventis Pasteur e com a participação da International AIDS Vaccine Initiative (IAVI).

## Anticorpos neutralizadores

No início da pesquisa de vacinas anti-HIV, as tentativas de induzir imunidade humoral, ou seja, a produção de anticorpos neutralizantes que bloqueariam a infecção, evitando que o HIV entrasse nas células, tiveram resultados decepcionantes. As candida-

tas iniciais pareciam oferecer pouca esperança de induzir o tipo de anticorpo amplamente neutralizante necessário para desarmar esse vírus rapidamente mutante.

Muitos pesquisadores deslocaram o foco para induzir a imunidade celular – produção de linfócitos T citotóxicos capazes de destruir células infectadas pelo HIV –, visando bloquear ou limitar a replicação viral. Mas, apesar dessa abordagem poder manter a carga viral baixa, reduzir a progressão para doença e reduzir a transmissão, os pesquisadores geralmente concordam que uma vacina precisará induzir tanto a imunidade humoral como celular para prover a proteção ideal.

*Quarenta milhões de pessoas estão infectadas com o HIV no mundo, e esse número aumenta diariamente em cerca de 15 mil pessoas. Assim, a necessidade de uma vacina contra a AIDS é urgente.*

Portanto, há uma procura renovada de imunógenos capazes de suscitar a produção de anticorpos neutralizadores que bloqueiam a infecção por múltiplas cepas do HIV. Uma estratégia, descrita por G. Lewis, do Instituto de Virologia Humana (IHV), dos Estados Unidos, envolve a criação de novas candidatas baseadas em glicoproteínas do envelope do HIV (a gp120, por exemplo) e uma parte do CD4, um receptor molecular essencial nas células humanas que é alvo do HIV.

Uma vez que a gp120 varia de cepa para cepa, ela, em forma isolada como componente de uma vacina, provavelmente não suscitará uma resposta de anticorpos neutralizado-

res suficientemente ampla. Porém, durante a infecção, quando a gp120 forma um complexo com o receptor CD4, sofre mudanças estruturais e químicas que expõem antígenos do vírus anteriormente inacessíveis.

“Em estudos com macacos rhesus, pesquisadores do IHV acharam que esses complexos de gp120 ou gp140 com moléculas CD4 suscitavam uma resposta de anticorpos neutralizadores suficientemente ampla que interagia com vírus isolados primários (extraídos de pacientes com HIV) de vários subtipos de HIV”, afirmou Lewis. Em contraste, os animais imunizados com proteínas do envelope apresentadas em outras formas somente puderam neutralizar cepas de laboratório.

Apesar de não haver evidências de que os anticorpos neutralizadores estão dirigidos contra o receptor CD4 e, por extensão, às células humanas que têm essa molécula na sua superfície, uma vacina que use um componente de CD4 poderia causar preocupações regulatórias e de segurança. Por essa razão, os pesquisadores do IHV estão realizando estudos com uma candidata que usa uma parte da molécula CD4, ou fragmentos de proteína, com uma estrutura semelhante à da CD4.

“Estudos preliminares em pequenos animais sugerem que esses produzem anticorpos que neutralizam isolados primários”, disse Lewis. O diretor do IHV, Robert Gallo, afirmou que os estudos dessa abordagem serão expandidos o máximo possível.

## Estratégia do cavalo de tróia

Outros pesquisadores continuam procurando melhores modos de evocar uma resposta de imunidade celu-

lar contra o HIV. Uma equipe chefiada por John Rose, da Universidade de Yale, explora uma estratégia de cavalo de tróia que usa uma versão atenuada de um vírus da estomatite vesicular (VSV) como vetor para expressar duas proteínas do HIV. Essa versão é produzida por engenharia genética.

“O VSV, que causa uma infecção autolimitada em gado, é um vetor de vacina promissor para o HIV por várias razões”, observou Rose. Ele induz respostas de anticorpos e de imunidade celular, e consegue expressar níveis altos de uma proteína estranha (no caso, as do HIV). O VSV também mostrou-se efetivo em modelos animais como vetor para as vacinas de influenza e sarampo. Apesar de ainda não ter sido testado em humanos, poderá ser um vetor para vacinas bem útil, porque não é um patógeno humano e não se integra nem insere genes virais no genoma humano.

Rose forneceu dados atualizados de um trabalho no qual os pesquisadores vacinaram sete macacos rhesus com VSV vivo, atenuado com duas proteínas do HIV, a **env** e a **gag**. Os animais depois receberam uma forma patogênica do SHIV, um vírus híbrido criado pela engenharia genética, usual na testagem de vacinas em macacos, que tem um envelope de HIV e um núcleo de SIV, o vírus de imunodeficiência dos símios. Depois de mais de dois anos da vacinação e inoculação do SHIV, nenhum animal desenvolveu AIDS e seis têm carga viral indetectável.

### *Intranasal ou intramuscular?*

Num novo estudo realizado em colaboração com o Laboratório Wyeth, Rose e sua equipe compararam as respostas imunitárias de animais vacinados em forma intranasal ou intramuscular com o vetor VSV carregando as proteínas **env** e **gag** do HIV. Os animais também receberam dois reforços com diferentes cepas do VSV.

Segundo Rose, ambos os grupos de animais tiveram uma resposta “muito boa” de anticorpos ao **gag** e ao **env**. Porém, os animais vacinados de

forma intranasal desenvolveram respostas de imunidade celular mais altas a essas proteínas do que os que receberam a vacina pela via intramuscular. Depois de uma inoculação do vírus patogênico SHIV por via intravaginal, os animais vacinados por via intranasal mostraram pouca perda de CD e os que receberam a vacinação intramuscular sofreram uma queda de CD4, que voltou ao nível de 70% do anterior. Os dois grupos ficaram com carga viral indetectável.

*A boa notícia é que há muitas candidatas à vacina, e que os pesquisadores estão perseguindo novas idéias e direções. A notícia ruim é que ainda não temos uma boa candidata à vacina e que as que estão em ensaios em humanos estão nos estágios iniciais ou oferecem pouca esperança.*

Rose afirmou que há um estudo de Fase I em seres humanos sendo planejado. “A abordagem é promissora”, disse David Baltimore, presidente do Instituto de Tecnologia da Califórnia, e ex-chefe do Comitê de Pesquisa em Vacinas de AIDS dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos. Uma vacina baseada no VSV é especialmente importante porque o vetor é fácil de produzir e o fato de ser administrado de forma intranasal a torna fácil de distribuir - uma consideração importante para o mundo em desenvolvimento.

### *Vírus de um único ciclo*

Uma preocupação sobre o uso de uma cepa de HIV viva atenuada é a possibilidade de que, através de mutações e combinações, as cepas atenuadas se tornem patogênicas de novo. “Uma solução possível seria a criação de uma cepa para vacina que somente faça um único ciclo de re-

plicação no hospedeiro”, afirmou Ronald Desrosiers, do Centro de Primatas da Escola de Medicina de Harvard, nos Estados Unidos.

Ele e seus colaboradores desenvolveram cepas do SIV mediante engenharia genética, que podem infectar um animal e realizar um único ciclo de replicação, mas não podem se espalhar para outras células além das infectadas inicialmente. Esses vírus de um único ciclo “minimizam a possibilidade de gerar vírus competentes para a replicação”, disse Desrosiers.

Os pesquisadores desenharam as cepas para que incluam oito dos nove genes do SIV, que poderiam providenciar alvos potenciais para o sistema imunitário. Até agora, as tentativas de selecionar SIV viáveis (isto é, capazes de replicação) em culturas de células infectadas com cepas de SIV de um único ciclo não tiveram sucesso. Em estudos iniciais em animais, os macacos imunizados com esse SIV de um único ciclo não mostraram traços de vírus viáveis.

O fato de que o HIV, como o SIV, se integra no genoma da célula do hospedeiro pode colocar um problema insuperável para o uso de HIV de ciclo único como vacina. No lugar disso, o vírus de um único ciclo pode se comprovar uma ferramenta útil para a pesquisa, por exemplo, ajudando aos pesquisadores a obter evidências não ambíguas da identidade das células iniciais infectadas durante a infecção vaginal.

Enquanto essas abordagens sugerem que estão emergindo muitas novas idéias dos laboratórios, paciência e urgência continuarão a ser características do mundo no desenvolvimento de vacinas anti-HIV.

