

PERPLEXIDADE

O tema principal desta edição do *Boletim Vacinas* é a perplexidade dos pesquisadores de vacinas diante dos resultados dos ensaios em curso divulgados até agora. Em dois artigos diferentes, o pesquisador Ronald Desrosiers, do Centro de Primatas de Harvard, mostra a oposição entre os cientistas “racionalistas”, que pedem mais pesquisa básica, e os “empiristas”, que querem realizar rapidamente pesquisas clínicas em seres humanos.

Enquanto o debate não chega ao fim, as pesquisas prosseguem. Neste boletim, há um mapa com os ensaios de vacinas iniciados no ano passado e um artigo sobre ensaios de vacinas terapêuticas realizados pela agência francesa ANRS. Há também um novo artigo sobre a motivação e a disponibilidade para participar de pesquisas sobre uma candidata à vacina.

Entre as novidades do Brasil, apresentamos o resumo de um artigo sobre subtipos e uma entrevista com Éspér Kallás, da Universidade Federal de São Paulo, que dirige um ensaio de Fase I de uma vacina da Merck sobre a qual já havíamos falado no último Boletim. Você encontra ainda informações sobre o Comitê de Vacinas do Programa Nacional de DST e AIDS (PNDST-AIDS), que foi absorvido pelo Comitê de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Leia com atenção e divulgue!

Por último, gostaríamos de expressar nossa satisfação pela produção da compilação em CD-ROM de todas as edições do *Boletim Vacinas* publicadas. Desde 1992 até 1995, contribuíram ABIA, GAPA-BA, GAPA-MG, GAPA-RS, Grupo Pela VIDDA-RJ e Grupo Pela VIDDA-SP. De 1999 em diante, o GIV continuou a publicação. A produção do CD-ROM foi possível pelo o apoio do PNDST-AIDS e da IAVI (Iniciativa Internacional da Vacina de AIDS).

A equipe do Boletim de Vacinas

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

A existência de uma vacina anti-HIV pode levar até à erradicação da AIDS, como já aconteceu com a varíola.

Para isso, deve ser capaz de produzir uma reação no sistema imunitário suficiente para neutralizar, eliminar ou controlar o HIV.

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

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

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

Como se testa uma vacina?

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

Fase I: é a introdução de uma vacina candidata numa população humana para determinar a segurança (efeitos adversos e tolerância) e a imunogenicidade (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 o placebo. Esse estudo é chamado de duplo cego.

Passado um tempo (um ano, por exemplo), algumas pessoas de ambos os grupos podem ter entrado em contato com o HIV e podem ter se infectadas. 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 que não se infectam.

2. É possível controlar a infecção aguda pelo HIV.

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

4. A transmissão por meio da mucosa é relativamente ineficiente.

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 conhecem 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. ■

PARA ENTENDER A DISCUSSÃO ATUAL SOBRE PESQUISA DE VACINAS ANTI-HIV

Se você quer saber o que está acontecendo no campo de vacinas anti-HIV, leia o resumo abaixo, e a seção “Para entender as vacinas”. Em linhas gerais, você terá uma idéia sobre o assunto.

Reações que uma vacina deve provocar no sistema imunológico

Ainda não se sabe quais são as reações que o sistema imunológico deve ter para estar protegido contra o HIV – os chamados **indicadores** ou **correlatos de imunidade**. Esse desconhecimento dificulta a pesquisa e é um dos pontos que deve ser esclarecido. Sabe-se que há a reação por produção de anticorpos neutralizantes, chamada de **imunidade humoral**. No entanto, essa reação mostrou ser insuficiente para controlar a infecção. Há, também, a reação de **imunidade celular**, relacionada com a produção de células capazes de eliminar células infectadas. Atualmente, as vacinas candidatas visam à produção de ambas as reações.

Tipos de imunização visada

Inicialmente, esperava-se que a vacina produzisse uma **imunidade esterilizante**, ou seja, uma resposta imunológica que prevenisse completamente o estabelecimento de qualquer infecção detectável, mas, devido às dificuldades

observadas na pesquisa, começou-se a procurar alvos mais modestos, tais como:

a) a **infecção transitória**, em que há carga viral baixa, só detectada imediatamente após a exposição ao HIV (sem vírus detectado no sangue, nos nodos linfáticos ou no lugar de exposição, usando os ensaios PCR mais sensíveis, em seis meses ou mais tarde), com soroconversão transitória ou inexistente;

b) a **infecção controlada**, em que a carga viral é baixa ou permanece em níveis indetectáveis (<1.000 cópias de RNA /ml). Nesse caso, espera-se que a pessoa não venha a desenvolver AIDS ou que esse desenvolvimento demore muito mais do que com uma infecção comum. Por ter baixa carga viral, os níveis virais no sangue e secreções permanecem insuficientes para infectar outros, o que é também importante para a saúde pública.

Variiedades, subtipos etc.

O HIV é bastante variável. Ele foi classificado em três tipos: M (*main*), N e O (*outlier*). O M, o mais difundido no mundo, tem vários subtipos (de A a J). Há ainda os vírus mosaicos, com pedaços de subtipos. Regiões diferentes do mundo podem ter diferentes subtipos circulando (ver *Boletim Vacinas 10*). Devido a essa variedade, uma vacina poderia proteger contra a infecção por um subtipo sem proteger da infecção por outro.

Superinfecção ou reinfeção

É a infecção com uma nova variedade de HIV-1 numa pessoa já infectada pelo vírus. Esperava-se que, uma vez infectado por uma variedade de vírus, o organismo desenvolvesse reações que o protegessem contra novas infecções. Se essas reações existissem, elas seriam as que uma vacina deveria visar. A possibilidade de reinfeção torna o uso de preservativo ainda mais importante para as pessoas que já estão infectadas pelo HIV/AIDS.

A discussão na atualidade: cientistas racionalistas e empiristas

Depois de as vacinas AIDS-VAX não terem mostrado eficácia (ver *Boletim Vacinas 10*) e de outros resultados negativos (ver neste Boletim “Sobre macacos e homens”), voltou a haver um enfrentamento entre cientistas “racionalistas” e “empiristas”. Os primeiros insistem em que deve haver mais pesquisa sobre ciência básica para se entender melhor o que acontece com o sistema imunológico e com os animais para só então, realizar ensaios de grande escala em seres humanos. Os empiristas dizem que pouco se sabe sobre como as vacinas agem em geral e que não se deve esperar para testar produtos promissores em seres humanos. As duas abordagens podem ser contempladas simultaneamente, desde que haja fundos suficientes.

DRÁUZIO E ESPER. UM BATE PAPO SOBRE VACINAS ANTI-HIV

O médico Draúzio Varela conversou com o Prof. Dr. Éspér Kallás (da Universidade Federal de São Paulo) sobre o estudo de vacinas anti-HIV com um produto da Merck iniciado no Rio de Janeiro e em São Paulo. O Boletim Vacinas traz aqui a íntegra desse bate-papo, gentilmente cedido pela TV-UNIFESP

DV: Como é testada uma vacina?

EK: O estudo de vacinas em humanos precisa passar por três Fases:

a) **Fase 1:** testa-se num número limitado de pessoas se a vacina é bem tolerada, (se induz resposta do organismo, se estimula o sistema imunológico. Testam-se (doses diferentes pré-selecionadas nos estudos pré-clínicos em macacos). Essa Fase demora no mínimo dois anos. Se der tudo certo, se a vacina foi bem tolerada, a indução da resposta imunológica adequada e promissora e foi possível determinar a dose a ser administrada, passa-se para a Fase seguinte.

b) **Fase 2:** vamos imaginar que o estudo na Fase 1 tenha sido feito com cem voluntários e que haja um efeito colateral que se manifeste apenas em uma pessoa em cada mil. Cem voluntários não bastam para identificar essa associação. É necessário um número maior de participantes para localizar eventos colaterais mais raros e a vacina passa a ser testada em centenas e centenas ou milhares de pessoas durante mais alguns anos. Se foi bem tolerada, se induziu resposta imunológica com uma dose geralmente já escolhida e os resultados foram promissores, passamos para a Fase 3.

c) **Fase 3:** o propósito nessa Fase é responder se, no caso do HIV, a vacina protege contra a infecção ou contra o desenvolvimento de doenças naqueles que foram infectados pelo vírus. Só nesse momento iremos saber se a vacina é eficaz ou não. Para chegar a essa conclusão são avaliados 7.000, 10.000, 15.000 voluntários. Parte deles recebe a vacina, a outra recebe placebo e todos são acompanhados por algum tempo para saber se, entrando em contato com o



vírus, eles se infectam ou não. Durante todo o processo de pesquisa, nos deparamos com alguns problemas: não se pode de jeito nenhum deixar o voluntário expor-se a riscos; é inaceitável usar uma vacina que tenha a mais remota possibilidade de transmitir o HIV e infectar pessoas; e os participantes devem receber todas as orientações sobre como se proteger contra a exposição ao HIV. Em hipótese nenhuma o vírus poderá ser inoculado numa pessoa que foi vacinada nem ouvir dizer que é para sair por aí tendo relações sem proteção. O respeito à norma ética é absoluto e o procedimento dos pesquisadores contradiz o objetivo da pesquisa que é descobrir se as pessoas se infectam ou não quando em contato com o vírus. Como se vê, conciliar as duas premissas é difícil e retarda o aparecimento da vacina.

DV: Instruir os voluntários para não terem relações sexuais desprotegidas vai contra o interesse do estudo. Não adiantaria, por exemplo, vacinar as freiras enclausuradas de um convento como teste, porque elas sem dúvida não iriam infectar-se nun-

ca. O ideal seria vacinar uma população de altíssimo risco para avaliar se a taxa de infecção cai, mas isso é inaceitável. Dizer: "Olhe, não sei se essa vacina funciona. Você tem que tomar cuidado e reduzir o risco de pegar HIV" não interfere no resultado?

EK: É claro que interfere, mas não se pode agir de forma diferente. Por isso, a coisa mais difícil no estudo final que avalia a eficácia da vacina é identificar o grupo de pessoas altamente expostas, aquelas dentre as quais, se nada fosse feito, de 3% a 10% iriam infectar-se com o HIV no primeiro ano. As medidas de proteção reduzem o risco, mas não o anulam e é nesse resíduo populacional que a vacina mostrará se funciona ou não.

DV: É uma tarefa absurda em termos de trabalho. Na Fase 1, cem pessoas vão ser testadas para ver se suportam a vacina, qual a dose indicada, etc. Na Fase 2, mais de mil participam para, por assim dizer, fazer uma sintonia fina da vacina. Por fim, um número enorme ajuda a verificar se a vacina tem eficácia para a proteção de pessoas não infectadas. Além disso, há um complicador bastante forte, ou seja, o tipo ou subtipo do HIV que existe no Brasil, por exemplo, que é diferente do que circula na África, na Ásia ou na América do Norte. Portanto, esses estudos precisam ser repetidos em diversos países para se ter certeza de que determinada vacina vai funcionar nos quatro cantos do mundo.

EK: Por isso, em todos os estudos de vacina, é muito importante levar em consideração as diferenças regionais. Depois é importante a participação de vários centros. Não se pode achar que uma vacina desenvolvida só nos Estados Unidos ou na França sirva para a

população do Brasil, sem que tenhamos tido a oportunidade de participar do processo de desenvolvimento. Por isso, é fundamental a mobilização dos cientistas, das autoridades e (principalmente das comunidades afetadas pela transmissão do vírus HIV. Todos precisam entender que essa participação faz parte de um processo natural pelo qual temos de passar para desenvolver uma vacina que funcione.

DV: Há dois tipos de vacina contra o HIV: as preventivas e as terapêuticas. As preventivas são usadas nas pessoas não infectadas para que não contraíam o vírus e as terapêuticas, em quem já se infectou, com a finalidade de exaltar uma resposta imunológica mais eficaz. Essa vacina em teste é preventiva ou terapêutica?

EK: O objetivo é preventivo. A vacina terapêutica pode até ser a mesma e há interesse em saber, por exemplo, se pacientes HIV-positivo, recebendo tratamento anti-retroviral, ou seja, os remédios do coquetel, tomando essa vacina, não poderiam diminuir as doses ou parar de tomá-los por algum tempo. Essa é uma questão a ser respondida, mas não é o objetivo deste estudo que está voltado para o desenvolvimento da vacina para quem não foi infectado pelo HIV. Trabalha-se com vacinas contra o HIV contando com duas possibilidades. Primeira é provar se a pessoa que recebeu a vacina tem o sistema imunológico fortalecido contra o vírus a ponto de barrar sua entrada se houver contato com o de outra pessoa. Esse seria o efeito preventivo ideal. Segunda possibilidade: a pessoa entrou em contato com o HIV, mas a vacina não conseguiu barrar sua entrada. Ele entra, mas não causa deficiência imunológica, ou, se a causa, o faz muito lentamente. Obviamente a atenuação ou o bloqueio da (doença serão analisados em qualquer estudo que atinja a Fase 3.

DV: Nesse estudo, vocês esperam juntar quantos voluntários para participarem da Fase um?

EK: São 435 voluntários no mundo todo, 87 dos quais farão parte do estudo em quatro centros da América Latina: um no Peru e três no Brasil. Em São Paulo, na UNIFESP (Universi-

dade Federal do Estado de São Paulo) e no CRTA (Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS), e no Rio de Janeiro, na UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro). Não podemos ainda precisar o número de voluntários que nos caberá acompanhar, mas é uma fração desses 87.

DV: Esses voluntários já estão inscritos?

EK: Eles estão fazendo a inscrição via nossa página na internet no portal da escola: Desde 1999, estamos engajados em estudos para entender como funciona a resposta imunológica das pessoas e como elas se defendem contra o HIV aqui no Brasil. Procuramos determinar também qual o perfil do vírus no nosso país, uma vez que ele sofre alterações diferentes conforme a região do planeta. Além disso, nos interessa saber como é a defesa imunológica do brasileiro porque, com certeza, é diferente da dos americanos, franceses, tailandeses ou sul-africanos. Durante esse período, estivemos nos preparando para fazer estudos com vacinas e recentemente obtivemos a aprovação para conduzir um estudo da Fase 1 de um produto vacinal candidato que vai ser testado em diversos países tentando responder a questão da variabilidade de resposta da vacina ao redor do globo.

DV: Essa vacina é preparada com vírus morto, com vírus atenuado ou com um fragmento do vírus?