“A boa notícia é que há muitas candidatas à vacina, e que os pesquisadores estão perseguindo novas idéias e direções. A notícia ruim é que ainda não temos uma boa candidata à vacina e que as que estão em ensaios em humanos estão nos estágios iniciais ou oferecem pouca esperança”, disse Baltimore. ■

# RESULTADOS DA VAXGEN CAUSAM CONTROVÉRSIAS NOS EUA

No dia 24 de fevereiro, a VaxGen anunciou resultados iniciais do seu ensaio de três anos com a vacina AIDS-VAX, produzida a partir da proteína gp120 do HIV. Os dados revelam que quatro dos 203 voluntários negros que receberam a vacina foram infectados pelo HIV, comparados com nove dos 111 que receberam placebo. De acordo com *The Philadelphia Inquirer*, dos 53 asiáticos vacinados, dois apresentaram resultado positivo para o HIV, comparados com os dois de 20 no grupo de placebo.

Segundo a VaxGen, os resultados são “estatisticamente significativos” e demonstram que a vacina “tem valor”, mas pesquisadores alegam que o tamanho dos subgrupos é “muito pequeno” para se tirar conclusões, causando controvérsias de opiniões sobre o estudo. Alguns ativistas de HIV/AIDS afirmaram que a companhia estava “ofuscando” os resultados do estudo, conforme nota publicada no *The Wall Street Journal*. Para Gregg Gonsalves, diretor de Ativismo em Tratamento e Prevenção do Gay Men’s Health Crisis (GMHC), “os resultados foram um fracasso frente a esses dados”.

O diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas, Anthony Fauci, declarou ao *The New York Times* que achou os resultados “suficientemente provocativos para dar boas razões de considerar o financiamento dessa ou de outra vacina para AIDS em minorias”. Porém, John Moore, do Centro Médico Weill Cornell, de Nova Iorque, disse ao *Los Angeles Times* que os dados ra-

ciais são “um artifício estatístico, baseado no pequeno subgrupo de minorias” e acrescentou que “não há razão biológica baseada no funcionamento da vacina que justifique que a etnia possa fazer uma diferença.” Moore disse que a VaxGen “jogou a carta da etnia porque precisava mostrar algum resultado aos seus investidores”.

### *Os esforços continuam*

A VaxGen declarou, ao *Washington Post*, que “apesar dos resultados desapontadores” do ensaio, a companhia continuará seus esforços para

*Segundo a VaxGen, os resultados são “estatisticamente significativos” e demonstram que a vacina “tem valor”, mas pesquisadores alegam que o tamanho dos subgrupos é “muito pequeno” para se tirar conclusões.*

ganhar a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para a vacina. Donald Francis, presidente e co-fundador da VaxGen, afirmou que, apesar de ser muito cedo para dizer se a agência solicitará que a VaxGen realize outros ensaios com negros e outras etnias, a companhia está tentando “construir apoio para a vacina”.

O executivo da VaxGen, Lance Gordon, defendeu a posição da empresa: “Se anunciássemos ao mundo que estávamos abandonando o projeto porque o estudo falhou em brancos, seríamos crucificados”. Gordon apresentou os resultados ao

Comitê Assessor de Imunizações do CDC (Centro de Controle de Doenças) dos Estados Unidos e também para o Instituto de Política e Treinamento de AIDS para Afro-americanos. No final deste ano, a VaxGen deve anunciar os resultados de outro ensaio de uma versão similar da vacina, que incluiu 2.400 usuários de drogas injetáveis da Tailândia.

### *Caem as ações da VaxGen*

Depois do anúncio, as ações da VaxGen perderam quase metade de seu valor, caindo de \$13.02 para \$6.86 por ação, de acordo com *The New York Times*. Os analistas disseram que os resultados do ensaio indicam que a companhia tem “chances virtualmente de zero por cento” de ter uma aprovação da vacina para uso em início de 2005, como planejado.

Perguntado se os resultados garantiriam mais investimento, Donald Francis declarou: “Provamos que humanos podem ser protegidos contra o HIV, mesmo que sejam apenas quatro pessoas. Se a sociedade der o devido valor a isso, é melhor seguir em frente”.

### *A reação dos ativistas*

Após a divulgação dos resultados da AIDS-VAX, vários grupos de ativistas e instituições se manifestaram ou elaboraram notas oficiais sobre o assunto, como divulgamos a seguir.

- David Pieribone, diretor associado de Educação do **AIDS Project Los Angeles – APLA**, disse, em nota divulgada pela instituição no dia 24 de fevereiro, que os resultados devem ser vistos de forma otimista: “O estudo foi um sucesso porque

mostrou que altas taxas de retenção são possíveis. Além disso, os pesquisadores notaram que os participantes do estudo não aumentaram seu comportamento de risco apesar de terem sido vacinados. Finalmente, mais análises dos dados podem fornecer um entendimento melhor do tipo de resposta necessária para se proteger contra a infecção pelo HIV, que certamente ajudará a melhorar as tentativas futuras para desenhar uma vacina contra o HIV efetiva”.

▪ As organizações **AIDS Vaccine Advocacy Coalition, Project Inform, Treatment Action Group** divulgaram uma declaração de consenso que afirma: “Tememos que a VaxGen tenha enfatizado deliberadamente esses achados, sem ressaltar que estão baseados num número de infecções muito pequeno de uma amostra limitada de participantes. Isso pode servir aos interesses comerciais da companhia, mas realiza um profundo desserviço para as comunidades afetadas pelo HIV” (AVAC/Project Inform/TAG release, de 24 de fevereiro).

▪ **Gay Men’s Health Crisis – GMHC** expressou seu “forte apoio” à pesquisa de vacina de AIDS, incluindo os esforços da VaxGen, mas criticou a companhia por promover os resultados do ensaio baseados em dados de subgrupos: “Análises de subconjuntos são problemáticas. Com pequenos números de afro-americanos e asiáticos no ensaio e grandes intervalos de confiança associados com os resultados, realizar quaisquer afirmações sobre a eficácia nessa subpopulação é enormemente prematuro” (GMHC release, 24 de fevereiro).

▪ Para o diretor-fundador do **Project Inform**, Martin Delaney, o relato da VaxGen é, “no melhor dos casos,

prematuro e irresponsável”: “A companhia afirma que essa vacina funciona melhor em afro-americanos e em outros subgrupos raciais não hispânicos, baseados numa diferença de cinco pessoas. Provocaria um grande dano dar esperanças a grupos específicos para uma vacina que se provou ineficaz para a população em geral” (Project Inform release, 24 de fevereiro).

▪ A **Coordenação Nacional de DST/AIDS**, do Ministério da Saúde, do Brasil, divulgou sua posição por meio de uma nota oficial: “Os resultados preliminares do estudo da VaxGen mostram que uma vacina contra o HIV/AIDS é possível, mas que um longo caminho terá que ser percorrido para podermos garantir o acesso universal a um produto seguro e eficaz”.

*“Os resultados preliminares do estudo da VaxGen mostram que uma vacina contra o HIV/AIDS é possível, mas que um longo caminho terá que ser percorrido para podermos garantir o acesso universal a um produto seguro e eficaz”.*

CN-DST/AIDS, Ministério da Saúde

▪ Afirmando que a pesquisa de vacinas anti-HIV “permanece uma necessidade e urgência global”, a diretora-geral da **Organização Mundial de Saúde (OMS)**, Gro Harlem Brundtland, afirmou: “Precisaremos de muitos mais ensaios para desenvolver vacinas contra o HIV efetivas, particularmente contra os subtipos mais prevalentes de HIV que estão tendo um impacto devastador na África sub-saariana.” Peter Piot, diretor-executivo da **UNAIDS**, declarou que os resultados são promissores. “O ensaio fornece clara evidência de que

uma vacina pode funcionar. Porém, há uma necessidade urgente de pesquisa mais específica para descobrir por que a vacina candidata parece funcionar somente em alguns subgrupos da população. Entretanto, devemos continuar expandindo os esforços de prevenção existentes, que mostraram sua efetividade quando implementados em alta escala”, acrescentou. José Esparza, diretor da Unidade de Vacinas anti-HIV da UNAIDS e da OMS considerou que os resultados desses testes são “provavelmente os mais importantes em vacinas em 15 anos”: “É a primeira vez que alguém mostra proteção contra o HIV em humanos”. (release da OMS/UNAIDS, 24 de fevereiro).