EK: Por causa do princípio de segurança que já mencionamos, essa vacina é preparada com fragmento do vírus. Portanto, não há a menor possibilidade de a pessoa receber a vacina e infectar-se pelo HIV ou desenvolver Aids. Essa fração foi escolhida por ser um dos pedaços do vírus que é mais constante, mais conservado e que sofre menos variações ou mutações, uma das características desse vírus. Utilizar uma região do vírus que sofra muitas modificações aumenta a possibilidade de ele adaptar-se e a vacina perder sua serventia.

DV: O que vocês esperam obter com esse estudo?

EK: O objetivo principal é conseguir induzir uma resposta imunológica suficientemente forte para proteger a

pessoa contra o HIV. Espera-se que seja tão forte que possamos percebê-la logo nas primeiras análises, o que abreviaria o tempo de decisão para iniciar a Fase 2. Quem lida com vacinas precisa ser otimista. Nesse campo de vacinas contra Aids, já enfrentamos muitas frustrações. São 20 anos de estudos e pesquisas que, em muitos casos, resultaram em fracasso. Recentemente, foram divulgados três trabalhos que não deram certo na Fase 3. O problema é que a cada dia morrem de Aids milhares de pessoas. A epidemia afeta 14.000 pessoas por dia no mundo, sendo que 95% são infectadas em países em desenvolvimento ou muito pobres. Se por um lado o Brasil é um deles, por outro é um exemplo porque há tratamento para todos os doentes. Em muitos países africanos, porém, esse é um sonho distante. Para dar uma idéia, em vários deles a renda per capita anual é de US\$ 100,00 e o tratamento mais barato que existe atualmente custa por volta de US\$ 250,00.

DV: Você disse que o mais barato tratamento sai por US\$ 250,00 anuais. Quando surgiram os antivirais, o tratamento custava US\$ 12.000,00 por ano. O Brasil teve papel de destaque nessa queda de preços dos antivirais.

EK: Teve e continua tendo. O sucesso do programa brasileiro no tratamento da Aids é espelho para o mundo. Isso está patente não só nos congressos e nos textos publicados, mas nas ações. Por exemplo, a OMS tem procurado levar brasileiros para Genebra a fim de colaborarem nos programas internacionais, inclusive nos programas para os países mais pobres.

DV: Vou fazer uma pergunta que provavelmente está na cabeça de todas as pessoas. Você acredita que teremos uma vacina contra Aids em quanto tempo?

EK: Eu me considero um otimista, mas tenho medo de dar uma data e criar falsas expectativas. Bill Clinton assegurou que em dez anos teríamos uma vacina contra a Aids. Passaram-se cinco e até agora não conseguimos. No entanto, temos que ser otimistas e acreditar que quanto mais rápido vier, melhor. Para atingir esse objetivo vamos fazer tudo o que pudermos. ■

SOBRE HOMENS E MACACOS: A VACINA PARA A AIDS NUMA ENCRUZILHADA

Por Huntly Collins

Extraído da página da AVAC
Coalizão de Ativistas por uma Vacina de AIDS, março 2004, www.avac.org

O quadro “Um batedor cego marca gol?”, apresentado pelo pesquisador da Universidade de Harvard, Ronald Desrosiers, chamou a atenção de centenas de cientistas, entre os 3.900 que assistiram à XI Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas, realizada em São Francisco, no início de fevereiro deste ano. Através do quadro – mostrando um batedor de pênalti, com os olhos vendados, tentando inutilmente chutar uma bola que não via –, Desrosiers, que estuda a versão da AIDS em macacos, no Centro de Pesquisa em Primatas da Nova Inglaterra, filiado a Harvard, veiculou uma crítica não muito sutil aos esforços atuais para o desenvolvimento de uma vacina contra o HIV.

Citando um rol de questões científicas não resolvidas sobre o vírus – junto com estudos da versão do HIV para macacos, no seu laboratório –, Desrosiers afirmou que a pesquisa de vacinas de AIDS precisa voltar à parte básica e superar desafios científicos fundamentais, antes de seguir adiante com mais ensaios de Fase III de vacinas experimentais que têm uma fraca chance de sucesso.

A aguda crítica de Desrosiers – pouco comum nesse encontro anual dos cientistas mais importantes de AIDS dos Estados Unidos – provocou fortes réplicas de cientistas que estão tentando conduzir várias candidatas a vacina a testes em humanos. “Não quero uma vacina para macacos. Pre-

cisamos ser cautelosos, mas devemos levar produtos promissores a ensaios clínicos,” protestou Susan Buchbinder, que lidera a pesquisa de HIV no Departamento de Saúde de São Francisco e que ajudou a revisar o único ensaio de vacina anti-HIV de Fase III realizado nos Estados Unidos.

A Fundação Bill & Melinda Gates afirmou que haverá investimento se os atores tanto do setor público como do setor privado puderem agir em conjunto.

Larry Corey, chefe da Rede de Ensaios da Vacina para o HIV (HVTN), dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, defendeu a posição de Buchbinder, afirmando que nenhum dos modelos em animais pesquisados até hoje é equivalente aos realizados em humanos. “Ensaios clínicos bem realizados poderiam fornecer evidências de valor e acelerar o processo de encontrar uma vacina para a AIDS”, acredita.

Mas as ásperas observações de Desrosiers foram aplaudidas por muitos cientistas. Neal Nathanson, microbiologista da Universidade da Pensilvânia e ex-diretor do Setor de Pesquisa de AIDS do governo norte-americano acredita que, mesmo na ausência de evidência científica mais forte que mostre que a geração atual de candidatas a vacina

para o HIV possa ter sucesso, o impulso de estabelecer grandes redes para a testagem desses produtos em ensaios de Fase III é necessário.

Respondendo a perguntas, Desrosiers explicou que não condenava a realização de ensaios em seres humanos, mas que é preciso mais equilíbrio no desenvolvimento de vacinas para a AIDS, com mais atenção à ciência do que à preparação de grandes ensaios internacionais. “Se obtivermos um bom produto, a infra-estrutura para testá-lo em pessoas aparecerá,” afirmou.

Discussão antiga

O debate não é novo. Existe desde meados da década de 1990, quando os cientistas divergiram quanto ao uso do dinheiro dos contribuintes para financiar um ensaio de Fase III da vacina de subunidade **gp120**, que posteriormente ficou conhecida como AIDS-VAX.

Na época, alguns cientistas se opuseram à utilização de fundos públicos para o ensaio, dizendo que os testes de laboratório do produto mostravam que ele não tinha possibilidades de prevenir a infecção pelo HIV. Outros, particularmente aqueles que trabalhavam pesquisando vacinas para outras doenças, replicavam que o único modo de saber com segurança se uma vacina funciona ou não é testá-la num grande número de pessoas.

O debate de hoje envolve muitos dos mesmos atores que se manifestaram na época, mas, desta vez, ocorre

contra um pano de fundo de dois recentes ensaios de Fase III que demonstraram que a AIDSVAX não tinha eficácia. Além disso, há uma controvérsia sobre a decisão do governo federal dos Estados Unidos de financiar um ensaio de Fase III na Tailândia que muitos cientistas acreditam que não funcionará e são esperados cortes no financiamento federal para o desenvolvimento de vacinas de AIDS nos próximos cinco anos.

Em meio a todas essas incertezas, a Fundação Bill & Melinda Gates sugeriu uma grande reorganização no modo de realizar a pesquisa de vacinas anti-HIV, afirmando que haverá investimento se os atores tanto do setor público como do setor privado puderem agir em conjunto. Por isso, não deve surpreender o ressurgimento do debate borbulhante entre os chamados “racionalistas” (como Desrosiers) e os “empiristas” (como Buchbinder).

O que está em discussão não é um ponto de vista abstrato e filosófico. Há perguntas muito reais sobre como melhor investir os recursos limitados que estão disponíveis – e quem obterá os recursos adicionais que Gates possa colocar na mesa. Um dólar gasto na preparação de ensaios clínicos, por exemplo, é um dólar que não pode ser usado em ciência básica. Inversamente, um dólar investido em ciência básica é um dólar que pode ser usado para testar uma vacina experimental em pessoas.

Desrosiers, que intitulou sua apresentação como “Por que uma vacina efetiva contra o HIV não está ao nosso alcance”, citou a falha de várias vacinas candidatas para a AIDS em proteger macacos imunizados em desafios com SIVmac239 – que causa uma doença como a do HIV em macacos – como evidência de que é necessário dar mais atenção à ciência básica. Uma série de ensaios reportados, no ano passado, por David Watkins, da Universidade de Wisconsin, e por pesquisadores da Mer-

ck, mostrou que os regimes de “primário-mais-reforço”, dentre os quais DNA mais adenovírus ou MVA (cepa do vírus da vaccínia Ankara modificada), ofereceram pouca ou nenhuma proteção para a infecção ou para a progressão da doença, mesmo quando os macacos foram inoculados no máximo da resposta imunitária com SIVmac239 homólogo.

De acordo com Watkins, a cepa inoculada coincidia exatamente com as seqüências de vírus nas vacinas. “Se não podemos nos proteger contra o SIVmac239 clonado e homólogo usando vacinas com seqüências idênticas e em condições ideais, temos muito pouco motivo para otimismo sobre a capacidade protetora desse tipo de vacina,” lamentou.

Se não podemos nos proteger contra o SIVmac239 clonado e homólogo usando vacinas com seqüências idênticas e em condições ideais, temos muito pouco motivo para otimismo sobre a capacidade protetora desse tipo de vacina.

Preocupação

Para Ronald Desrosiers, é igualmente preocupante a falta de correlação entre a proteção real em macacos e os níveis de anticorpos neutralizantes e células CD8+T, que matam células infectadas, medidas com testes laboratoriais padrão. Em um ensaio, ele relatou que três de cinco macacos foram protegidos “espetacularmente” da inoculação de SIVmac239, seguindo a aplicação de uma vacina de SIV vivo atenuado. A atenuação consistia na eliminação de porções do gene do envelope. Dois dos três macacos protegidos não tinham anticorpos neutralizantes detectáveis e apresentavam respostas fracas de CD8, medidos pelos exames padrão. Porém, surpreen-

dentemente, os dois macacos com respostas imunitárias fracas também foram protegidos.

Por outro lado, o pesquisador relatou que macacos inoculados com outras vacinas, incluindo DNA seguido de um reforço de uma vacina que usava como vetor o vírus da Herpes Simplex, demonstraram respostas fortes de CD8 sem, no entanto, ficarem protegidos contra a inoculação de SIVmac239. Segundo Desrosiers, a boa nova é que é possível proteger macacos do SIVmac239 com uma vacina de SIV vivo e atenuado, que produz níveis baixos de anticorpos e células CD8. A má notícia é que os cientistas não sabem o que está protegendo os macacos, uma vez que as respostas imunitárias medidas não se correlacionam com a proteção real.

“Os testes do laboratório padrão não refletem a componente protetora desses experimentos”, contou Desrosiers. Esses exames de laboratório são as principais ferramentas que os cientistas estão usando agora para decidir quais vacinas experimentais devem entrar nos ensaios clínicos em seres humanos. Eles estão sendo usados para avaliar a força das respostas imunitárias em humanos.

Os resultados de Desrosiers, publicados na *Nature Medicine* (ver artigo Chances para uma Vacina, neste Boletim) questionam as atuais correntes de pensamento sobre o desenvolvimento de uma vacina contra o HIV e levantam dúvidas sobre se alguma das vacinas candidatas em processo de pesquisa e desenvolvimento poderá ser eficaz. Algumas dessas vacinas, incluindo a que está sendo desenvolvida pela Merck&Co., têm passado a ensaios em humanos porque protegeram os macacos da progressão da doença, mas não preveniram a infecção. Nessas experiências científicas, os animais foram inoculados com SHIV, um vírus artificial que combina elemen-

tos do HIV e do SIV, quase obrigatórios, atualmente, em pesquisas de vacinas que usam macacos.

Independentemente da popularidade de modelos SHIV, Desrosiers acredita que SIMmac239 é, de fato, o vírus mais apropriado, porque se comporta de modo semelhante ao HIV em humanos. Esse vírus usa o mesmo co-receptor de citocinas que o HIV para entrar nas células e produz uma doença que progride lentamente como a AIDS, num período de vários anos. A doença produzida por SHIV mata o animal em semanas.

Outros relatos

Vários outros artigos apresentados na Conferência de Retrovírus demonstraram as dificuldades científicas para o desenvolvimento de vacinas contra a AIDS. Entre as notícias pouco alentadoras, há uma análise independente dos resultados finais do ensaio da AIDSVAX nos Estados Unidos, que confirmou que não houve um efeito protetor estatisticamente significativo entre negros ou qualquer outro subgrupo que tenha participado do ensaio, além de a vacina não apresentar nenhuma eficácia.

A AIDSVAX foi testada em 5.500 pessoas, das quais a maioria era de homossexuais norte-americanos. A análise, apresentada em setembro por cientistas do governo norte-americano, dessa vez incluiu a participação de cientistas da VaxGen, Inc., companhia que patrocinou o ensaio e que reportou, no ano passado, que a vacina tinha alguma eficácia e um efeito protetor entre negros.

Durante a Conferência, pela primeira vez num fórum público, pesquisadores da Tailândia relataram os resultados finais do ensaio de Fase III da versão tailandesa da mesma vacina. No teste, participaram 2.500 usuários de drogas injetáveis: aproximadamente 8,4 % dos vacinados contra 8,3 % dos que receberam placebo ficaram infectados, mostrando

que a vacina não tem eficácia. “O sucesso do ensaio nem sempre significa o sucesso da vacina”, justificou Punnee Pitisuthum, pesquisadora da Universidade de Mahidol.

Os resultados dos dois ensaios – os primeiros ensaios de Fase III de uma vacina experimental de AIDS – não surpreenderam os cientistas básicos, que há dez anos, previram que a vacina ia falhar. Embora o produto tenha estimulado anticorpos que podiam proteger contra a infecção pelo HIV do laboratório, os mesmos anticorpos não neutralizaram o vírus do sangue dos soropositivos.

Os resultados de Desrosiers questionam as correntes atuais de pensamento sobre o desenvolvimento de uma vacina contra o HIV e levantam dúvidas sobre se alguma das vacinas candidatas em processo de pesquisa e desenvolvimento poderá ser eficaz.

Desde então, os resultados de ciência básica de HIV têm estimulado o desenvolvimento de vacinas com mais potencial. Ainda assim, há grandes obstáculos, como mostraram outros estudos na Conferência deste ano.

Todd M. Allen e colegas do Centro de Parceria em Pesquisa de AIDS de Harvard, do Hospital Público de Massachusetts, demonstraram que uma versão de uma molécula geneticamente herdada que o corpo usa para apresentar pedaços de proteínas do HIV às células do sistema imunitário está associada a mutações que deixam que o HIV escape da identificação pelas células CTL.

Mais adversidades

Uma equipe no laboratório de Douglas Richman, da Universidade da Califórnia, em San Diego, documentou três casos de superinfecção entre um grupo de 54 indivíduos recentemente infectados. Após cin-

co a treze meses de suas infecções originais, três pessoas foram novamente infectadas com um vírus com seqüência genética diferente do vírus original. Seis meses depois de serem superinfectados, as cargas virais desses indivíduos cresceram mais de 100 vezes e a contagem de CD4 caiu significativamente.

Embora ninguém saiba se o mesmo fenômeno aconteceria numa pessoa soronegativa cujo sistema imunitário tenha sido fortalecido com uma vacina, o relatório levanta temas problemáticos para os pesquisadores de vacinas que estão contando com o estímulo da imunidade celular para prevenir que portadores de HIV desenvolvam AIDS. A implicação do estudo de Richman é que, mesmo se uma vacina induzisse uma resposta de CD8 que protegesse a pessoa contra a infecção inicial, talvez não funcionasse contra um vírus com um genoma diferente. Todas as pessoas no estudo foram infectadas com o subtipo B do vírus, predominante na América do Norte, mas, mesmo dentro desse subtipo de vírus, existe variação genética suficiente para confundir profundamente a resposta das células CD8.

Em outro golpe a vacinas contra AIDS baseadas em imunidade celular para retardar a progressão da doença, Bruce Walker e colaboradores anunciaram, num hospital de Massachusetts, que as respostas celulares imunitárias não duram muito tempo em pessoas recentemente infectadas que suspenderam o tratamento com anti-retrovirais, depois de terem conseguido suprimir o vírus num programa de interrupções estruturadas de tratamento. Seis meses depois da terceira interrupção, a carga viral começou a subir e a contagem de CD4 caiu na maioria das pessoas. Porém, como o estudo foi feito com apenas 14 pessoas, será preciso um estudo maior para confirmar os resultados.

Cientistas do governo dos Estados Unidos, trabalhando sob a direção de Anthony Fauci, diretor do Ins-

tituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas, relataram a descoberta de um subtipo de células T reguladoras que suprimem células CD4 infectadas com HIV e CTLs depois da infecção. Esse achado sugere que talvez seja possível gerar uma resposta imunológica melhor eliminando os supressores. Mas essas descobertas sugerem que as tentativas de aumentar as respostas de CD4 e CTL através de imunizações vão fracassar, já que as reações serão controladas por células T regulatórias.

Vários estudos apresentados na Conferência questionaram, também, o teste ELISpot, que permite que cientistas avaliem amostras de sangue de pessoas vacinadas para ver se a vacina produz uma reação forte nas células CD8, que produzem o interferon-gama (INF- γ). Entretanto, a equipe de Walker, em Massachussets, anunciou estudos laboratoriais que demonstram que as únicas células CD8 que produzem INF- γ capazes de matar células infectadas também produzem o chamado fator alfa de necrose tumoral (TNF- α). O resultado do estudo permite supor que talvez ELISpot esteja sobreestimando a imunogenicidade de vacinas que estimulam imunidade celular.

Mesmo que o SHIV, o vírus artificial que infecta macacos, tenha sido usado para testar vacinas em macacos nos últimos anos, cientistas do governo norte-americano apresentaram evidências adicionais de que o modelo SIV – e não o SHIV – imita melhor a infecção humana com o HIV. O SHIV, descobriram os cientistas, infecta células CD4 com o receptor de citocinas CXCR4, enquanto o SIV infecta células CD4 com o receptor CCR5, o mesmo que o HIV usa no começo da infecção de humanos.

Estudo australiano

Embora ativistas da comunidade soropositiva tenham reivindicado uma vacina terapêutica que ajudasse o sistema imunitário a combater o HIV em pessoas que já estão infecta-

das, pesquisadores australianos, sob a direção de David Cooper, reportaram descobertas decepcionantes sobre duas vacinas terapêuticas testadas em pessoas que conseguiram suprimir a replicação viral com tratamento com ARV.

Num estudo, 79 pessoas foram randomizadas em três grupos: placebo, uma vacina com canarypox e vários genes do HIV, ou uma primeira dose de canarypox seguido por uma de Remune, uma vacina terapêutica desenvolvida por Jonas Salk. A eficácia foi medida comparando-se a proporção de pessoas com uma carga viral inferior a mil cópias, 24 semanas depois de suspender o tratamento com ARV. O estudo – o primeiro ensaio controlado, duplo-cego de uma vacina terapêutica – não encontrou nenhuma diferença entre o grupo placebo e os grupos vacinados.

Um outro estudo, realizado en-

O laboratório de Mark Feinberg, da Universidade de Emory, apresentou resultados promissores de experiências científicas com modelos de computador, cujo objetivo foi determinar a possibilidade de testar a eficácia de vacinas em macacos inoculando vírus repetidamente e em dose baixa, a fim de simular melhor o modo pelo qual as pessoas se infectam, em contraste com as inoculações atuais, que usam doses altas.

tre 35 pessoas em terapia com ARV, avaliou o impacto de se misturarem três doses da vacina com o vetor fowlpox, ou a mesma vacina mais IFN- γ , ao regime anti-retroviral. O estudo não achou diferenças significativas no número de células CD8 específicas para HIV nos sujeitos que rece-

beram vacinas em comparação aos que só receberam antivirais. Vinte e cinco pessoas escolheram participar de um segundo estudo, no qual receberam mais uma dose da vacina, fowlpox parcial ou completa, ou placebo. Depois disso, suspenderam os anti-retrovirais. A carga viral aumentou em todos os grupos, mas aumentou menos no grupo que estava recebendo o vetor fowlpox completo. Porém não houve uma diferença no tempo para reinício de terapia entre os que receberam vacinas e os que receberam placebo.

A procura de uma vacina eficaz de AIDS está se revelando um processo muito mais demorado do que o previsto (o ex-presidente Bill Clinton, em 1997, estabeleceu o prazo de dez anos para a descoberta de uma vacina). Na palestra “O futuro da terapia anti-retroviral: o que acontecerá se não houver uma vacina?”, o pesquisador da Universidade do Colorado, Robert “Chip” Schooley, sugeriu que os cientistas pensem em remédios anti-AIDS, como inibidores de entrada e vacinas preventivas, e comecem a considerar a possibilidade de produção de vacinas baseadas em células que possam prevenir o progresso da doença, mas não a infecção, como terapias potenciais.

Ainda há esperança

Em meio ao pessimismo expressado na conferência sobre as possibilidades de se obter uma vacina de HIV a curto prazo, alguns estudos mostraram progresso no desenvolvimento de uma vacina. Na Seção de Pôsteres, o laboratório de Mark Feinberg, da Universidade de Emory, apresentou resultados promissores de experiências científicas com modelos de computador, cujo objetivo foi determinar a possibilidade de testar a eficácia de vacinas em macacos inoculando vírus repetidamente e em dose baixa, a fim de simular melhor o modo com que as pessoas se infectam, em contraste com as inocu-

lações atuais, que usam doses altas. Os modelos computacionais demonstraram que seria possível fazer testes mais realistas sem utilizar um número excessivo de macacos. O grupo está planejando fazer testes de dose baixa em sua pesquisa sobre microbicidas.

Os cientistas da Universidade de Duke, da Universidade do Alabama e do Laboratório de Pesquisa de Los Alamos relataram progresso na criação de um imunógeno que poderia causar respostas imunitárias humorais e celulares a cinco subtipos diferentes de HIV encontrados em várias partes do mundo - A,B,C, D e uma forma recombinante AE. Os cientistas se concentraram no gene **env**, que codifica a proteína na camada externa do HIV. Identificando seqüências genéticas específicas de **env** comuns a todos os subtipos, os pesquisadores desenvolveram a chamada "seqüência de consenso". Nas experiências com camundongos, a seqüência de consenso – transmitida em vacinas de vetores virais – suscitou respostas de CD4 e anticorpos para todos os subtipos. Esses resultados sugerem que as seqüências de consenso de vários genes podem superar o problema da diversidade do HIV.

Num *display* de pôsteres, Martha Mathas, da Universidade da Califórnia, relatou que 11 de 17 macacos jovens vacinados com alguma de duas vacinas de vetor viral foram protegidos de uma ingestão bucal de baixa dose com SIVmac239. Em comparação, entre cinco macacos jovens de um grupo controle, quatro ficaram infectados. O vírus foi ingerido com uma mamadeira – um procedimento que pretendia simular a infecção pelo leite materno. As vacinas dessa experiência utilizaram vetores MVA e canarypox, os dois expressando genes **gag**, **pol** e **env** do SIV. O estudo, que ainda está em andamento, relatou a condição dos animais depois de cinco semanas da ingestão oral. Será preciso mais tempo para avaliar a duração da proteção.

Dennis Burton, do Instituto de Pesquisa Scripps, de La Jolla, apresentou as experiências do seu laboratório para desenvolver uma vacina gerando anticorpos com ampla capacidade de neutralizar o HIV. Burton está estudando a estrutura de anticorpos raros que surgem naturalmente e têm a capacidade de neutralizar o vírus. O objetivo é conhecer o funcionamento desses anticorpos para desenvolver imunógenos que possam fazer o mesmo.

Dúvida

Em meio a tantos relatos, uma dúvida persiste: como deveriam prosseguir a pesquisa e o desenvolvimento de uma vacina? Seria necessário, como Desrosiers argumentou, reiniciar o processo de planejamento e conduzir mais testes de ciência básica para resolver os desafios fundamentais, como, por exemplo, gerar uma resposta eficaz de anticorpo? Ou deveríamos continuar sem mudanças – desenvolvendo mais e mais vacinas experimentais para testes em humanos numa série de ensaios de Fase I, II e III?

Numa palestra no último dia da conferência, Buchbinder disse que não se trata necessariamente de escolher entre uma ou outra alternativa. Ela apoiou a continuidade da pesquisa básica, e também e da pesquisa clínica de ensaios tipo Fase IIb, que recrutam até 2 mil pessoas. Os resultados seriam usados para a obtenção mais rápida de dados sobre a eficácia e possíveis indicadores de proteção.

Se corretamente planejados e realizados, esses ensaios facilitariam o progresso em direção a uma vacina e produziriam informação útil que ajudaria no desenvolvimento de futuras candidatas a vacina. Essencialmente, os ensaios seriam ferramentas de pesquisa e não um caminho rotineiro que conduzisse a um produto.

Independentemente dos resultados desse debate, é indiscutível que o HIV continua a se expandir, em especial no mundo subdesenvolvido e em particular em meninas e mulheres jovens. Esse

foi um ponto chave na intervenção de Stephen Lewis, ex-embaixador do Canadá na ONU e atualmente enviado especial da ONU para assuntos relacionados com o HIV/AIDS na África.

Segundo ele, no continente africano, que tem o maior índice de HIV no mundo, as mulheres constituem dois terços das mais de 10 milhões de pessoas que têm entre 15 e 24 anos e vivem com HIV. Mesmo considerando que alguns têm acesso a tratamento com ARV, a maioria continua sem esses benefícios.

O ex-embaixador elogiou os esforços científicos para encontrar um microbicida que dê às mulheres uma opção para prevenir a infecção pelo HIV e sugeriu que elas estejam entre os grupos prioritários para receber ações de prevenção, tratamento e assistência em países em desenvolvimento. Também destacou que é o momento para atentar às desigualdades de gênero que sustentam a epidemia em mulheres africanas e pediu um maior respeito às leis contra o estupro, à reforma de leis que limitam o direito de herança e de propriedade das mulheres, e à cassação de professores que assediam as suas alunas.

Lewis fez um apelo contundente aos cientistas para que saiam do papel de observadores e ajudem a fazer o Ocidente compreender a devastação catastrófica que o HIV causa na África: "Em algum momento de suas vidas, têm que haver tempo para gritar de seus telhados. Digam ao mundo e aos seus governos, especialmente aos governos ocidentais, que um apocalipse começou e tem que ser detido antes que nos engula a todos. Se a moralidade está ausente nas ações dos governos, então deve ser reencontrada no ativismo dos indivíduos."

A pesquisa sobre vacinas contra AIDS precisa voltar à parte básica e superar desafios científicos fundamentais, antes de seguir adiante com mais ensaios de Fase III de vacinas experimentais, que têm uma fraca chance de sucesso. ■

UMA PESQUISA EM INDIVÍDUOS CRONICAMENTE INFECTADOS

Por Rodrigo M. Brindeiro, Ricardo S. Díaz, Ester C. Sabino, Mariza G. Morgado, Ivone L. Pirese, Luís Brigido, Maria C. Dantas, Draúrio Barreira, Paulo R. Teixeira, Amílcar Tanuri e Rede Brasileira de Pesquisa de Resistência aos Medicamentos
(Adaptado de AIDS 17, pp. 1063-1067)

O desenvolvimento de resistência a medicamentos continua sendo um dos mais graves obstáculos para deter a disseminação de HIV durante a terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART). Nos países desenvolvidos, a prevalência da transmissão de vírus resistentes a um ou mais agentes anti-retrovirais tem aumentado nos últimos anos. A faixa de taxas relatadas entre os recém-soroconvertidos inclui: 5% a 11% na Suíça, 10% a 17% na França, 13% na Alemanha, 14% no Reino Unido, 15% a 26% na América do Norte, 23% a 26% na Espanha, 5% a 7% nos Estados Unidos e 15,4% na Argentina.

Mutações associadas à resistência aos NRTIs (inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos), especialmente AZT e lamivudina (3TC), são as mais predominantes entre os pacientes HIV positivos que ainda não passaram por tratamento. A predominância de variedades do HIV com pelo menos uma mutação resistente a medicamentos na África, América do Sul e região do Caribe é baixa (menos de 7%) e a frequência de mutações adicionais é elevada (cerca de 90%).

As taxas de prevalência para o HIV/AIDS no Brasil são de aproximadamente 0,6% da população, segundo informações do Ministério da Saúde (www.aids.gov.br). O país tem apresentado uma alteração constante no caráter da epidemia de HIV-1 com relação à proporção de

infecção por sexo e comportamento de risco. Desde o início da epidemia, os padrões de infecção por HIV foram desviados para mulheres e heterossexuais. O perfil de subtipo de HIV-1 do país inclui o subtipo B do HIV-1 com maior circulação, mas outros subtipos, como seqüências divergentes de F, C e B/C e B/F, também circulam.