▪ Seth Berkley, presidente da **Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (IAVI)**, divulgou a seguinte declaração: “As notícias sobre a AIDS/VAX da VaxGen são decepcionantes, mas permanecemos motivados. A busca por uma vacina deve, e vai, continuar. Os cientistas permanecem confiantes de que uma vacina contra a AIDS é possível. Outras vacinas contra a AIDS, baseadas em abordagens diferentes, estão atualmente em desenvolvimento e algumas já entraram em testes com seres humanos. Esses estudos precisam seguir adiante, sem atrasos. O resultado da AIDS/VAX precisa continuar a ser analisado e revisto de modo independente. Por exemplo, a análise preliminar da VaxGen sobre um grupo de não-caucasianos no estudo sugere que houve menos infecções entre negros que receberam a vacina do que entre os negros que receberam placebo. No entanto, é difícil tirar conclusões sobre o que isso significa, uma vez que o número de negros no estudo era pequeno. Se a AIDS/VAX tivesse demonstrado eficácia na América do Norte e Europa, nós ainda não saberíamos se

ela ofereceria proteção na África, Índia ou China, onde outros subtipos do HIV predominam.” (release divulgado em 24 de fevereiro)

▪ O presidente do Grupo de Trabalho sobre Tratamentos do HIV/AIDS (gTT) da **Espanha**, Joan Tallada, declarou: “Apesar do resultado decepcionante, não devemos ficar abatidos. Existem mais de 20 substâncias em desenvolvimento como candidatas a vacinas de AIDS e outras virão num futuro próximo. Para que uma ou várias delas se transformem em vacinas preventivas e/ou terapêuticas, devemos dobrar nossos esforços, sensibilizar nossa sociedade, conseguir o apoio ativo das ONGs e da comunidade relacionada ao HIV, e alcançar compromissos políticos e financeiros de nossos governos. Nesse sentido, reiteramos nossa petição ao governo espanhol de uma participação mais ativa e que destine fundos públicos à pesquisa em vacinas”.

▪ “Os ensaios sobre eficácia são possíveis e o forte apoio por parte das comunidades de pessoas afetadas pelo HIV asseguraram um resultado e uma adesão confiáveis”, afirmou Filippo von Schloesser, diretor do **Grupo Europeu de Tratamentos da AIDS** (EATG). Para o coordenador do Grupo de Trabalho em Vacinas do

EATG, Simone Marcotullio, o resultado do ensaio é decepcionante porque não mostrou em forma conclusiva menos infecção no grupo vacinado

que naqueles que receberam placebo. “Porém, acreditamos que se trata de um passo para uma melhor preparação da vacina no futuro”, disse. ■

### As estatísticas do ensaio da AIDSVAX B/B

A vacina AIDSVAX, apesar de se mostrar segura, não demonstrou ser eficaz em testes na América do Norte e na Europa. Elaborada com o objetivo de proteger pessoas soronegativas da infecção pelo HIV, a AIDSVAX é a primeira vacina a completar as fases de testagem em seres humanos.

Na pesquisa, 3.330 voluntários receberam AIDSVAX e 1.679 receberam placebo (uma substância inativa). A percentagem de voluntários que se infectaram com o HIV no grupo que recebeu AIDSVAX é estatisticamente igual à percentagem de voluntários infectados no grupo que recebeu placebo.

Número de voluntários que completou três imunizações:	5,009
Número de voluntários que recebeu placebo:	1,679
Número de voluntários que recebeu AIDSVAX B/B:	3,330
Número de voluntários brancos:	4,185
Número de voluntários hispânicos:	326
Número de voluntários não brancos (negros, asiáticos, outros):	498
Número de voluntários negros:	314
Taxa de infecção anual	2.7%

Eficácia aproximada (depois de pelo menos três doses primárias)  
Todos os voluntários: 3.8% (valor de  $p = 0.76$ ; intervalo de confiança: -23% a 24%)

## IV JORNADA DE VACINAS ANTI-HIV PARA ONGS

Aproveitando a realização do XII Encontro Nacional de ONGs/AIDS na cidade de São Paulo de 15 a 18 de junho de 2003 durante o dia 15 de junho, será realizada a IV Jornada de Vacinas anti-HIV para ONGs. Esta será organizada pelo GIV (Grupo de Incentivo à Vida) em colaboração com o Grupo pela VIDDA-RJ

e o apoio do Fórum de ONGs/AIDS Do Estado de São Paulo. A IAMI (Iniciativa Internacional da Vacina contra a AIDS) patrocinará e colaborará com a organização.

A Jornada terá lugar no Hotel Hilton, à Av. Ipiranga, e o horário será das 9 às 18hs. Serão abordados diferentes assuntos tais como

atualização em vacinas para o HIV e experiências comunitárias de acompanhamento de pesquisas de vacinas.

O encontro é aberto para a comunidade de ONGs/AIDS, mediante inscrição prévia. Para mais informações dirigir-se ao [giv@giv.org.br](mailto:giv@giv.org.br) ou enviar fax para 011-5084-0255. ■

# DISPONIBILIDADE PARA PARTICIPAÇÃO EM ENSAIOS DE FASE III

*Extraído de AidsPortugal.com*

A caracterização de populações de alto risco que demonstram disponibilidade para participar (DPP) de ensaios de vacinas para o HIV-1 é muito importante na avaliação da exequibilidade de ensaios de eficácia em larga escala. Esse estudo analisou a DPP em um ensaio de vacina para o HIV entre os participantes de um estudo prospectivo, em execução, sobre a incidência de HIV e comportamentos de risco em indivíduos jovens homo e bissexuais de Vancouver, na Columbia Britânica, Canadá.

*As razões para a não participação no ensaio de Fase III da AIDSVAXB/B em Vancouver incluíam medo de infecção, problemas graves de saúde, seguro de saúde negado e prazo limite de inclusão ultrapassado.*

Os autores identificaram indicadores independentes de DPP num ensaio da vacina e consideraram as implicações desses dados no design e implementação de ensaios de Fase III. Além disso, analisaram as razões autodeclaradas para a recusa em participar num ensaio de Fase III, em curso, para a vacina. Numa subanálise, os autores avaliaram também as alterações na DPP em ensaios de vacinas entre 1997 e 2001.

## *Recrutamento*

Desde maio de 1995, jovens homo ou bissexuais foram recrutados para o estudo através de eventos da comunidade gay, clínicas comunitárias ou consultórios médicos privados, onde preencheram um questionário e forneceram sangue para rastreio do HIV. Os indivíduos considerados aptos para o estudo

se situavam entre 15 e 30 anos de idade, viviam na região de Vancouver e não haviam tido nenhum resultado positivo em testes prévios de detecção do HIV. As consultas de acompanhamento foram realizadas anualmente.

Em cada consulta, foi realizado aconselhamento pré e pós-teste por pessoal treinado. As informações recolhidas diziam respeito a características sociodemográficas, comportamentos sexuais com outros homens e variáveis psicossociais.

A participação autodeclarada na Fase III dos ensaios da AIDSVAXB/B e a razão para a recusa em participar foram tema de sete questões diretas incluídas no questionário da Vanguard Project desde 1999. O ensaio AIDSVAXB/B é um estudo internacional sobre a vacina para a rgp120/VIH-1, duplo cego e controlado por placebo.

Nesse ensaio, os participantes foram distribuídos aleatoriamente, numa proporção de 2:1, sendo que um grupo recebia a vacina e outro o placebo, nos meses 0, 1, 6, 12, 18, 24 e 30. Os princípios de exclusão foram a ausência de sexo anal com um homem, pelo menos uma vez no ano anterior ou, no mesmo período de tempo, uma relação monogâmica com o mesmo parceiro masculino soronegativo. O Vanguard Project não participou ativamente na recruta de participantes para o ensaio da vacina AIDSVAXB/B. No entanto, os participantes foram informados do ensaio e dos seus conceitos básicos através do correio, e-mail e boletins informativos fornecidos quando da realização dos questionários.

## *Declínio*

Entre outubro de 1999 e maio de 2001, 474 participantes do Vanguard Project completaram o questionário.

Dos participantes aptos, 214 demonstraram DPP contra 97 que não o demonstraram. Os 129 indecisos foram considerados separadamente. Inseridos no grupo que não reunia as condições necessárias para a participação estavam 13 indivíduos soropositivos e 21 que já participavam do ensaio da AIDSVAXB/B, em Vancouver.

*É evidente o declínio no interesse em participar de ensaios de vacinas.*

Os homo e bissexuais que expressaram DPP num ensaio para vacina contra a AIDS apresentaram maiores probabilidades de pertencerem a grupos socioeconômicos desfavorecidos e de assumirem riscos elevados no que diz respeito à infecção por HIV. As razões para a não participação no ensaio de Fase III da AIDSVAXB/B em Vancouver incluíam medo de infecção, problemas graves de saúde, seguro de saúde negado e prazo limite de inclusão ultrapassado. Ao comparar a DPP num ensaio hipotético em 1997 e a DPP em 2001, no contexto do ensaio de Fase III da AIDSVAXB/B, é evidente o declínio no interesse em participar de ensaios de vacinas.