HIV-BResNet: análises genotípicas

O Ministério da Saúde tem patrocinado uma política de acesso universal aos medicamentos anti-retrovirais para pacientes com AIDS desde 1996. Para poder monitorar a transmissão de variantes resistentes a medicamentos e o perfil de subtipos no Brasil, estabeleceu-se a Rede Brasileira de Pesquisa de Resistência aos Medicamentos (HIV-BResNet) entre a população que ainda não recebeu

Apesar dos recentes relatórios sugerirem que o teste de resistência genotípica possui um benefício significativo na predição da resposta virológica às alternativas terapêuticas para pacientes que apresentam falha virológica, não existem dados para apoiar a utilização de rotina de testes de resistência em pacientes que nunca foram tratados e que estão no início da terapia.

tratamento. Com esse objetivo, a rede realizou análises genotípicas de indivíduos assintomáticos HIV positivos que não receberam tratamento, diagnosticados em 13 centros voluntários de aconselhamento e testes em diferentes regiões no país em 2001.

Para realizar a pesquisa, o plasma de 535 indivíduos HIV-1-positivos confirmado por sorologia foi isolado em diferentes centros voluntários de aconselhamento e teste do Ministério da Saúde. O período de coleta foi de três meses. Esses centros transpõem regiões metropolitanas localizadas em oito diferentes estados brasileiros – Rio Grande do Sul (n = 139), Paraná (n = 147), São Paulo (n = 100), Rio de Janeiro (n = 83), Mato Grosso do Sul (n = 7), Pará (n = 17), Bahia (n = 12), e Ceará (n = 30) –, abrangendo 45% dos pacientes brasileiros sob tratamento de HAART.

Nenhum dos indivíduos tinha sido exposto anteriormente a qualquer tratamento anti-retroviral, de acordo com declarações individuais. O estudo foi aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) e pela CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) como Estudo Anônimo Desvinculado.

Isolamento, ampliação e ordenação de RNA e resultados

Os dados epidemiológicos mostram uma proporção de sexo praticamente idêntica (1,45 de feminino para masculino) entre as amostras.

Oito amostras (2,24%) apresentaram mutações primárias associadas à resistência aos IP (inibidores da protease), oito (2,36%) a NRTI e sete (2,06%) a NNRTI (inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos).

Não houve caso de indivíduos com mutações primárias para mais de uma classe de medicamentos anti-retrovirais, exceto para uma amostra. Quando os indivíduos com mutações primárias nas regiões TR (transcriptase reversa) e PR (protease) foram estratificados em diferentes áreas geográficas, não houve agrupamentos de prevalência de mutação em qualquer área específica, exceto no IP, que não foi encontrado nos estados do Nordeste.

Não houve associação significativa entre a presença de genótipos resistentes nos indivíduos estudados e o soro-status de HIV ($P = 0,4552$) ou o uso de medicamentos anti-retrovirais ($P = 0,2696$) relatados pelos parceiros sexuais. Contrariamente à baixa prevalência de mutações primárias à resistência a medicamentos, muitas mutações adicionais foram encontradas no gene PR. Houve uma associação nítida de substituições adicionais de L63P e M36I com a designação do subtipo. A primeira foi associada ao subtipo B, enquanto a segunda estava nitidamente associada aos subtipos F e C.

O mesmo tipo de análise foi conduzido para as seqüências encontradas de TR de aminoácidos.

Há um mapa do território brasileiro mostrando a distribuição dos subtipos encontrados na base de dados na Figura 1. Identificaram-se os seguintes vírus: 231 (64,9%) e 212 (62,5%) de subtipo B, 81 (22,8%) e 100 (29,5%) de subtipo C, e 42 (11,8%) e 27 (8%) de subtipo F, baseados nas regiões genômicas de PR e TR, respectivamente.

Quando ambas as regiões genômicas foram analisadas simultaneamente, 42 seqüências apresentaram evidências de divergência entre dois dos subtipos, tais como PRC/RTB, PRB/RTC, PRB/RTF, PRF/RTB, PRC/RTF, e PRF/RTC. Esses genomas divergentes, juntos, representam 14,48% do total de amostras analisadas nas duas regiões.

Uma baixa prevalência de mutações resistentes a medicamentos foi observada em variantes genéticas do HIV-1 de indivíduos HIV positivos, diagnosticados nos centros brasileiros voluntários de aconselhamento

O desenvolvimento de resistência a medicamentos continua sendo um dos mais graves obstáculos para deter a disseminação de HIV durante a terapia anti-retroviral altamente ativa. Nos países desenvolvidos, a prevalência da transmissão de vírus que são resistentes a um ou mais agentes anti-retrovirais tem aumentado nos últimos anos.

e testes em 2001, indicando uma baixa ocorrência (4,42% para NRTI e NNRTI, e 2,24% para PI) de variantes genéticas resistentes circulando entre indivíduos que ainda não tinham recebido tratamento. Esses resultados são opostos aos originados a partir das amostras coletadas no país até 1998, nos quais foi encontrada uma baixa prevalência (2%) de isolados com resistência genotípica.

Discussão

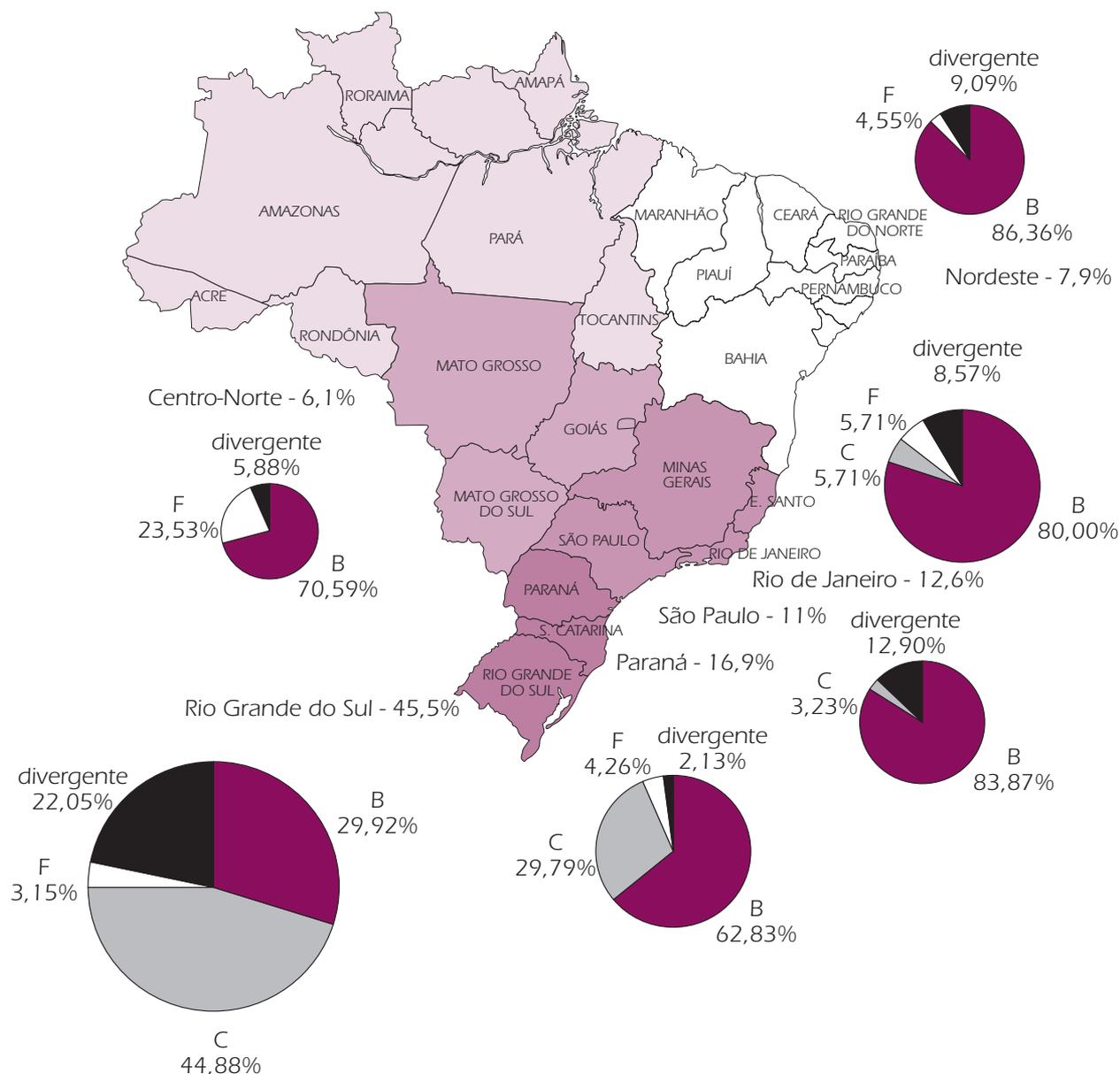
Entretanto, nossas descobertas estão de acordo com a proporção de indivíduos que ainda não receberam tratamento, infectados com vírus resistentes a medicamentos

identificados em estudos de outros países da América Latina e África. Muitos relatórios sugerem que não houve aumento, enquanto outros mostram aumento ou até mesmo redução da prevalência de transmissão dessas variedades resistentes. Todavia, estudos conduzidos na Europa e na América do Norte relataram a transmissão de variedades resistentes a medicamentos em 10% a 25% dos indivíduos com infecção HIV primária e em 5% a 17% dos indivíduos que não tinham recebido nenhum tipo de terapia.

Apesar de as datas dos primeiros diagnósticos de infecção de HIV e coleta de amostras serem as mesmas no nosso estudo, não podemos excluir a possível reversão de mutantes transmitidos, resistentes a medicamentos, em vírus fenótipos típicos desde a infecção primária. Embora, nossos dados possam subestimar a verdadeira prevalência de resistência primária a medicamentos anti-retrovirais, foi demonstrada a persistência das mutações transmitidas ou adquiridas resistentes a medicamentos na ausência de pressão seletiva de medicamentos.

A presença de diversas mutações adicionais PR pode reduzir a barreira genética e produzir uma seleção mais rápida de variantes resistentes, quando comparados com os fenótipos típicos isolados. Dados recentes sugerem que algumas das mutações polimórficas nas posições 10, 36, 63, 71, e 77 em PR podem estar associadas à falha terapêutica em pacientes que não passaram por tratamento e em pacientes que já foram tratados.

Também é possível encontrar alguns indivíduos com vírus mostrando mutações previamente implicados em níveis intermediários de resistência fenotípica a medicamentos NNRTI.



Distribuição geográfica

Observou-se uma grande proporção de subtipo C do HIV-1 na Região Sul do Brasil. Pesquisas anteriores realizadas no país demonstraram frequências de cerca de 3% de vírus de subtipo C. Descobriu-se também que quase 30% dos vírus circulando na Região Sudeste são do subtipo C.

É possível especular sobre um aumento na prevalência do subtipo C nas cidades do sudeste do país. Essa elevada prevalência de amostras do

subtipo C diminui rumo ao norte: a prevalência foi de 24% no Paraná e 3% em São Paulo.

O subtipo F está disseminado em todo o território brasileiro e corresponde a aproximadamente 10% das amostras analisadas nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo. Recentemente, diversos grupos relataram o aparecimento de formas recombinantes de subtipo B e F.

Na verdade, na base de dados da pesquisa, as variantes genéticas do protótipo F estão em número

menor, quando comparadas com os parceiros divergentes com genoma de subtipo com seqüências F. Os dados apóiam achados anteriores, de-

A predominância de variedades do HIV com pelo menos uma mutação resistente a medicamentos na África, América do Sul e região do Caribe é baixa (menos de 7%) e a frequência de mutações adicionais é elevada (cerca de 90%).

mostrando uma ampla disseminação geográfica de protótipos e formas divergentes de subtipo de subtipo F isolados. Variantes genéticas relacionadas com o subtipo C diminuem ao norte e os vírus associados com subtipo F aumentam em direção à Região Norte e central do país (Figura 1).

A designação isolada de subtipos pode não estar associada a fatores de risco ou mutações primárias. Entretanto, uma significativa correlação foi observada entre o subtipo C isolado e sexo nos centros da Região Sul. Essas variedades foram encontradas predominantemente em mulheres ($P = 0,0026$), com uma proporção de sexo masculino para feminino de 0,89. Isso é comparável com uma proporção de 2,45 com relação aos vírus de subtipo B.

Para monitorar a transmissão de variantes resistentes a medicamentos e o perfil de subtipos no Brasil, estasbeleceu-se a Rede Brasileira de Pesquisa de Resistência aos Medicamentos entre a população que ainda não recebeu tratamento.

A observação pode estar associada à recente introdução desse subtipo nessa região, em conjunto com a feminilização da epidemia no Brasil. Da mesma forma, houve uma tendência a encontrar subtipos C isolados em indivíduos relatando práticas heterossexuais como fator de risco ($P < 0,112$).

Apesar de os recentes relatórios sugerirem que o teste de resistência genotípica tem um benefício significativo na predição da resposta virológica às alternativas terapêuticas para pacientes que apresentam falha virológica, não há dados para apoiar a utilização de rotina de testes de resistência em pacientes que nunca foram tratados e que estão no início da terapia. As descobertas relatadas no estudo não sugerem a necessidade de testes genotípicos de rotina entre a população de pacientes que ainda não recebeu tratamento. Mas o monitoramento epidemiológico da prevalência de resistência primária deve ser implementado como rotina em países com ampla disponibilidade de HAART.

ERRAMOS

A Dra. Mariza Morgado, da FIOCRUZ do Rio de Janeiro, gentilmente nos informou que erramos no Boletim 10, no gráfico de distribuição de subtipos no Brasil por Região.

Agradecemos à Dra. Morgado por sua observação e publicamos agora a distribuição certa, da qual ela é autora.

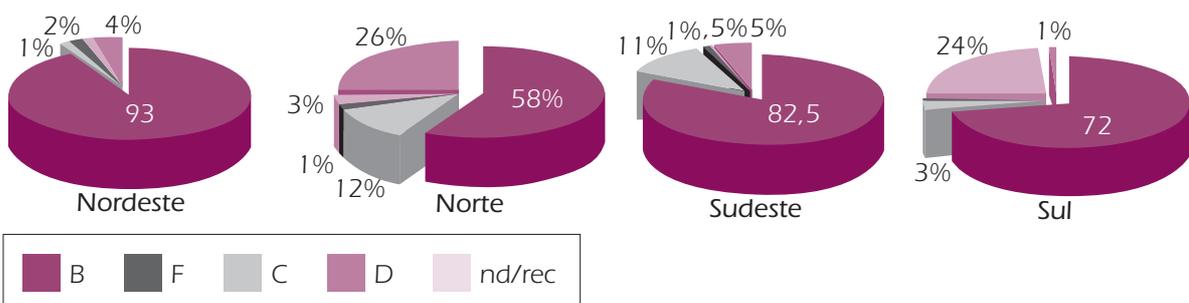
Em tempo, também incluímos uma resenha de um artigo de pesquisadores brasileiros sobre distribuição de subtipos referentes a amostras em diferentes estados do Brasil.

Distribuição de subtipos de HIV-1 no Brasil

Região/Subtipo	B (%)	C (%)	D (%)	F (%)
Norte	58	3	1	12
Nordeste	93	2	2	1
Sudeste	82,5	0,5	1	11
Sul	72	24		3

(Morgado, 2003)

Subtipos HIV-1 no Brasil
Distribuição por região geográfica



M Morgado, 2000 - Revista AIDS 2003

AS CHANCES PARA UMA VACINA ANTI-AIDS

Por Ronald C. Desrosiers, do Centro de Pesquisa de Primatas de Nova Inglaterra, Faculdade de Medicina de Harvard
(ronald.desrosiers@hms.harvard.edu)
(Adaptado de Nature 10 (3), mar. 2004)

Diversas linhas de evidência indicam que o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV-1 será, no mínimo, extremamente difícil. A incapacidade para resolver questões científicas fundamentais é a causa principal da inexistência de uma vacina eficaz que esteja ao nosso alcance. É necessário um esforço renovado, organizado e focado para ultrapassar esses obstáculos.

“Você nunca será derrotado até desistir”

—T.S. Eliot

Vinte anos se passaram desde a descoberta do HIV e sua associação com a AIDS. Apesar de muita esperança e promessas, não há uma vacina que proteja as populações vulneráveis em todo o planeta. Este breve comentário tenta dar uma avaliação realista de onde e como estão os esforços com relação ao desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV-1 para uso mundial.

Existe uma ampla evidência de que o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV-1 será, no mínimo, extremamente difícil. As abordagens de vacina mais promissoras atualmente em estudos clínicos têm poucas chances de ser eficazes. Este documento apresenta cinco linhas de evidências para apoiar essas alegações.

A resposta imunológica natural não é eficaz

A resposta imunológica natural ao HIV-1 normalmente nunca é eficaz. Indivíduos infectados com esse vírus apresentam aparentemente fortes respostas de anticorpos e respostas virais específicas de células CD8+. Ainda assim, o HIV-1 continua a ser replicado semana a semana, mês a mês, eventualmente matando o hospedeiro.

Agora, é claro que o HIV envolveu diversas estratégias específicas de evasão imunológica, para permitir a replicação viral contínua. Essas estratégias incluem: seleção de variantes genéricas, que são variantes de escape antigênico; resistência inerente à neutralização mediada por anticorpos; redução da taxa de moléculas de MHC classe I de principal identidade imunológica na superfície de células infectadas, por um produto de gene viral (**nef**); e a destruição de células CD4+ virais específicas.

Para uma vacina ser eficaz, ela precisa gerar respostas imunológicas superiores às respostas imunológicas naturais contra a infecção para HIV-1. Superior não significa necessariamente maior em magnitude, mas diferente, no sentido de proteger de uma forma que a resposta imunológica natural não protege.

Falência na proteção de macacos

Estratégias promissoras de vacinas que seguem para ensaios clínicos com humanos incluem protocolos de adenovírus recombinante e primário mais reforço, que usam uma preparação inicial com um vetor plasmídeo de DNA contendo antígenos de HIV-1, seguido por segunda dose com um poxvírus recombinante ou adenovírus contendo o(s) mesmo(s) antígeno(s).

Essas vacinas expressam a proteína **gag** viral ou **gag** mais antígenos virais adicionais. Apesar de essas vacinas terem protegido primatas contra o SHIV89.6P, não conseguiram protegê-los contra o SIV239.

A explicação para os resultados tão diferentes com o SHIV89.6P ainda não está completamente definida. Devemos observar, entretanto, que a patogênese do SHIV89.6P não é a mesma dos lentivírus, e que, na verdade, todas as abordagens de vacina testadas — inclusive imunização com peptídeos — protegem contra o SHIV89.6P.

Contrariamente ao SHIV89.6P, as principais propriedades biológicas do SIV239 em macacos da raça *rhesus* imitam as propriedades do HIV-1 em humanos: o SIV239 usa o CCR5 como co-receptor para entrar nas células, é dificilmente neutralizável e induz reduções progressivas de contagens de CD4 e uma linha progressiva da doença em macacos da raça *rhesus*.

O fator que mais desaponta com relação à falha ao proteger contra o SIV239 é que a variante genética exposta era exatamente compatível à seqüência da variante genética da vacina, e a exposição ocorreu no pico ou perto das respostas imunológicas induzidas pela vacina.

Se não podemos proteger contra o SIV239 clonado e homogêneo com vacinas que apresentam compatibilidade exata com relação à seqüência e em condições ideais, há poucas razões para sermos otimistas.

Superinfecção

A falha de proteção de uma infecção controlada de HIV-1 contra uma superinfecção patogênica é ilustrada por um estudo de caso publicado recentemente por Altfeld *et al.* Um homem que freqüentava a clínica logo depois da exposição ao HIV-1 foi colocado em terapia anti-retroviral durante a infecção primária.

Depois de diversas interrupções terapêuticas estratégicas, as cargas virais do paciente estavam baixas e havia um controle imunológico consideravelmente bom contra o HIV-1 na ausência de terapia contínua com anti-retroviral.

Entretanto, depois de uma atividade de alto risco, o mesmo indivíduo sofreu uma superinfecção com uma variedade do mesmo subtipo B, e desenvolveu cargas virais persistentes de moderadas a altas (ver *Boletim Vacinas* 9).

Portanto, o controle imunológico contra a primeira variedade não protegeu o indivíduo contra uma reinfecção, e as altas cargas virais que surgiram devido à exposição subsequente à reinfecção para uma variedade diferente mostram a incapacidade de controlar a infecção do HIV-1.

Evidentemente essa assustadora incapacidade de uma infecção controlada de HIV-1 proteger contra

uma superinfecção por uma variedade de HIV-1 normal é, apenas um exemplo. E ainda não se sabe como as infecções de HIV-1 controladas protetoras (ou não-protetoras) podem ser, em geral.

Entretanto, a situação descrita por Altfeld *et al.* não é muito diferente do que tem sido observado com SIV atenuado sem o gene *nef*. Apesar de ser atenuado e sem *nef*, esse SIV tem fornecido uma proteção muito boa contra exposições homólogas, enquanto o SIV239 atenuado sem *nef* não tem fornecido proteção muito forte contra exposições heterólogas com a variante SIVE660. O grau de variação da seqüência entre SIV239 e SIVE660 é representativo do nível de variação do HIV-1.

Variabilidade do HIV

Há uma enorme heterogeneidade do genoma entre diversas variedades de HIV-1. O compêndio de seqüências do HIV, uma grande base de dados de seqüências genéticas do HIV-1, revela que as seqüências podem ser classificadas em nove agrupamentos principais filogenéticos ou subtipos.

As vacinas em ensaios clínicos incorporam apenas uma ou, em raros casos, duas seqüências genéticas de HIV-1.

A natureza das seqüências que se deveriam incluir nas vacinas contra HIV-1 – uma seqüência com consenso regional, seqüências de um representante local isolado ou seqüências reconstruídas a partir de um “status ancestral” – vem sendo discutida em publicações e em sessões de planejamento estratégico.

O objetivo dessas discussões é reduzir a distância média da seqüência entre os antígenos da vacina e as proteínas de HIV-1 em circulação. Mas já foi sugerido que as seqüências de HIV-1 em circulação em uma

população provavelmente podem representar variedade de escape de linfócitos-T citotóxicos dos tipos de antígeno de leucócito humano predominante na respectiva população.

Isso não seria apropriado para a capacidade protetora das vacinas baseadas em linfócitos-T citotóxicos. De qualquer forma, ainda não sabemos como construir vacinas para lidar com essa enorme heterogeneidade do HIV-1.

Falha do ensaio da VaxGen

Os resultados dos ensaios da vacina HIV-1 de Fase III – os ensaios gp120 da VaxGen – foram publicados em 2003. Nesses ensaios, os voluntários foram imunizados com uma proteína recombinante **gp120** HIV-1 (uma das subunidades do envelope do vírus), na tentativa de gerar anticorpos com poderes neutralizantes contra o vírus, que protegeriam contra exposição subsequente ao HIV-1.

Os voluntários que receberam vacina e placebo foram acompanhados durante 30 meses. A vacina não forneceu nenhuma proteção contra a infecção e não reduziu as cargas virais. Conforme o que sabemos com relação à resistência do HIV-1 à neutralização de anticorpos, não é surpresa que a vacina **gp120** da VaxGen tenha falhado.

Aonde vamos agora?

Os esforços de desenvolvimento da vacina contra o HIV têm sido liderados pela filosofia de mais produtos em progresso e mais ensaios clínicos. Atualmente, pelos menos 13 produtos diferentes estão em diversos estágios de ensaios clínicos em mais de 20 ensaios em humanos.

Apresentou-se uma proposta para um investimento significativo numa iniciativa global para agilizar o desen-

volvimento de uma vacina contra a AIDS. A filosofia dessa iniciativa, devido a um problema percebido com a transformação em aplicação clínica, aparentemente incorpora atitudes relacionadas com o que é necessário: mais produtos em progresso e mais ensaios clínicos.

Essa filosofia pede a expansão da capacidade de se conduzirem ensaios clínicos, garantia de capacidade de produção e harmonização das abordagens reguladoras. Se conseguirmos colocar mais produtos em ensaios clínicos, conforme esse raciocínio, eventualmente chegaremos ao sucesso.

Enquanto vemos que as abordagens de ensaio e erro têm sido suficientes para o desenvolvimento de outras vacinas eficazes, é altamente improvável, com base no que sabemos atualmente, que isso seja suficiente para criar uma vacina eficaz contra o HIV-1.

As principais dificuldades que bloqueiam o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV-1 são questões científicas fundamentais, e não relacionadas à produção, ao número de locais de ensaio, à preparação de locais internacionais ou à validação de procedimentos de testes.

Quais são os principais obstáculos científicos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV-1? Primeiro, não sabemos como suscitar os anticorpos com atividade potente de neutralização. Segundo, ainda não sabemos como lidar com a enorme heterogeneidade de seqüências do HIV-1. Essa diversidade das seqüências é um sério impedimento à eficácia das respostas de anticorpos de neutralização e respostas celulares virais específicas CD8+ suscitados por qualquer vacina. Terceiro, apesar de o SIV atenuado e sem **nef** for-

necer uma proteção espetacular contra exposições homólogas ao SIV239 e outras variantes similares, não compreendemos os componentes cruciais da resposta imunológica protetora.

Os experimentos de Lifson *et al.* e resultados recentes do meu laboratório indicam que níveis elevados de respostas imunológicas antivirais medidos no sangue periférico através dos testes padrão não são necessários para alcançar uma vacina de forte proteção contra exposição homóloga, mesmo contra variantes como o SIV239. Qual é a parte responsável por essa incrível proteção e por outros métodos que possam induzir esse tipo de imunidade?

Por fim, não sabemos se a memória imunológica será suficiente para proteger contra o HIV-1. Se não for, precisamos aprender como ativar as respostas imunológicas protetoras de forma que essa memória persista.

Se o que acredito for verdade – que grandes descobertas são necessárias para tornar uma vacina factível –, então os obstáculos científicos precisam ser os principais objetivos das nossas metas intermediárias. Acredito que um esforço renovado, organizado e focado é necessário para lidar com esses obstáculos científicos fundamentais.

Tais problemas não serão ultrapassados através de ensaios clínicos repetidos com produtos “fracos” que têm poucas chances de ser eficazes. Conquanto a continuidade dos procedimentos “impotentes” em clínicas seja inevitável (e até útil), precisamos fazer um trabalho muito melhor fornecendo produtos promissores aos ensaios clínicos.

Cada vez mais, pensa-se que o processo de ensaio clínico precisa ser iterativo. Na ausência de respostas às

principais questões científicas, o processo iterativo continuará necessariamente baseado em palpites “cegos”.

Apesar de as análises correlativas de ensaios humanos de vacinas ajudarem a responder algumas das questões fundamentais, as principais descobertas – se realmente ocorrerem – devem provavelmente vir da bancada laboratorial, de testes com camundongos e macacos.

O elevado custo desses ensaios com humanos deve ser pesado contra a possibilidade de falha, e com o que se pode aprender com eles.