Os autores suspeitam que a autodeclarada disponibilidade para participar em 1997 não se traduziu em real participação no ensaio da AIDSVAXB/B, em 2001, devido a uma incompleta ou incorreta informação acerca dos conceitos básicos do ensaio. Assim, abordando extensivamente a comunidade e os participantes nos ensaios, poder-se-á ajudar a incrementar os seus conhecimentos sobre os ensaios de vacinas preventivas contra o HIV – especialmente os ensaios em curso –, bem como sobre os riscos e benefícios a eles associados. ■

# CRT DST/AIDS-SP CONVIDA A COMUNIDADE PARA TESTE DE VACINA ANTI-HIV

A epidemia de HIV/AIDS está fazendo 20 anos, com 237.580 casos notificados no Brasil, dos quais 110.845 no Estado de São Paulo. Diante da magnitude da epidemia, que atinge principalmente países em desenvolvimento, a melhor estratégia para seu controle é o desenvolvimento de uma vacina segura, eficaz e acessível. Atualmente, diversas vacinas encontram-se em estudo, com ensaios planejados para 2003. O processo de criação de um produto vacinal é complexo e exige, além de um árduo trabalho de laboratório propriamente dito, a sensibilização e a mobilização de voluntários para testar a eficácia do produto. Na entrevista a seguir, o coordenador do Programa Estadual de DST/AIDS-SP e diretor do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS (CRT DST/AIDS), Artur Kalichman, e a coordenadora de Educação Comunitária da unidade de pesquisa do CRT DST/AIDS, Cristiane Gonçalves Meireles da Silva, comentam as expectativas relacionadas à participação do CRT DST/AIDS na Rede de Ensaios de Vacinas anti-HIV (HVTN).

*Como surgiu o convite para o CRT participar do HVTN?*

**Artur Kalichman:** O HVTN, criado em 1999, é uma iniciativa financiada pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, com o objetivo de otimizar o processo de busca e viabilização de um produto vacinal anti-HIV, seja apoiando pesquisas sociocomportamentais ou de vacinas propriamente ditas. A rede,



constituída por 30 sites (locais de pesquisa) em todo o mundo, pode ser considerada a iniciativa mais arrojada e abrangente do ponto de vista internacional de desenvolvimento de vacinas para AIDS. O CRT foi convidado a participar da Rede de Ensaios de Vacinas anti-HIV em 2000, por Mauro Schetter, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, e passou a integrar o HVTN em 2001.

*O que representa a participação da instituição na HVTN?*

**A K:** É uma prioridade da Coordenação Nacional de DST/AIDS e da Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo participar do esforço internacional de busca de uma vacina anti-HIV. Fazer parte dessa rede significa, em primeiro lugar, atestar nossa capacidade de realizar pesquisas de alta complexidade. Além disso, é interessante conhecer e acompanhar os processos relativos ao produto em teste desde o início, pois, se o mesmo for validado, provavelmente poderemos negociar seu custo a um valor acessível ou propor um esquema de transferência da tecnologia. De qualquer forma, diante da abrangência da epidemia, a descoberta de uma vaci-

na anti-HIV eficaz é prioridade. O Brasil, como uma referência mundial na luta contra a AIDS, não poderia deixar de integrar e marcar presença efetiva nesse circuito internacional.

*Quais estudos estão sendo desenvolvidos no CRT DST/AIDS-SP?*

**A K:** O CRT DST/AIDS-SP e o Projeto Praça XI, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, coordenado por Mauro Schetter, estão realizando neste momento um estudo sociocomportamental, com a finalidade de conhecer melhor a dinâmica da infecção pelo

*Diferentemente do que ocorre com o grupo homossexual, existem pouquíssimos trabalhos envolvendo heterossexuais. Essa pesquisa será uma oportunidade de se conhecer melhor essa população cada vez mais atingida pela epidemia.*

Artur Kalichman

HIV na população heterossexual nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. Queremos identificar os fatores que determinam o desejo dos voluntários de participar de pesquisas de testes de vacinas contra o HIV, saber quantas pessoas se infectaram durante o período da pesquisa e quais são os fatores que expõem os voluntários ao risco de infecção. Aliado a isso, queremos avaliar nossa capacidade de recrutar e acompanhar por um ano 400 voluntários (100 homens e 100 mulheres em São Paulo e 100 homens e 100 mulheres no Rio de Janeiro) como forma de preparação para um futuro estudo de vacina em Fase III. Embora o tama-

nho da amostra não tenha sido calculado para fazer inferência de incidência da população em geral, caso ocorra alguma infecção nos voluntários, teremos também um dado de incidência da infecção nessa população. A pesquisa denominada "Projeto HM – Homem/Mulher" vem sendo desenvolvida no Rio desde outubro passado; em São Paulo, o ensaio começou em janeiro deste ano.

### Quais os requisitos para se tornar um voluntário do Projeto HM?

**A K:** Para participar do projeto, os voluntários devem ter entre 18 e 60 anos de idade, não ser portadores do HIV, manter relação sexual com pessoas do sexo oposto há pelo menos dois anos, residir na área metropolitana de São Paulo ou do Rio de Janeiro e não fazer uso de drogas injetáveis. O recrutamento deverá ser concluído no primeiro semestre deste ano e o estudo terá duração de um ano.

### Por que a pesquisa tem como foco apenas a população heterossexual?

**A K:** Diferentemente do que ocorre com o grupo homossexual, existem pouquíssimos trabalhos envolvendo heterossexuais. Essa pesquisa será uma oportunidade de se conhecer melhor essa população cada vez mais atingida pela epidemia.

### Como estão sendo recrutados os voluntários para o Projeto HM?

**Cristiane Gonçalves:** A princípio, o recrutamento está sendo realizado a partir dos usuários que procuram o Centro de Orientação e Aconselhamento Sorológico (COAS) e o Ambulatório de DST do CRT DST/AIDS-SP. Para facilitar a comunicação entre a instituição e a comunidade sobre as pesquisas em andamento, e inclusive possibilitar a ampliação da rede de voluntários, o CRT DST/AIDS-SP dispõe de um educador comunitário, função pela qual respondo desde o início deste ano.

### Em que consiste a educação comunitária?

**C G:** A educação comunitária tem por finalidade dar suporte à comunidade em torno de iniciativas de pesquisa em vacinas anti-HIV e estudos preparatórios, estabelecendo um modelo participativo. A educação comunitária visa obter articulação com a sociedade civil, contribuir para o aprimoramento do conhecimento acerca das questões técnicas, éticas e políticas relacionadas às vacinas na comunidade, garantir a existência do comitê de assessoramento comunitário (CAC), intermediar questões entre a pesquisa e os membros do CAC, realizar interlocução com a mídia, promover eventos vinculados ao tema e atividades de treinamento e capacitação voltados à comunidade. É por meio da educação comunitária que o site irá assegurar amplo suporte para a comunidade e fortalecer as relações de confiança entre ambos.

### Quais atividades serão desenvolvidas pela educação comunitária?

**C G:** Realizaremos reuniões e seminários abertos à comunidade, nos quais serão discutidos pontos importantes do protocolo de pesquisa. Além disso, estão previstas atividades com profissionais da área de DST/AIDS para que eles conheçam, acompanhem e reflitam sobre temas emergentes, tanto do ponto de vista técnico como ético. No dia 18 de março foi realizado o primeiro encontro aberto à comunidade sobre vacinas anti-HIV.



*A educação comunitária tem por finalidade dar suporte à comunidade em torno de iniciativas de pesquisa em vacinas anti-HIV e estudos preparatórios, estabelecendo um modelo participativo.*

Cristiane Gonçalves

### Como será o acompanhamento dos voluntários do Projeto HM?

**C G:** Eles deverão comparecer à instituição três vezes, com intervalos de seis meses entre uma e outra visita. Na primeira visita, serão convidados a realizar vários exames (sífilis, hepatites B e C, HIV), além de responder a um questionário sociocomportamental. Durante o período do estudo, os voluntários serão ainda convidados a participar de oficinas mensais, nas quais receberão informações sobre a prática de sexo seguro e preservativos. A equipe do estudo está disponível para responder à demanda no que se refere à participação no estudo ou ao aconselhamento sobre as questões de DST/AIDS.

### Existe perspectiva de se testar um produto vacinal ainda este ano?

**A K:** O CRT DST/AIDS foi convidado pelo HVTN a participar de um protocolo de um produto vacinal em fase I, previsto para ser realizado no final do primeiro semestre deste ano. Estamos só começando; esperamos realizar várias pesquisas nos próximos anos. ■

Para obter mais informações sobre o Projeto HM, entre em contato com o Centro de Referência e Treinamento do DST/AIDS-SP, que fica na Rua Santa Cruz, 81, Vila Mariana, São Paulo, CEP 04121.000. Tel. (11) 5087.9832. De segunda a sexta-feira, das 8h às 20h.

# CONSENTIR EM SER PARCEIRO

Por *Mirian de Oliveira Lobo* ([mirian.lobo@saude.gov.br](mailto:mirian.lobo@saude.gov.br)) e *Corina Bontempo D. de Freitas* ([corina@saude.gov.br](mailto:corina@saude.gov.br)), da *Secretaria Executiva da CONEP/CNS/MS (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde)*

O primeiro passo para que aconteça uma pesquisa, um teste de um procedimento ou medicamento que parece promissor, é o estabelecimento de uma parceria entre o pesquisador e os interessados em serem sujeitos da pesquisa. Sujeitos ativos e participantes e não meros objetos sobre os quais se faz a pesquisa...