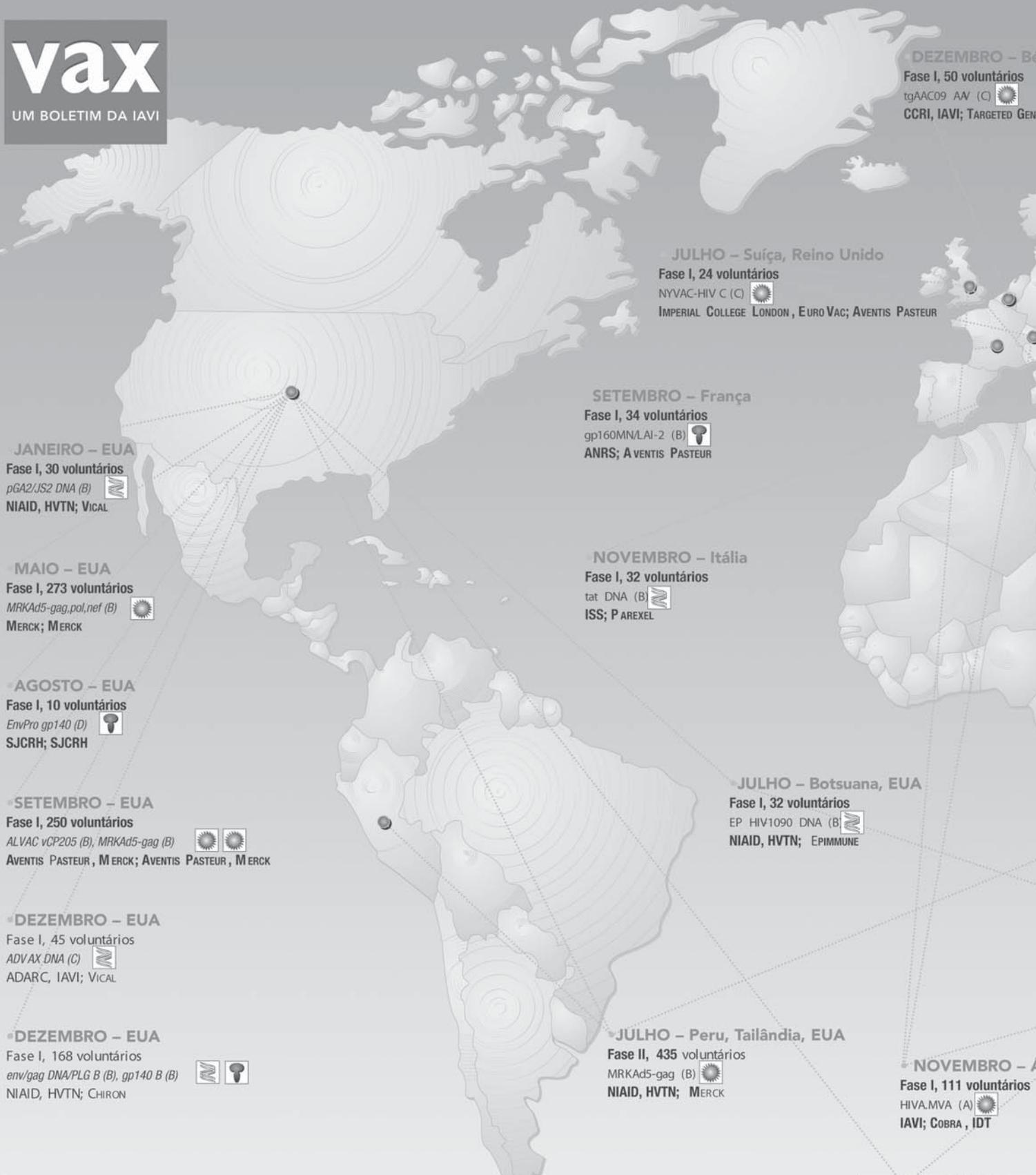
Aonde vamos agora? O conceito dos centros dedicados de pesquisa da vacina contra a AIDS definidos aproximadamente na proposta de Klausner *et al.* seria um método eficaz para se alcançarem as metas estabelecidas. Mas o foco desses centros de pesquisa deveria ser a resolução dos principais obstáculos científicos. Que não haja engano: um caminho de sucesso vai precisar de uma disposição enorme, uma grande dedicação face às dúvidas, muito dinheiro, liderança científica e uma estrutura que permita o alcance de soluções coordenadas, organizadas, sistemáticas e criativas em resposta aos problemas científicos. E, mesmo assim, não há garantias de que o resultado obtenha o êxito esperado.

Devido a essa visão pessimista, cada oportunidade deve ser considerada lateralmente. Por exemplo, o uso profilático de terapias antivirais, que tem sido uma abordagem muito bem sucedida em ensaios com primatas, deve ser perseguido com humanos em alto risco.

O uso profilático de antivirais tem uma certa viabilidade, que está faltando nas tentativas de se ativarem respostas imunológicas adaptáveis que oferecerão proteção contra infecção pelo HIV-1. ■

vax

UM BOLETIM DA IAVI



DEZEMBRO – Bê

Fase I, 50 voluntários
tgAAC09 AV (C)
CCRI, IAVI; TARGETED GENETICS

JULHO – Suíça, Reino Unido

Fase I, 24 voluntários
NYVAC-HIV C (C)
IMPERIAL COLLEGE LONDON, EURO VAC; AVENTIS PASTEUR

SETEMBRO – França

Fase I, 34 voluntários
gp160MN/LAI-2 (B)
ANRS; AVENTIS PASTEUR

NOVEMBRO – Itália

Fase I, 32 voluntários
tat DNA (B)
ISS; PAREXEL

JANEIRO – EUA

Fase I, 30 voluntários
pGA2/JS2 DNA (B)
NIAID, HVTN; VICAL

MAIO – EUA

Fase I, 273 voluntários
MRKAd5-gag.pol.nef (B)
MERCK; MERCK

AGOSTO – EUA

Fase I, 10 voluntários
EnvPro gp140 (D)
SJCRH; SJCRH

SETEMBRO – EUA

Fase I, 250 voluntários
ALVAC vCP205 (B); MRKAd5-gag (B)
AVENTIS PASTEUR, MERCK; AVENTIS PASTEUR, MERCK

DEZEMBRO – EUA

Fase I, 45 voluntários
ADVAX DNA (C)
ADARC, IAVI; VICAL

DEZEMBRO – EUA

Fase I, 168 voluntários
env/gag DNA/PLG B (B), gp140 B (B)
NIAID, HVTN; CHIRON

JULHO – Botsuana, EUA

Fase I, 32 voluntários
EP HIV1090 DNA (B)
NIAID, HVTN; EPIMMUNE

JULHO – Peru, Tailândia, EUA

Fase II, 435 voluntários
MRKAd5-gag (B)
NIAID, HVTN; MERCK

NOVEMBRO – Á

Fase I, 111 voluntários
HIVA.MVA (A)
IAVI; COBRA, IDT

NOVEMBRO – Á

Fase I, 48 voluntários
AVX101 VEE (C)
NIAID, HVTN; ALPHA VAX

LEGENDA DO MAPA

INFORMAÇÃO DO ENSAIO

•Mês – País

Fase, No. de voluntários

VACINA(SUBTIPO)

PATROCINADOR DO ESTUDO; FABRICANTE DA VACINA

TIPO DE VACINA

DNA

Vetor Viral

Subunidade de proteína

Abreviações: ADARC: Aaron Diamond AIDS Research Center; ANRS: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA; ATVC: Australian– Thai HIVVaccine Consortium; CCRI: Columbus Children’s Research Institute; EuroVac: European Vaccine Effort Against HIV/AIDS; HVTN: HIV Vaccine Trials Network; IAVI: International AIDS Vaccine Initiative; IDT: Impfstoffwerk Dessau Tornau GmbH; ISS: Istituto Superiore di Sanità; KAVI: Kenya AIDS Vaccine Initiative; MRC: UK Medical Research Council; NIH: National Institutes of Health; NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; SJCRH: St Jude Children’s Research Hospital; UNSW: University of New South Wales; UVRI: Uganda Virus Research Institute

Ensaio de Vacinas Contra a Aids em 2003: Um ano em retrospectiva

Os estudos de vacinas mencionados abaixo iniciaram imunizações em 2003. Outros países se juntarão a estes em 2004. Para informações atualizadas, por favor, visite o Banco de Dados de Estudos de Vacinas da IAVI (www.iavi.org/trialsdb). Adições, correções e comentários são bem-vindos (e-mail: trialsdb@iavi.org)

ABRIL – Quênia, Reino Unido

Fase I, 111 voluntários

HIVA.DNA and/or HIV.MVA (A)  

IAVI, KAVI, MRC; COBRA, IDT

MARÇO – Quênia

Fase I, 10 voluntários

HIVA.DNA and/or HIV.MVA (A)  

IAVI, KAVI, MRC; COBRA, IDT

FEVEREIRO – Uganda

Fase I, 50 voluntários

HIVA.DNA and/or HIV.MVA (A)  

IAVI, UVRI; COBRA, IDT

OUTUBRO – Tailândia

Fase III, 16.000 voluntários

ALVAC-HIV vCP1521 (E), AIDSAX B/E gp120 (B/E)   

NIAD, HVTN, THAI MINISTRY OF HEALTH; AVENTIS PASTEUR, VaxGen

JUNHO. – Austrália

Fase I/II, 24 voluntários

pHIS-HIV-B; rFPVHIV-B (B)  

NIH, UNSW; A TVC

África do Sul, Suíça, Reino Unido

África do Sul, EUA

A REDUÇÃO DE COMPORTAMENTO DE RISCO ENTRE UDIs NO ENSAIO DA AIDSVAX B/E

Por F. van Grieven et al.
(Adaptado e traduzido de AIDS, Volume 18 (2), 23 jan. 2004)

Desde o início da pesquisa sobre vacinas, surgiram preocupações com a possibilidade de que a participação em ensaios de vacina anti-HIV pudesse levar a um aumento do comportamento de risco para contrair o vírus. Como base para essas preocupações, citou-se um otimismo infundado entre os participantes acerca da eficácia da vacina.

Estudos anteriores de Fase I/II nos Estados Unidos relataram o aumento do comportamento de risco em homens brancos homossexuais e bissexuais. Alguns participantes relataram que entraram nos ensaios para buscar proteção contra a infecção de HIV, enquanto outros entraram devido a um histórico de comportamento de alto risco.

Relatou-se também uma associação entre um histórico de comportamento de alto risco e o aumento na disposição em participar de ensaios de vacina HIV. Além disso, os participantes podem desenvolver um senso de proteção durante um ensaio se continuarem HIV negativos, independentemente do comportamento de alto risco, ou até pensar que têm uma proteção natural contra a infecção.

Por esses motivos, diversos autores questionaram a possibilidade de conduzir ensaios éticos da vacina anti-HIV. Para contra-atacar esse falso senso de proteção e o eventual aumento de comportamento de risco, propuseram-se intervenções comportamentais.

Na Tailândia, o grupo de usuá-

rios de drogas injetáveis (UDIs), com elevada incidência de infecção pelo HIV, foi escolhido para a avaliação de vacina preventiva AIDSVAX contra o HIV. Passamos a relatar seguir as observações de comportamento de risco neste estudo.

O ensaio

Em março de 1999, depois de muitos anos de preparação, iniciou-se um ensaio de Fase III de uma vacina preventiva contra o HIV (AIDSVAX B/E, VaxGen, Brisbane, Califórnia, Estados Unidos) entre UDIs que freqüentavam clínicas de tratamento de desintoxicação da Administração Metropolitana de Bangkok, Tailândia. Esse ensaio deu uma oportunidade única para investigar o impacto da participação em estudos sobre o comportamento de risco sexual e o uso de drogas entre UDIs de um país em desenvolvimento.

No estudo, perceberam-se alterações em comportamentos de risco entre os participantes do ensaio com relação às respectivas características demográficas, histórico de uso de drogas e crenças sobre estudo de grupo de controle, eficácia da vacina e proteção contra infecção de HIV devido à participação. Essa análise inclui dados coletados no início e nos meses 6 e 12 depois do recrutamento.

Entre março de 1999 e agosto de 2000, 2.545 usuários de drogas injetáveis foram recrutados. Os participantes receberam AIDSVAX B/E ou placebo nos meses 0, 1, 6, 12, 18, 24, e 30. No início e a cada seis meses de-

pois, um questionário padronizado foi proposto, para avaliar as características demográficas (somente no início), uso de drogas, confinamento, comportamento sexual e crenças.

Estabeleceu-se que devia fazer parte de cada visita do estudo, pelo menos, o monitoramento e o aconselhamento sobre comportamento de risco, o acesso a preservativos e a métodos de desinfecção de seringas, ou a obtenção de um equipamento esterilizado de injeção.

Categorias distintas de respostas avaliaram os comportamentos sexuais e de uso de drogas nos últimos seis meses (sim ou não), seguidas por escalas de freqüência de cinco pontos como, por exemplo, "Qual a freqüência de uso de preservativos durante as relações sexuais: (1) sempre, (2) quase sempre, (3) na metade das vezes, (4) algumas vezes, (5) nunca". No início, foi perguntado se os participantes acreditavam que a vacina seria eficaz (muito, mais ou menos, não) e se pensavam que haviam recebido vacina ou placebo.

Um único item de cinco pontos avaliou a motivação de proteção no acompanhamento feito no sexto mês como, por exemplo, a afirmação: "Eu decidi participar do ensaio da vacina pois posso conseguir alguma proteção contra a infecção de HIV: (1) concordo totalmente, (2) concordo, (3) sem opinião, (4) não concordo, (5) definitivamente não concordo". Inicialmente, 2.545 participantes fizeram parte dessa análise e, posteriormen-

te, 2.485 (97,5%) e 2.426 (94,3%) pessoas que retornaram para as visitas de acompanhamento no mês 6 e 12, respectivamente.

Os participantes masculinos foram os predominantes (93,4%) com idade média de 26 anos (faixa de 20–59 anos). A maioria (79%) tinha o nível primário ou secundário completo e 21% tinham nível superior.

Quase a metade (47,3%) acreditava que a vacina seria eficaz de alguma forma, enquanto 46,2% não sabiam. Poucos (3,6%) acreditavam que a vacina seria muito eficaz; menos ainda (3,0%) acreditavam que não teria eficácia nenhuma.

A maioria (76,9%) afirmou que não sabia se recebeu vacina ou placebo, 13,9% acreditavam que receberam placebo, enquanto 9,2% pensavam que receberam vacina. Quase 80% dos participantes concordaram que obter proteção contra a infecção de HIV foi uma motivação para participar no ensaio.

Analizando os resultados

Durante os primeiros 12 meses do ensaio AIDS-VAX/B/E entre UDIs em Bangkok, observaram-se reduções acentuadas no compartilhamento de agulhas e no consumo de drogas injetáveis, junto com o aumento de uso de preservativos, particularmente com parceiros casuais. Em geral, não foi encontrada evidência de aumento do comportamento de risco relacionado ao otimismo sobre a eficácia da vacina ou sobre a crença de estar no grupo do ensaio que recebia a vacina.

Apesar de cerca de 50% dos participantes expressar crenças otimistas sobre a eficácia da vacina, observaram-se reduções significativas no comportamento de risco. O uso de injeção residual mas sem compartilhamento foi mais relatado entre os que tinham crenças otimistas.

Os resultados desse estudo estão de acordo com os dados de um ensaio clínico da AIDS-VAX/B/B, uma vacina preventiva contra HIV testada

entre 5.109 homossexuais do sexo masculino e 309 mulheres de alto risco na América do Norte e Europa (o ensaio terminou em fevereiro de 2003). Durante os primeiros 12 meses do ensaio, observaram-se reduções similares no comportamento de risco de HIV, apesar de ainda haverem algumas interações com relação à eficácia da vacina e à crença de estar recebendo vacina e não placebo.

O comportamento de risco mantido após 12 meses de acompanhamento pode ser mais difícil de alterar. A eliminação total de comportamentos de risco, como o associado à falta de acesso e acessibilidade financeira a equipamentos limpos de injeção está possivelmente muito além do alcance da educação e do aconselhamento, enfatizando, dessa forma, a necessidade de uma vacina eficaz anti-HIV.

O comportamento residual de risco ficou claro no estudo da coorte preparatória da vacina entre UDIs em Bangkok, no qual reduções adicionais no comportamento de injeção e compartilhamento de materiais foram relatados depois de 32 meses de acompanhamento. As reduções no comportamento de risco nessa coorte foram atribuídas à constância e à repetição de testes de HIV, aconselhamentos e entrevistas. Observaram-se alterações comportamentais similares em outras coortes de UDIs.

Educação e aconselhamento

Essas informações e os dados coletados sugerem que o aumento no comportamento de risco entre UDIs participantes em ensaios de vacinas anti-HIV é improvável quando os estudos incluem educação e aconselhamento intensivos. Ainda não é possível saber se as reduções observadas no ensaio AIDS-VAX/B/E têm uma magnitude de maior ou menor importância do que seria esperado a partir da participação no estudo e apenas fornecimento de educação e aconselhamento. Esse de-

veria ser assunto de futuras análises estatísticas mais cuidadosas sobre coortes preparatórias e os dados do ensaio da AIDS-VAX/B/E, em conjunto.

As análises identificaram que idade, educação, tratamento de metadona, tipo de droga injetada e frequência de injeção estavam associados a injeção e compartilhamento. Os participantes mais jovens e com um nível educacional inferior reportaram menor frequência de injeção por terem receita inferior e, portanto, menos capacidade de comprar drogas injetáveis.

Entretanto, os participantes mais jovens relataram mais compartilhamento de agulhas, tal como os que injetavam metanfetamina e midazolam. Esses participantes podem estar mais propensos ao risco, pois o compartilhamento, e não a injeção, é o principal comportamento de risco para transmissão de HIV entre UDIs. Por outro lado, os UDIs mais velhos que compartilham agulhas podem já estar infectados com HIV e seriam considerados elegíveis para esse ensaio.

Os níveis inferiores de compartilhamento entre os indivíduos sob tratamento de metadona podem ser explicados pelo comparecimento diário à clínica e à exposição às respectivas atividades preventivas. Os usuários de metanfetamina e midazolam podem estar menos preparados para injeção (em termos de disponibilidade de equipamentos limpos de injeção) do que os que injetam ativamente heroína, que estão sob tratamento de metadona e são diariamente expostos à informação preventiva.

Confinamento

Diversos estudos entre UDIs na Tailândia identificaram o confinamento em prisões como fator de risco de infecção de HIV. Como não há disponibilidade de equipamentos limpos de injeção nos presídios do país, o fato de os indivíduos se drogarem com injeções normalmente implica o compartilhamento do equipamento.

O declínio de injeção durante a prisão entre os participantes do ensaio é encorajador. Entretanto, a maior parte desse declínio ocorreu nas prisões (e não nas cadeias das delegacias), onde o risco de infecção de HIV a partir das injeções é aparentemente inferior.

Na Tailândia, os presos são inicialmente detidos nas cadeias das delegacias antes de serem transferidos para a prisão ou liberados, dependendo do resultado dos procedimentos judiciais. Em um estudo de controle de caso recentemente concluído entre UDIs em Bangkok, os indivíduos infectados com HIV estavam mais propensos a se injetarem nas cadeias das delegacias do que nas prisões.

A ausência de uma redução significativa das injeções em cadeias de delegacias é provavelmente o resultado dos esforços dos UDIs para aliviar os sintomas agudos de abstinência durante a primeira etapa da detenção. As prisões de voluntários durante os últimos seis meses aumentaram de 17,5% no início do ensaio para 25,7% no mês 12.

Esse aumento pode ser parcialmente atribuído ao fato de os UDIs presos não terem sido incluídos nesse ensaio, enquanto aqueles que foram presos durante o acompanhamento foram mantidos no estudo. Outra razão pode ser a política de intolerância com drogas do governo tailandês, que levou a mais prisões, condenações e confinamentos. Dados o alto risco e a elevada frequência de confinamento entre os UDIs de Bangkok, a extensão da desintoxicação através da metadona e dos métodos de prevenção do HIV nos presídios deve ser cuidadosamente considerada.

Comportamento sexual

O aumento relatado de uso de preservativos com parceiros casuais é positivo. Porém, no estudo relatou-se baixa atividade sexual e, em análises anteriores de fatores de risco de seroconver-

são entre UDIs em Bangkok, os comportamentos sexuais não foram associados à infecção de HIV.

Uma limitação é que os dados do estudo são frutos de relatos de comportamento ilegal e estigmatizado, e esse tipo de avaliação é tradicionalmente problemático. É possível que tenha havido subnotificação de infecção e de compartilhamento. Entretanto, como a natureza ilegal e estigmatizada desses comportamentos não se altera, é provável que as taxas de subnotificação sejam constantes, permitindo comparações consistentes ao longo do tempo.

Os indicadores biológicos, como a incidência de infecção de HIV vão ajudar a avaliar a exatidão dos relatórios individuais de comportamento. Concluindo, os participantes do ensaio

AIDSVAX^{B/E} relataram reduções acentuadas no comportamento de risco de uso de drogas injetáveis e aumento do uso de preservativos, particularmente com parceiros sexuais casuais. Não houve evidências de aumento do comportamento de risco relacionado às crenças sobre a eficácia da vacina ou sobre se estão recebendo vacina ou placebo e proteção contra infecção HIV.

Essa redução inicial no comportamento de risco confirma que a participação em ensaios não tem um efeito adverso no comportamento, mas o comportamento de risco pode aumentar mais tarde, devido a outras razões como o cansaço com relação a receber aconselhamento, a descontinuação dos tratamentos com metadona ou a disponibilidade de terapia anti-retroviral. ■

Resumo do estudo

O objetivo do estudo foi determinar se a participação num ensaio de vacina anti-HIV aumenta o comportamento de risco, devido à crença na proteção da vacina contra a infecção. Foram avaliadas as alterações no comportamento de risco entre 2.545 usuários de drogas injetáveis que participaram do ensaio da vacina da AIDSVAX^{B/E} HIV em Bangkok, na Tailândia, de março 1999 a agosto 2000.

As características demográficas, as crenças e o comportamento de risco foram avaliados no início do estudo e depois a cada seis meses. Forneceu-se aconselhamento sobre redução de risco a cada visita e utilizou-se uma análise de regressão logística generalizada para estudar as tendências em comportamentos de risco e fatores associados.

Os participantes eram, na maioria, do sexo masculino (93,4%), com média de 26 anos, e 67,2% com colegial completo. No início, 61,3% receberam metadona para desintoxicação e 20,9%, manutenção de metadona. Do início da visita mensal até o mês 12, o uso de drogas caiu de 93,8% para 66,5% e injeções menos de uma vez por semana estiveram associados ao menor compartilhamento de seringas.

As análises demonstraram que o uso de drogas injetáveis e o compartilhamento de seringas foram reduzidos durante os primeiros 12 meses do ensaio. Não se identificou aumento do comportamento de risco relacionado com a crença na proteção da vacina contra a infecção HIV.

(Sobre resultados em risco para HSHs (homens que fazem sexo com homens) e mulheres para um ensaio de Fase III, ver Boletim Vacinas 10)

Quase 80% dos participantes concordaram que obter proteção contra a infecção de HIV foi uma motivação para participar no ensaio.

Durante os primeiros 12 meses do ensaio AIDSVAX^{B/E} entre UDIs em Bangkok, observaram-se reduções acentuadas no compartilhamento de agulhas e no consumo de drogas injetáveis, junto com o aumento de uso de preservativos, particularmente com parceiros casuais.

As informações e os dados coletados sugerem que os aumentos no comportamento de risco entre UDIs participantes em ensaios de vacinas anti-HIV são improváveis quando os estudos incluem educação e aconselhamento intensivos.

O EMPENHO DA ANRS NA PESQUISA DE UMA VACINA CONTRA O HIV

Por Bosco Cristiano Maciel da Silva*

Criada em 1992, a Agência Nacional de Pesquisas em AIDS (ANRS) é um órgão governamental francês que financia o conjunto de pesquisas pertinentes à infecção pelo HIV e hepatites virais B e C na França e em países em desenvolvimento. Sua gestão é associada aos ministérios da Pesquisa Científica, da Saúde e das Relações Exteriores, bem como o INSERM (Instituto Nacional de Saúde e de Pesquisa Médica), o CNRS (Centro Nacional de Pesquisa Científica), o IRD (Instituto Francês de Pesquisa para o Desenvolvimento) e o Instituto Pasteur.

Durante mais de dez anos, a ANRS concentrou suas pesquisas exclusivamente na epidemia de HIV/AIDS. Nos últimos anos, seu campo de ação se estendeu à pesquisa sobre as hepatites B e C.

O trabalho desenvolvido pela agência abrange pesquisas básicas, modelos animais, pesquisas clínicas e fisiopatológicas, pesquisa vacinal, ensaios terapêuticos, pesquisas em ciências humanas e sociais, pesquisas em saúde pública e em economia. Sua missão é definir prioridades científicas e mobilizar a comunidade científica no combate à infecção pelo HIV/AIDS e às hepatites virais B e C, através do financiamento de programas de pesquisa em nível nacional e/ou internacional e de bolsas de pesquisa.

O trabalho desenvolvido já há alguns anos garantiu à ANRS experiência e credibilidade junto aos programas de pesquisa nos países em desenvolvimento, graças a uma po-



lítica voluntarista e a uma presença ativa no campo de implantação de "sítios" de estudo na África, no sudeste asiático e no Brasil, com resultados concretos publicados e internacionalmente reconhecidos. Por isso, a descoberta de uma vacina preventiva contra o HIV é uma prioridade absoluta para a ANRS.

Breve histórico

Em meados dos anos 1980, pesquisadores norte-americanos e franceses dirigiram seus trabalhos inicialmente para a indução de uma resposta do sistema imunitário mediada pela via humoral (anticorpos), utilizando as proteínas do HIV-1 mais expostas ao sistema imunológico. Os primeiros agentes que visaram a produção de anticorpos capazes de neutralizar a infecção foram constituídos de proteínas recombinantes do en-

velope viral (gp120 e gp41). As proteínas eram obtidas por engenharia genética, a fim de evitar uma infecção pelo HIV, por ocasião das vacinações.

Apesar dos resultados encorajadores em estudos com chimpanzés, os pesquisadores perceberam que esse tipo de vacina induzia anticorpos que não conseguiam neutralizar as cepas do HIV "selvagens", responsáveis pela infecção no homem. Os cientistas dedicaram-se, então, à indução de uma resposta imunitária celular, uma vez que esse tipo de imunidade faz com que os linfócitos T citotóxicos (CD-8+)

intervenham na infecção.

O interesse das respostas mediadas por linfócitos T foi largamente estudado em modelos experimentais e na infecção primária pelo HIV. A resposta imunitária através de citotoxicidade (resposta CTL ou CD8+) é dirigida contra proteínas da estrutura do HIV (*env*, *gag* e *pol*) e proteínas de regulação do vírus (*tat*, *rev* e *nef*).

Em 2002, a maioria dos pesquisadores acreditou ser possível obter uma proteção vacinal parcial, através da indução de uma resposta imunitária celular forte e contra múltiplos pedaços de proteínas do vírus – os chamados epitopos. Quanto à resposta imunitária humoral, se ela fez progressos, notadamente estruturais, na compreensão dos mecanismos de entrada do HIV na célula, permanece ainda numa perspectiva distante.

* Mestre em Microbiologia pela Universidade de São Paulo e doutorando em Imunologia (HIV/AIDS) pela USP e Université Paris VI, França

A estratégia da ANRS

Por isso, a estratégia desenvolvida pela ANRS nos ensaios vacinais, como em outros ensaios clínicos no mundo inteiro, tem se orientado para a indução de uma resposta imunitária celular, mediada por linfócitos T, o que se mostrou mais promissor e realista. Uma vacina desse tipo seria de primeira geração e de eficácia parcial. Ela não impediria a infecção pelo HIV, mas, por outro lado, diminuiria a carga viral no decorrer da infecção primária e asseguraria um longo período de evolução assintomática da doença.

Em escala mundial, ela poderia permitir a economia de recursos dedicados ao tratamento durante vários anos, para a maioria das pessoas infectadas. Além disso, diminuindo a carga viral média na população, teria um efeito na transmissibilidade do HIV, na qualidade de vida dos portadores do vírus, na redução dos efeitos colaterais e tóxicos dos medicamentos anti-retrovirais e um impacto positivo na saúde pública.

Atualmente, desenvolvem-se mundialmente estratégias de diferentes tipos:

- vacinas com vírus recombinantes, que correspondem ao conjunto de vírus inofensivos para o homem e de genes do HIV. Trata-se principalmente da Alvac (Aventis-Pasteur), que foi preparada com apoio da ANRS (vírus canarypox), dos adenovírus que foram desenvolvidos pela Merck e dos vírus Ankara modificados (MVA);
- vacinas de DNA, que utilizam genes do HIV. O DNA “nu” é injetado diretamente no organismo;
- proteínas implicadas na estrutura e regulação do HIV, capazes de induzir respostas imunitárias celulares e humorais. Elas são desenvolvidas notadamente na estratégia adotada pelos laboratórios Glaxo-SmithKline;
- peptídeos e, entre eles, os lipopeptídeos, que representam a abordagem estratégica da ANRS.

Mais de 80 ensaios clínicos de Fase I/II têm sido conduzidos no mundo inteiro. A maioria combina várias preparações vacinais, a fim de tentar aumentar a resposta imunitária contra o HIV. Trata-se de vacinas candidatas DNA-adenovírus, ou DNA-MVA, em que o DNA, que corresponde aos genes do HIV de interesse, é associado a outros genes do vírus, incluídos respectivamente em um adenovírus ou um MVA. Um ensaio clínico de Fase III, utilizando a proteína **gp120** foi realizado na Tailândia, América do Norte e Holanda. Um outro ensaio clínico de Fase III, iniciado na Tailândia em 2003, utiliza a **gp120** associada ao vírus canarypox (Alvac), incluindo genes do HIV.

A estratégia desenvolvida pela ANRS nos ensaios vacinais, como em outros ensaios clínicos no mundo inteiro, tem se orientado para a indução de uma resposta imunitária celular, mediada por linfócitos T, o que se mostrou mais promissor e realista.