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é um documento através do qual o pesquisador comunica ao possível sujeito como será a pesquisa para a qual está sendo convidado, fornecendo a ele ou ela todos os esclarecimentos necessários para decidir, livremente, se quer participar ou não. Pode-se dizer que é um convite, por escrito, que deve descrever as partes mais importantes do projeto de pesquisa.

No Brasil, as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) possuem um capítulo (IV) que orienta sobre como deve ser construído o Termo de Consentimento. Deve ser escrito pelo pesquisador numa linguagem que todos possam entender e deve conter os seguintes aspectos:

- porque o estudo vai ser feito (justificativa), para que (finalidade) e como (metodologia);

- descrição dos benefícios que essa pesquisa poderá trazer e também dos desconfortos e possíveis complicações;
- informação sobre outras formas de tratamento a que a pessoa poderá recorrer, se recusar o convite para participar;
- clareza sobre como e quem fará o acompanhamento dos participantes, devendo constar no TCLE o nome e telefone do pesquisador responsável, do Comitê de Ética e da instituição;
- garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo;
- a possibilidade de a pessoa recusar o convite para participar da pesquisa, ou se retirar dela a qualquer momento, sem prejuízo no seu tratamento;
- garantia de que haverá sigilo (segredo) de tudo que for estudado a respeito dos sujeitos;
- cobertura das despesas com transporte e alimentação, se houver necessidade de um acompanhamento mais freqüente que o habitual;
- formas de indenização em caso de complicações causadas pela pesquisa.

## Análise a aprovação

O TCLE deve ser analisado e aprovado por um Comitê de Ética do qual participam vários profissionais, inclusive um representante dos sujeitos.

É importante valorizar o processo de obtenção do consentimento, que significa o respeito pelo outro, o reconhecimento de que a pessoa é quem toma as decisões em seu melhor interesse e que tem o direito de determinar as condutas que julgue mais adequadas a si, considerando suas necessidades e seus valores. Portanto, para dar o consentimento, o sujeito deve se sentir suficientemente esclarecido sobre a pesquisa. E isso se dá após

*O TCLE é um documento através do qual o pesquisador comunica ao possível sujeito como será a pesquisa para a qual está sendo convidado.*

um verdadeiro processo de comunicação entre o pesquisador, equipe e os sujeitos, que pode ocorrer de várias formas, de acordo com o tipo de pesquisa, tais como:

→ o TCLE pode ser lido e explicado com calma para os sujeitos, por alguma pessoa que conhece a pesquisa;

→ se houver muitos participantes podem ser feitas reuniões em grupos, com utilização de cartazes, filmes, cartilhas etc.

Após esse processo é que o sujeito ou seu responsável legal, se estiver seguro, deve assinar o documento. Deverá ser fornecida ao sujeito uma cópia à qual ele poderá sempre recorrer em caso de dúvidas. Pode-se também solicitar um prazo para discussão da proposta com familiares ou amigos e voltar para assinar depois.

No caso de menores e pessoas incapacitadas, o Termo de Consentimento é assinado pelos representantes legais. Porém, devem ser feitos os esclarecimentos e obtido o consentimento também, dos próprios sujeitos.

Finalmente, ressalta-se que o seguimento das normas permitem que o paciente/sujeito de pesquisa encontre no seu médico o parceiro que lhe orienta o melhor para si, e o profissional encontre no sujeito um parceiro que o ajuda e é co-responsável em momentos em que não há conhecimentos suficientes para se adotar seguramente tal ou qual conduta, sendo necessário recorrer à pesquisa clínica para esclarecimentos. ■



# VACINAS TERAPÊUTICAS NA X CONFERÊNCIA DE RETROVÍRUS

**D**urante a X Conferência de Retrovírus, realizada em fevereiro deste ano, em Boston, Estados Unidos, foram divulgadas algumas notícias de vacinas terapêuticas promissoras. A seguir, reproduzimos os resumos de três estudos que mostraram algum benefício sobre a carga viral. Todas as respostas estão relacionadas com uma reação linfoproliferativa das células T CD4 e CD8 contra alguma parte do HIV-1. A versão integral dos relatos pode ser lida em [www.retroconference.org](http://www.retroconference.org)

## ▪ Eficácia imunológica e viral de ALVAC-VIH 1433 e lipopeptídeos (Lipo-6T) combinados com IL-2 subcutânea (SC) em PVHIV/AIDS - resultados do estudo ANRS 093 (apresentação 62)

Y. Levy (*Hospital Henri Mondor, Créteil*) e colaboradores, ANRS 093 Study Group, França

**Objetivo:** avaliar a imunogenicidade da estratégia de vacinação e seu impacto na replicação do HIV depois da suspensão da terapia antiretroviral altamente ativa (TAR).

**Métodos:** setenta pacientes com CD4 > 350 células/ml e carga viral (RNA) < 50 cópias/ml, tratados por pelo menos um ano somente com TAR (n=55) ou combinado com IL-2 (n=15), foram randomizados para continuar a TAR sozinha (controle, n=37) ou combinada com ALVAC e Lipo-6T, administrada nas semanas 0, 4, 8 e 12, seguidas por três ciclos de IL-2 (4.5 MIU, duas vezes por dia, durante cinco dias) nas semanas 16, 24, 32 (Vac-IL-2, n=33). Aos pacientes cuja carga viral em plasma foi inferior a 50 cópias/ml na semana 36

foi proposto suspender a TAR na semana 40. Na análise de intenção de tratamento: 1) a proporção de pacientes com falha virológica na semana 52 definida pela reiniciação da TAR se a carga viral superasse as 50 mil cópias na semana 44 ou depois da semana 48 se superior a 10 mil cópias/ml.

**Resultados:** na semana 40, 63/69 (91%) dos pacientes suspenderam a TAR. Na semana 52, 2/37 (5%) dos controles e 8/33 (24%) dos vacinados continuavam sem TAR ( $p=0,027$ ). O tempo (mediana, d) até o pico de carga viral (RNA) e para a falha virológica foi atrasado no braço de Vac-IL-2 (41,5 e 42) comparado com os controles (34 e 29) ( $p=0,02$  e  $0,009$ , respectivamente). A terapia anterior com IL-2 (tendência,  $p=0,13$ ) e baixo DNA proviral na semana 0 ( $p<0,001$ ) estiveram associados com controle do HIV na semana 52, mas a comparação entre vacinados e controles permaneceu significativa depois de ajuste para esses fatores de base ( $p=0,032$ ).

**Conclusões:** os pacientes vacinados tiveram um controle melhor da replicação do HIV depois da suspensão da TAR. Esse efeito está associado com o estímulo de uma resposta imunitária e poliepitópica ao HIV.

## ▪ Estudo de Fase I com uma vacina terapêutica MVA-BN-Nef em pessoas com HIV-1 usando TAR (apresentação 62)

E. Harrer (*Universidade de Erlangen*) e colaboradores, Alemanha.

**Objetivo:** os freqüentes efeitos colaterais da TAR estimularam o interesse em vacinas terapêuticas para

reforçar a imunidade específica do HIV. Porém, há escassez de vacinas que induzam a uma resposta forte de CTL em pacientes com HIV. Portanto, foi pesquisado num estudo de Fase I a imunogenicidade e segurança de um vetor MVA-BN (vírus da Vaccinia Modificado Ankara-norte da Baviera) expressando o gene **nef** do HIV-1 (MVA-BN-Nef).

**Métodos:** 14 pacientes em TAR com viremia suprimida e CD4 > 400 foram imunizados nas semanas 0, 4, e 16 com um MVA-BN expressando o **nef** do HIV (cepa LAI). A TAR foi suspensa em todos os pacientes duas semanas depois da terceira vacinação.

**Resultados:** o MVA-BN-Nef foi bem tolerado, exceto por efeitos colaterais sistêmicos em poucos pacientes (dor de cabeça em quatro, febre em um e mialgia em dois pacientes). Foi observada inflamação local no lugar da injeção em todos os pacientes. Doze dos 14 pacientes mostraram um aumento significativo das contagens de CD4 desde o início do estudo até a semana 18. Depois da interrupção de TAR, a carga viral tornou-se detectável após uma mediana de quatro semanas (intervalo de duas a 12 semanas) e alcançou um pico de 46 mil cópias/ml (mediana, intervalo de 8.400 a 500 mil) após uma mediana de tempo de seis semanas (semanas 4 a 22). Até o momento, a TAR foi retomada em cinco pacientes. Nove pacientes ainda estão sem terapia depois de um tempo mediano de 22 semanas (semana 12 a 28), com mediana de carga viral de 8.500 (intervalo 850 a 37 mil). A viremia do HIV permaneceu inferior à carga viral antes da TAR em cinco pacientes de um total de nove.

**Conclusões:** o MVA-BN-Nef provou ser seguro e imunogênico em pacientes com HIV, usando TAR com contagem de CD4 superior a 400. A vacinação não conseguiu prevenir o aumento da viremia depois da interrupção da TAR, mas uma viremia inferior em comparação com níveis anteriores à TAR sugere um controle superior do HIV num subconjunto de pacientes.

▪ **Indução de respostas de células CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> em pessoas com infecção crônica pelo HIV-1 depois de imunização por uma vacina de lipopeptídeo (apresentação 643)**

*D. Salmon (Hospital Cochin) e colaboradores, França*

**Introdução:** mostramos previamente que uma vacina anti-HIV de lipopeptídeo usando peptídeos grandes injetados em voluntários sem HIV é bem tolerada e induz a respostas de células CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> específicas para o HIV-1 (ANRS, Ensaio VAC 04).

A mesma combinação de lipopeptídeo foi injetada em pacientes com infecção crônica pelo HIV controlada por TAR, para avaliar a imunogenicidade e seu impacto na replicação do HIV depois da suspensão da TAR.

**Métodos:** num ensaio piloto aberto, 24 pacientes com infecção crônica pelo HIV-1, tratados pelo menos por um ano com TAR, com carga viral indetectável (RNA do HIV) e contagens de células T CD4<sup>+</sup> superiores a 350/mm<sup>3</sup> foram imunizados três vezes com a combinação dos seis lipopeptídeos (três **nef**, dois **gag**, um **env**) nas semanas 0, 3 e 6. Na semana 24, foi proposta a suspensão da TAR aos pacientes com carga viral inferior a 50 cópias/ml. Foram estudadas as respostas proliferativas das células T CD4<sup>+</sup>. A carga viral foi medida depois da suspensão da TAR. A retomada da TAR seria usada se a carga viral fosse superior a 30 mil cópias/ml um mês após a interrupção da TAR.

**Resultados:** o impacto da vacina sobre a replicação do HIV foi avaliada somente em 17 pacientes

. Um ano depois da suspensão da TAR, sete pacientes de um total de 17 vacinados (41%) estavam ainda sem voltar à TAR e cinco deles têm uma carga viral inferior a 10 mil cópias/ml. Seis desses sete pacientes induziram a novas respostas de células T CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup> depois da vacinação. Na semana 0, em poucos pacientes foram detectadas respostas de células T CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup> anti-HIV aos grandes peptídeos **gag**, **nef** e **env**. Depois da imunização, somente pacientes com novas respostas de células T específicas foram classificados como respondedores à vacina. Depois de três injeções, 16 pacientes de um grupo de 24 (67%) induziram a uma resposta específica de células CD4<sup>+</sup> a pelo menos um peptídeo.

**Conclusão:** os lipopeptídeos podem induzir novas respostas anti-HIV em pacientes com HIV-1 depois da vacinação. Alguns pacientes vacinados puderam ter um melhor controle da replicação viral depois da interrupção da TAR. ■

## VACINA EXPERIMENTAL CONTRA HIV SERÁ TESTADA EM HUMANOS

*Extraído de Gfr.com News, 29/1/2003.*

Uma vacina contra a AIDS, previamente testada somente em macacos da espécie *resus*, está agora sendo testada em humanos, informam os desenvolvedores na Universidade Emory, em Atlanta. De acordo com o porta-voz da Emory Holly Korschun, 30 voluntários se apresentaram no final de janeiro nas séries iniciais de ensai-

*A expectativa é que ainda demorará no mínimo cinco anos até que a vacina esteja pronta para ser submetida à FDA para aprovação de uso público.*

os clínicos no Departamento de Saúde Pública de São Francisco, na Universidade de Alabama-Birmingham, e na Universidade de Washington-Seattle.

A vacina experimental foi desenvolvida pelo virologista da Emory, Harriet L. Robinson, em conjunto com cientistas dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH). Ela utiliza genes do vírus da AIDS para estimular uma resposta celular e de anticorpos contra o HIV no corpo. O financiamento para os ensaios humanos foi fornecido pelo Instituto Nacional de Aler-

gia e Doenças Infecciosas, uma divisão dos NIH.

O primeiro ensaio clínico, que estudará somente se a vacina é segura para utilização humana, deverá durar um ano. Dois testes adicionais de Fase I também estão planejados.

A expectativa de Robinson, que tem trabalhado com a vacina durante os últimos 11 anos, é que ainda demorará no mínimo cinco anos até que ela esteja pronta para ser submetida à Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) para aprovação de uso público. ■

# VACINA PARA HERPES GENITAL: DIFERENTE EM HOMENS E MULHERES

Por L.R. Stanberry, professor da Universidade de Texas (email: [l.stanberry@utmb.edu](mailto:l.stanberry@utmb.edu)) e colaboradores.  
Extraído do New England Journal of Medicine (Vol. 347, 21), de 21/11/2002.

A infecção genital causada pelo vírus de herpes simplex tipo 1 (HSV-1) ou pelo tipo 2 (HSV-2) pode ser assintomática, suave e irreconhecível como herpes, ou pode ser severa com lesões dolorosas na pele e complicações como meningite ou retenção urinária, como também uma doença psicológica substancial. A infecção genital pelo HSV ocorre no mundo todo e parece ser epidêmica em algumas populações, apesar da disponibilidade de preservativos e tratamento. A evidência sugere que somente o amplo uso de uma vacina efetiva poderá controlar essa epidemia.

Foram realizados dois estudos com uma vacina da GlaxoSmithKline para herpes simplex. O estudo 1 foi um estudo de eficácia de Fase III, duplo cego, randomizado em pessoas soronegativas para o HSV-1 e HSV-2. Em 1995 e 1996, 2.486 adultos, de 18 a 45 anos, foram examinados, e 847 deles, dentre os quais 268 mulheres, foram randomizados, ou seja, distribuídos ao acaso, e vacinados em 57 centros da Austrália, Canadá, Estados Unidos e Reino Unido. O objetivo era avaliar a ocorrência da doença de herpes genital.

O estudo 2 foi um estudo de Fase III, duplo cego, randomizado para segurança em pessoas de qualquer status de HSV. Em 1996 e 1997, 2.834 adultos, de 18 anos ou mais, foram examinados, e 2.491 deles, dentre os quais 1.867 soronegativos para HSV-2 e 710 mulheres negativas para HSV-2, foram randomizados e vacinados em 61 centros da Austrália, Canadá, Estados Unidos e Itália. Em 1998, quando os resultados do estudo 1 estiveram disponíveis e antes do exame dos resultados do estudo 2, foi acrescentada a pre-

venção da herpes genital desde o mês 0 até o mês 19, com o objetivo de avaliação primária em mulheres soronegativas para o HSV-2 no recrutamento e como avaliação secundária em mulheres soronegativas para o HSV-1 e o HSV-2

Todos os voluntários que tinham um parceiro regular (ou parceiro fonte) com herpes genital confirmado clinicamente foram randomizados para receber a vacina ou uma preparação de controle por injeção intramuscular nos meses 0, 1 e 6, sendo acompanhados por 19 me-

*A infecção genital pelo HSV ocorre no mundo todo e parece ser epidêmica em algumas populações, apesar da disponibilidade de preservativos e tratamento.*

ses. O objetivo primário de eficácia era avaliar a ocorrência de herpes genital clínica junto com um teste positivo de cultura de HSV ou detecção de DNA do HSV por PCR.

A taxa de adesão foi similar nos dois grupos de cada estudo. Aproximadamente 80% dos sujeitos randomizados receberam as três doses e completaram a visita final do estudo. A vacina foi bem tolerada em geral.

## Eficácia

No estudo 1, não foi observada uma eficácia significativa da vacina contra a aquisição do herpes genital em sujeitos soronegativos para HSV-1 e HSV-2 no recrutamento (eficácia de 38%,  $p=0.14$ ). Análises do tempo até a infecção indicaram que a vacina

foi eficaz contra a herpes genital em mulheres (eficácia 73%,  $p=0,01$ ), mas não em homens.

No estudo 2, não observou-se eficácia significativa da vacina contra a aquisição da doença do herpes genital em mulheres soronegativas para o HSV-2. Porém, uma análise de subgrupo indicou que a vacina teve eficácia importante para mulheres soronegativas para HSV-1 e HSV-2, mas não em mulheres soropositivas para HSV-1 e soronegativas para HSV-2. Apesar desses resultados não terem sido estatisticamente significativos, eles mostraram uma tendência à proteção de mulheres soronegativas para o HSV-1 e HSV-2.

Esse estudo mostra uma diferença entre a resposta dos homens e das mulheres soronegativas para HSV-1 e HSV-2, mas não para os que eram soronegativos para HSV-2 e positivos para HSV-1. É importante ressaltar que os resultados não foram estatisticamente significativos, ou seja, a diferença pode ter sido devida ao acaso. Serão necessários outros estudos específicos para determinar se há benefício para as mulheres soronegativas para HSV-1 e HSV-2. Os autores levantam a hipótese de que o sistema imunitário no aparelho genital da mulher e do homem são bem diferentes e, portanto, não devia necessariamente haver a mesma resposta. Por outro lado, os resultados de pouca eficácia em pessoas com HSV-1 e sem HSV-2 podem ser devidos a alguma proteção conferida pela infecção pelo HSV-1. ■

# DAVID GOLD: AJUDANDO A CONSTRUIR A HISTÓRIA DO COMBATE À AIDS

Por Alexandre do Valle Menezes e Ronaldo Mussauer de Lima, da International AIDS Vaccine Initiative (IAVI).

*Militando pela cura da AIDS desde 1984, David Gold é um dos principais ativistas pela divulgação de informação e conhecimento sobre o tema. Nesta entrevista, ele conta como começou a se envolver com o assunto e revela seus pontos de vista sobre a questão.*

## Como você começou a se interessar pela AIDS?

Em meados da década de 80, Nova Iorque era o epicentro da epidemia, especialmente para a comunidade gay. Quem vivia na cidade não podia ignorar o que estava acontecendo em função da AIDS. Comecei trabalhando como voluntário para o Gay Men's Health Crisis – GMHC, em 1984. Eu era advogado naquela época - e ainda sou - e fazia testamentos para as pessoas que estavam doentes, à beira da morte. Fui a uma reunião do ACT UP e o Larry Kramer, fundador do GMHC e do ACT UP, me disse: "Se você quer mesmo ter algum impacto sobre a epidemia, concentre-se na área de pesquisa, pois é só nesse campo que se pode afetá-la de maneira mais crucial." E, desde então, é exatamente com isso que tenho tido a sorte de trabalhar, na militância por melhores pesquisas de medicamentos, terapias e vacinas.

## Então, seu primeiro vínculo foi com o GMHC?

Sim. Depois me envolvi com o ACT UP, no Comitê de Pesquisa e Tratamento. Eu trabalhava muito com a indústria farmacêutica, provavelmente porque tinha muita experiência com o setor privado e entendia como funcionavam as empresas: elas queriam ganhar dinheiro, evitar propaganda negativa e algumas desejavam fazer o bem, se pudessem. Nessa época, organizei um boicote a Hoffman La Roche, que não estava facilitando o acesso expandido a uma de suas medicações em pesquisa.

Fui aprendendo cada vez mais sobre ciência e tratamentos. Então, o GMHC me contratou como diretor

de Informações Médicas. Eu supervisionava toda a informação e também era o editor do Treatment Issues, que é, até hoje, uma das mais importantes publicações sobre tratamento. Fiquei no GMHC de 1990 a 1995 e, em 1992, me lembro de ter pensado: "Por que ninguém está fazendo nada ligado a vacinas?" Acreditava-se que seria feito um ensaio de Fase III de um produto candidato a vacina (gp120) na época e o New York Blood Center seria um dos locais do ensaio. Então, em 1992, formamos um grupo de trabalho comunitário em torno do tema das vacinas para a AIDS, em Nova Iorque, e publicamos o primeiro artigo sobre vacinas para a AIDS chamado "Questões Comunitárias Relacionadas a Vacinas contra a AIDS".

## E como aconteceu a fundação da AVAC?

Em 1995, saí do GMHC e fundei a AVAC (Aids Vaccine Advocacy Coalition), com o Bill Snow. Foi quando conheci o Seth Berkeley, que era da Fundação Rockefeller, e eles me contrataram para criar uma publicação para a International AIDS Vaccine Initiative, o IAVI Report. Em outubro do ano passado, deixei meu cargo de vice-presidente de Políticas e Apoio do Setor Público na IAVI para criar uma empresa que oferece consultoria em saúde global e poder dedicar mais tempo à minha vida pessoal, mas continuo muito ligado à IAVI. Ainda faço parte do Conselho de Curadores da AVAC e tenho trabalhado com alguns projetos bem interessantes, um deles ligado à malária e um outro iniciado pela American Foundation of AIDS Research, chamado Treat Asia, cujo

objetivo é criar redes em locais de ensaios clínicos e de tratamento na Ásia, para assegurar que a população tenha acesso a medicamentos.

## Para o HIV?

Sim. Tem sido muito bom voltar a trabalhar com tratamento, porque isso reforça a importância de se compreender realmente que uma resposta eficaz à epidemia deve incluir acesso a tratamento, vacinas, acesso à informação e intervenções comportamentais. Nenhuma estratégia pode, isoladamente, nos ajudar a enfrentar essa epidemia.

## Como editor do IAVI Report, como foi começar a levantar a discussão sobre o tópico das vacinas contra a AIDS?

A importância de disseminar a informação foi crucial. A publicação precisava ser uma fonte de informações confiáveis. O objetivo não era cobrir o que acontecia na IAVI, mas o que acontecia no campo. Até hoje, o IAVI Report ainda é a única publicação que cobre o tema das vacinas de forma global.

A construção de relações e de lideranças em outros países também foi fundamental. Em nosso trabalho com o Brasil, o diálogo com as lideranças locais tem sido fundamental na construção de relações. Ao meu ver, se desejamos promover uma mobilização global, o ideal para isso é associar-se a pessoas-chaves, construir relações com pessoas que têm credibilidade em seus países, grupos e indivíduos que possam ajudar o país a avançar no tema, educar outros grupos e que as pessoas respeitem o que tenham a dizer.

Acho que o que a IAVI fez foi criar um movimento global, uma rede de pessoas por todo o mundo. Na reunião da UNGASS, a assembléia geral da ONU, em que se falou em acesso a vacinas para a AIDS pela primeira vez na declaração final, vários parceiros nossos estavam lá trabalhando junto a suas delegações nacionais para dar relevância ao tema de vacinas. Para mim, aquela foi a demonstração mais clara de que havíamos conseguido criar uma coalizão global em prol das vacinas contra a AIDS.

**Você acha que o fato de ter conseguido disseminar a informação foi crucial para construir tais relações?**

Acho que foi fundamental, especialmente no mundo atual. Todas as conferências internacionais em que participamos ativamente foram importantes para isso, desde a de 1996, em Vancouver, em que a IAVI foi apresentada, até Genebra, onde recebemos a primeira contribuição da Fundação de Bill Gates e isso virou uma matéria de primeira página. Em Durban, na África do Sul, onde o acesso era a questão chave, lançamos nossos dois ensaios, o do Quênia e o do Reino Unido, mas também levantamos a idéia do acesso às vacinas e de se trabalhar com isso antes que elas sejam produzidas e licenciadas.

Em Barcelona, no ano passado, a IAVI reuniu representantes do mundo todo em uma coalizão, em uma reunião antes da conferência que foi patrocinada pelo governo brasileiro, a OMS, o governo indiano e a União Européia, atores chave no cenário mundial. A reunião mostrou a importância de se promover o debate amplo internacionalmente e mobilizar a mídia.

Essa é uma coisa que aprendi, na realidade, no ACT UP: as manifestações de rua, os pôsteres, coisas desse tipo modificam opiniões. Lembro-me das primeiras notícias que tive dos ativistas brasileiros; eu recebia e-mails sobre como estavam revoltados por que o governo brasileiro não oferecia acesso a tratamento para todo mundo e esses e-mails eram disseminados não apenas no Brasil - iam para todos os



ativistas em Nova Iorque e na Europa. Para mim, esse é outro exemplo de como não é necessário muitas pessoas para se mudar o mundo. Um pequeno grupo de pessoas, de ONGs influenciou o governo brasileiro, que acabou servindo de modelo para muitas outras partes do mundo.

**Como você avalia os avanços no campo de vacinas para a AIDS?**

Acredito que estamos adquirindo um melhor entendimento dos anticorpos e das respostas imunitárias das células, especialmente se analisarmos alguns dos estudos feitos com macacos. No caso da Vaxgen, é claro que a empresa cometeu diversos erros na forma como foram anunciados os resultados, mas eles também demonstraram ser capazes de realizar dois ensaios de Fase III, um na América do Norte e outro na Tailândia. Eles tiveram índices muito altos de adesão dos voluntários. Apesar de cometerem alguns equívocos na interpretação dos resultados, eles contribuíram de forma positiva para essa empreitada e mostraram que realizar ensaios de Fase III é possível.

Na minha percepção, o resultado decepcionante desse ensaio não indica que anticorpos não sejam capazes de proteger contra o HIV, significa que o baixo nível de anticorpos gerados por essa vacina em particular, ao longo de um período curto de tempo, não é capaz de proteger contra o HIV. Há dados atuais que indicam que, se os níveis de anticorpos forem elevados o suficiente, a vacina oferecerá proteção. Se uma vacina será capaz de fazer isso, eu não sei.

Também há evidências de estudos com macacos de que há resposta imunológica das células a algumas vacinas, sendo a mais promissora, aparentemente a da Merck, a vacina com vetor de adenovírus, talvez combinada à vacina de DNA, ou algum outro vetor viral como canarypox, ou MVA. Isso parece demonstrar algum nível de proteção ao SIV, que sabemos ser muito próximo do HIV. O produto da Vaxgen, exceto por um pequeno estudo com chimpanzés, em relação ao qual muitas pessoas estavam bastante céticas, não ofereceu dados que tenham sido publicados, de que a vacina oferecia proteção a macacos. Algumas das vacinas mais novas que estão prestes a serem testadas podem e têm demonstrado alguma capacidade de proteção contra a doença em macacos. Portanto, estou esperançoso de que a vacina da Merck e talvez algumas outras serão capazes de fazer progressos consideráveis, e poderemos demonstrar em ensaios de Fase III que essas vacinas podem atenuar a doença e oferecer alguma proteção contra a infecção.

*Uma resposta eficaz à epidemia deve incluir acesso a tratamento, vacinas, acesso à informação e intervenções comportamentais. Nenhuma estratégia pode, isoladamente, nos ajudar a enfrentar essa epidemia.*

**Como os resultados da Vaxgen podem afetar os planos que estão em andamento para novos ensaios de Fase III, incluindo os ensaios da IAVI?**

Há planos para um ensaio de Fase III, na Tailândia, de uma combinação da vacina canarypox e a gp120 da Vaxgen. Eu não sei o que vai acontecer, mas sei que, no início de fevereiro, a empresa ainda pretendia seguir adiante com o ensaio da Tailândia. Algumas pessoas sugerem que o produto da Vaxgen, mesmo antes dos resultados desses ensaios de Fase III, não acrescenta grande coisa ao outro produto. Na verdade,

pode haver dados de estudos com macacos que demonstram que um vetor viral com uma proteína presente no envelope do vírus pode não ter efeito algum. Então, eu não sei o que vai acontecer, isso dependerá se a Aventis Pasteur e a Vaxgen decidirão seguir adiante. Trata-se de um ensaio grande, com 16 mil pessoas.

O outro problema é que há apenas dois braços no estudo: o braço com canarypox mais gp120 versus o braço que receberá placebo. Portanto, mesmo que seja demonstrado algum nível de proteção, não sabermos qual vacina protegeu. Há também os produtos da IAVI, o DNA e MVA, que estão sendo testados no Quênia e na África Oriental. Se tudo der certo, eles continuarão a avançar; agora encontram-se em Fase II e sei que o objetivo é se poder realizar ensaios de Fase III o mais cedo possível.

*Precisamos estar preparados para um período em que as pessoas poderão ficar um pouco desanimadas e é importante que grupos como o IAVI mantenham a pressão e possam dizer: "Essa é uma luta de longo prazo e nós não vamos desistir".*

Há também os ensaios da Merck que esperamos que também possam entrar na Fase III o quanto antes, mas parece que isso só começará em 2004, ou 2005, o que significa que só em 2007 ou 2008 teremos dados de eficácia, a menos que as vacinas canarypox e gp120 funcionem. Acho que precisamos estar preparados para um período em que as pessoas poderão ficar um pouco desanimadas, e é importante que grupos como o IAVI mantenham a pressão e possam dizer: "Essa é uma luta de longo prazo e não vamos desistir".

Uma outra coisa que será interessante responder através desses estudos é se essas vacinas que geram resposta imunológica por parte das células podem ter algum impacto terapêutico. O objetivo seria desco-

brir se a vacina pode, na ausência dos medicamentos, gerar uma resposta imunológica intensa e ensinar ou ajudar o sistema imunológico a funcionar melhor. Como esses não são ensaios de longo prazo, poderemos saber rapidamente se o vírus está sendo controlado sem a medicação. A Merck e a GlaxoSmithKline estão testando essa hipótese.

### **Qual é o papel do Brasil no esforço internacional de desenvolvimento e de garantia de acesso a uma vacina contra a AIDS?**

O Brasil comprovou a eficácia de um modelo de distribuição de medicamentos para a população, através de vontade política, pressão e compromisso. E isso não apenas ajuda a sustentar o acesso continuado aos medicamentos para a AIDS, mas será um lembrete para todos nós de que é possível fazer com que esses produtos cheguem à população. O Brasil tem um alto nível de credibilidade no atual cenário mundial.

Primeiro, porque agora vocês têm um presidente carismático, que pode divulgar seu próprio país como tendo reagido com razoável sucesso à epidemia. Isso dá ao Brasil uma grande dose de credibilidade e vale, é claro, não só em relação ao presidente, como também ao ministro da Saúde e ao coordenador do Programa Nacional de AIDS, Paulo Teixeira. Todos eles podem participar de reuniões internacionais e falar com uma credibilidade muito maior que a de muitos outros líderes.

Em segundo lugar, está a habilidade de moldar políticas internacionais e globais, pois vocês têm influência sobre grupos como o Fundo Global e a OMS, que ajudarão a desenvolver políticas relativas a essa questão.

Em terceiro lugar, o Brasil é um grande fabricante de vacinas. Vocês têm o Butantã e a Fiocruz, que têm a capacidade para desenvolver e fabricar vacinas. A importância dessas instituições no processo de se buscar a solução última de se produzir uma vacina para o mundo todo em diferentes localidades, com parcerias, não pode ser subestimada.

Em quarto lugar está a contínua produção de bons líderes, ativistas e líderes de ONGs capacitados a trabalhar no cenário global, reconhecendo que é preciso levar em conta não apenas nossos países em particular, mas o contexto internacional. Em quinto lugar, eu diria que está a necessidade de apoiar continuamente a idéia de que só poderemos lidar com a questão do acesso quando tivermos um produto seguro e eficaz. Isso significa que é preciso continuar a apoiar ensaios clínicos justos, éticos, humanos, bem-conduzidos. E acho que, no caso de um produto candidato à vacina que avance para um ensaio de Fase III, é bastante provável que o Brasil tenha um papel significativo na testagem clínica desse produto.

### **Qual é o principal desafio para o campo de vacinas neste momento e como vencê-lo?**

Eu acredito que teremos uma vacina para a AIDS. A questão é se teremos vontade política para comprometer os recursos e as lideranças para assegurar que as coisas avancem o mais rapidamente possível.

O primeiro desafio continua sendo o científico. Trata-se de um vírus difícil, mas estamos aprendendo muito mais sobre o sistema imunológico, sobre quais são as respostas imunológicas de proteção, sobre as pessoas que estão infectadas há muito tempo e não adoeceram, sobre as que se expuseram e não se infectaram, sobre os modelos animais etc. Muitas dessas coisas acabarão tendo benefícios que ultrapassarão em muito o HIV: câncer, imunologia, a medicina em geral. Já somos capazes de proteger macacos de um ramo patogênico do SIV.

Podemos gerar respostas razoavelmente mensuráveis, em termos do sistema imunológico celular e estamos investindo uma porção razoável de recursos no desenvolvimento de uma vacina para a AIDS. Espero que sejamos capazes de sustentar esse investimento e testar produtos em ensaios de eficácia de Fase III o mais rapidamente possível. ■

Tradução de Maria Tereza Vargas

**Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS  
Maio 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.

**Coordenadora do projeto**

Teresinha Martins

**Editor**

Jorge 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 VDDA/RJ, GAPARS e GAPV/MG.

**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](mailto:giv@giv.org.br)

Home page: [www.giv.org.br](http://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](http://www.giv.org.br)



# GLOSSÁRIO DE VACINAS ANTI-HIV

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**CTL (linfócitos T citotóxicos;** também chamadas de células T matadoras): células imunitárias que destroem células do hospedeiro infectadas por vírus, fungos, ou certas bactérias, em contraste com os linfócitos B cujo alvo são geral-

mente 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 poxvirus (que inclui os vírus da varíola humana e da varíola bovina [vaccinia]). 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 frequente de infecção pelo HIV).

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

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

**Imunidade mediada por células** (também chamada imunidade celular): a parte do sistema imunitário cujo alvo são as células do hospedeiro que estão infectadas por microorganismos como vírus, fungos, ou algumas bactérias. 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 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 AG. 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 consultado na íntegra, em inglês: [www.niaid.nih.gov/factsheets/glossary.htm](http://www.niaid.nih.gov/factsheets/glossary.htm)

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