Lipopeptídeos

Os lipopeptídeos são moléculas híbridas constituídas de largos fragmentos sintéticos de proteínas virais associadas a uma cadeia lipídica. Essas construções sintéticas permitem aumentar a imunogenicidade sem que haja necessidade de se utilizar um adjuvante. A parte lipídica assegura uma melhor penetração intracelular do peptídeo nas células que apresentam antígenos (células dendríticas), favorecendo a resposta imunitária mediada por linfócitos T.

Nove ensaios clínicos de Fase I foram realizados entre 1992 e 1999, sob o patrocínio da ANRS. A Aventis-Pasteur foi promotora de sete deles. As vacinas candidatas testadas foram de

vírus canarypox recombinantes (Alvac), utilizados sozinhos ou associados a outras proteínas do envelope viral do HIV (inteiras ou truncadas). Essa estratégia de vacinação permite a amplificação da resposta imunitária e se efetua em dois tempos: uma primo-imunização com uma vacina recombinante, seguida de um reforço com frações protéicas do HIV. Os principais resultados obtidos levaram às seguintes conclusões:

- os protocolos chamados *primo-mais-reforço* permitem, de modo geral, que se obtenha uma resposta CTL (CD8+) satisfatória (40% e 33%, respectivamente para VAC01 e VAC03);
- pode haver indução de uma resposta de anticorpos sem que, entretanto, apareçam de anticorpos neutralizantes (que neutralizam o HIV);
- a memória imunológica, essencialmente do tipo celular, persiste de forma prolongada em alguns indivíduos (10% e 19% dos pacientes de VAC01 e VAC02, respectivamente, tiveram uma atividade CTL ainda depois de dois anos).

O VAC09 foi um ensaio de “memória”, no qual se utilizaram lipopeptídeos foram utilizados em doses de reforço nos voluntários dos ensaios VAC03 e VAC07. Os resultados desse ensaio mostraram, em voluntários que apresentaram uma resposta por ocasião de ensaios precedentes, que se poderia induzir um efeito de reforço com o auxílio dos lipopeptídeos. Isso constitui uma vantagem em relação às vacinas recombinantes, Alvac ou com adenovírus, que precisam de doses vacinais cada vez mais importantes para “ultrapassar” a imunização dos indivíduos contra o vetor.

O ensaio VAC04 utilizou, pela primeira vez, os lipopeptídeos com resultados muito encorajadores, mostrando, após três injeções, que:

- as respostas com anticorpos a pelo menos um peptídeo foram de 89%;

- as respostas de linfócitos T CD4+ contra o HIV estavam presentes em 79% dos indivíduos;

- as respostas de linfócitos T CD8+ (citotóxicos) anti-HIV testadas por Elispot e nos testes de citotoxicidade convencionais foram claras, reprodutíveis e multiespecíficas em 54% dos casos estudados;

- as respostas citotóxicas contra as proteínas *nef* oriundas de outros vírus ao isolado vacinal foram encontradas em três dos quatro pacientes testados, indicando uma imunização contra epitopos conservados e sugerindo uma possível proteção das populações expostas a diferentes variantes do HIV.

Os lipopeptídeos induzem respostas celulares fortes contra diversos epitopos do HIV e reprodutíveis em número significativo de indivíduos vacinados. Essas respostas estão associadas a respostas de anticorpos. Além disso, os lipopeptídeos são bem tolerados. As reações locais e sistêmicas são similares às das vacinas candidatas estudadas anteriormente.

Em vista desses resultados promissores, a ANRS traçou como objetivo continuar a realizar ensaios clínicos de Fases I e II em voluntários sãos, utilizando os lipopeptídeos para obter um conjunto de dados sobre sua capacidade de induzir respostas celulares contra o HIV. A decisão da agência de efetuar um ensaio clínico de Fase III, que permitirá o estudo na população da eficácia desse tipo de candidato a uma vacina, dependerá dos resultados obtidos nos ensaios de Fases I e II, num prazo de três a cinco anos.

Uma série de ao menos oito ensaios a respeito das formulações, doses e vias de administração dos lipopeptídeos foi programada para ser realizada no período de 2002-2007. Os lipopeptídeos estão sendo estudados através de ensaios clínicos de

Fases I e II isolados ou em estratégia *primário-mais-reforço* associada ao vetor Alvac, todos financiados pela ANRS. Três ensaios foram realizados em 2002 (VAC10, VAC12 e VAC17), quatro ensaios foram iniciados em 2003 (VAC15, VAC16, VAC18 e VAC19/HVTN 042) e outros ainda serão começados.

Rede vacinal preventiva

A ANRS preparou uma estrutura em rede, conhecida como *réseau vaccinal préventif* (rede vacinal preventiva), a fim de conduzir a realização do programa de vacinação baseada nos lipopeptídeos. Essa rede, dirigida por J. G. Guillet (Instituto Cochin de Genética Molecular, em Paris), inclui laboratórios para a pesquisa pré-clínica sobre os lipopeptídeos e sua utilização em vacinologia,

O ensaio VAC04 utilizou, pela primeira vez, os lipopeptídeos com resultados muito encorajadores, mostrando, após três injeções, que as respostas com anticorpos a pelo menos um peptídeo foram de 89%.

plataformas de avaliação da resposta imunológica, um conjunto de voluntários sãos selecionados para participar dos ensaios, centros clínicos que realizam os ensaios com vacinas e um setor dedicado às pesquisas vacinais nos países em desenvolvimento.

As colaborações internacionais desenvolvidas em parceria com a ANRS no domínio da pesquisa vacinal inclui principalmente os Estados Unidos e o Canadá. Existe uma colaboração formal com a HVTN (Rede de Ensaios para a Vacina de HIV dos EUA) e uma com o Canvac – Rede Canadense para a Elaboração de Vacinas e Imunoterapias.

Recentemente, a ANRS aprovou um projeto de colaboração com o Brasil sobre “Reatividade cruzada entre regiões de cepas do Brasil e da

França”, que será desenvolvido nos próximos dois anos (2004-2006), em parceria entre quatro laboratórios de referência nacional na pesquisa do HIV/AIDS em nosso país: o Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração (INCOR) – Faculdade de Medicina da USP (Coordenadores: Edécio Cunha Neto, Simone Fonseca e Bosco Christiano Maciel da Silva); o Laboratório Avançado de Saúde Pública (LASP) – FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz)/Bahia (Coordenadora: Fernanda Grassi); o Laboratório de AIDS e Imunologia Molecular – FIOCRUZ/RJ (Coordenadora: Mariza Morgado); o Laboratório de Retrovírus – Instituto Adolfo Lutz (Coordenadores: Luís Brígido e Rosângela Rodrigues), e o Laboratório de Imunologia Celular e Tissular do Hospital Pitié-Salpêtrière, em Paris, que será coordenado por Brigitte Autran, uma das líderes mundiais na pesquisa da resposta imunitária celular contra o HIV.

Os pesquisadores envolvidos nesse projeto estudarão a reatividade cruzada de epitopos de células T CD4+ dominantes contidos em isolados de HIV-1 franceses de subtipo B e circulantes no Brasil de subtipo B, B^{BR}, C e F, utilizando basicamente o seqüenciamento genético dos isolados de HIV e a Elispot, que é uma técnica imunológica largamente utilizada para avaliar a resposta imunitária celular contra o HIV.

A principal perspectiva desse estudo é descobrir se pacientes brasileiros infectados pelo HIV-1 de subtipos não-B respondem a peptídeos do HIV-1 francês de subtipo B e se pacientes franceses infectados pelo HIV-1 de subtipo B respondem a peptídeos do HIV-1 isolados no Brasil de subtipos não-B, em uma estratégia pré-vacinal, além do fortalecimento da cooperação científica entre os dois países. Os resultados obtidos permitirão uma melhor compreensão da resposta imunitária celular contra o HIV e que, no futuro, sejam desenvolvidas estratégias vacinais contra o vírus. ■

A MOTIVAÇÃO E AS BARREIRAS PARA PARTICIPAÇÃO EM ENSAIOS DE VACINA

Por Susan Buchbinder
(Extraído do *Journal of AIDS*, Vol. 36, maio de 2004)

Participantes previamente recrutados num estudo de preparação para a vacina (EPV) anti-HIV em oito cidades dos Estados Unidos foram convidados a se testarem para um ensaio de Fase II de uma vacina anti-HIV, a fim de comparar a motivação real ou hipotética para participação em ensaios de vacinas anti-HIV e identificar fatores que afetam o recrutamento. Através de métodos estatísticos, compararam-se as características demográficas e de risco dos que foram recrutados, dos inelegíveis e dos que recusaram o recrutamento. Também foram identificados preditores independentes de rejeição.

De 2.531 participantes do EPV, em alto risco e sem HIV, contatados para o ensaio de vacinas, 13% foram recrutados, 34% foram inelegíveis e 53% recusaram o recrutamento. Somente 20% dos que expressaram motivação hipotética durante o EPV realmente aceitaram participar do ensaio.

Segundo análises estatísticas, a recusa foi maior entre os afro-americanos e menor entre pessoas com mais de 40 anos de idade, entre os que estavam no ensino médio e entre os que tiveram mais de cinco parceiros sexuais nos últimos seis meses. Todos os grupos étnicos

mencionaram preocupações sobre a soropositividade induzida pela vacina. Os afro-americanos também citaram desconfiança com o governo e preocupações com a segurança da vacina como barreiras para o recrutamento.

De acordo com os resultados observados, devem ser tomadas algumas medidas para minimizar os danos sociais potenciais e para mobilizar diversas comunidades para entrar nos ensaios. Afirmarções sobre motivação hipotética para participação em futuros ensaios podem levar a sobreestimar o recrutamento real. ■

Proporção de participantes que completaram o questionário de recusa, mencionando preocupação com os seguintes fatores (alguns)

razão para a recusa	todos (%) 136	brancos (%) 63	afro-amer (%) 29	latinos (%) 34
teste de anticorpos positivo	69	65	69	76
a vacina pode causar teste positivo	48	41	48	59
pode ser difícil determinar se está infectado	32	19	48	44
reações de outras pessoas	43	48	31	44
podem desaprovar minha participação	38	48	28	35
segurança	59	52	66	65
a vacina pode lesar o sistema imunitário	36	27	45	44
a vacina pode não ser segura	31	19	48	35
confiança	36	25	55	38
desconfiança com governo	30	21	55	35
desconfiança com empresas farmacêuticas	17	16	24	18

PNDST-AIDS CRIA COMITÊ ASSESSOR DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO

Em março deste ano, o Programa Nacional de DST e AIDS (PNDST-AIDS), do Ministério da Saúde, criou o Comitê Assessor de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Entre outras atribuições, o novo comitê vai assessorar o programa na formulação de uma política nacional de desenvolvimento tecnológico no campo do HIV/AIDS e de outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), abrangendo o desenvolvimento de vacinas, microbicidas, medicamentos e insumos para prevenção, diagnóstico e monitoramento.

O Comitê Assessor de Desenvolvimento Científico e Tecnológico vem substituir o Comitê de Pesquisas e Vacinas, antes chamado Comitê Nacional de Vacinas que, em 2003, realizou uma única reunião. Para participar desse Comitê, foram convidadas as ONGs/AIDS eleitas no XII ENONG para o Comitê Nacional de Vacinas. Também foi recriado o Comitê de Pesquisas.

De natureza consultiva, o novo Comitê Assessor de Desenvolvimento Científico e Tecnológico tem como competências: contribuir na formulação de uma política nacional de desenvolvimento no campo de DST/AIDS, abrangendo o desenvolvimento de vacinas, microbicidas, medica-

mentos, insumos de prevenção, diagnóstico e monitoramento; analisar e acompanhar estratégias e projetos específicos para o desenvolvimento tecnológico nesses campos; promover a inovação como parte da política nacional de combate à epidemia de HIV/AIDS; contribuir para a proteção dos direitos de propriedade intelectual e para o respeito aos princípios éticos nos projetos submetidos à sua apreciação.

A exemplo do Plano Nacional de Vacinas, o novo Comitê pautará suas ações pelo Projeto para Desenvolvimento Científico e Tecnológico em DST/HIV/AIDS, que tem como objetivo viabilizar, a médio e longo prazos, o desenvolvimento científico e tecnológico do país nas áreas de assistência, tratamento e prevenção, criando condições ideais para a continuidade e a sustentabilidade da política governamental e de suas estratégias específicas voltadas para o enfrentamento da epidemia. A diretora de Farmanguinhos (FIOCRUZ) esteve presente à reunião.

Preocupações

Apesar de o Comitê ter uma abrangência de atuação bastante ampla, alguns representantes comunitários consideram que o tema

“vacinas anti-HIV” deixou de ter um espaço político privilegiado. Além disso, apontam outra preocupação: o “êxito” do Programa Brasileiro de AIDS decorreu, principalmente da distribuição gratuita dos anti-retrovirais, mas as mazelas da assistência às pessoas vivendo com HIV/AIDS e as estratégias de prevenção tendem a ser menos valorizadas, se for considerado, por exemplo, o contexto internacional.

“Todos sabemos que o PNDST-AIDS quer sustentar o acesso gratuito a medicamentos. Mas, se o Brasil não desenvolver os insumos dos anti-retrovirais a curto prazo, a vida das pessoas soropositivas estará seriamente em risco”, comenta Jorge Beloqui, do GIV/SP. A partir de 2005, a Índia e a China – principais fornecedores de matéria-prima – terão que aderir às regras internacionais da Organização Mundial do Comércio (OMC) de propriedade intelectual (acordo TRIPS: Aspectos da Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio), o que significa que, por exemplo, não poderão exportar para o Brasil, a baixo custo, os sais necessários para a produção de anti-retrovirais. Outro dado que reforça a preocupação geral é que cada vez menos as pessoas vivendo com HIV/

AIDS estão fazendo uso dos medicamentos produzidos no Brasil, o que é uma decorrência das falhas terapêuticas ou de resistência aos remédios, o que faz com que os pacientes mudem para esquemas que incluem novos medicamentos, para cuja produção o país não detém tecnologia.

É praticamente consenso entre as pessoas diretamente ligadas às discussões que envolvem a definição de uma política nacional de desenvolvimento tecnológico em HIV/AIDS que medicamentos e vacinas devem estar num mesmo grau de

importância e prioridade, principalmente no aspecto do controle da infecção pelo HIV, para impedir ou retardar o desenvolvimento da AIDS e da modulação virológica. “Acreditamos que devemos marcar politicamente a posição da sociedade civil, fortalecendo nacional e internacionalmente a agenda de *advocacy* por vacinas”, afirma Otávio Valente Júnior, do Pela VIDDA/RJ. Segundo ele, uma estratégia poderia ser abordar essas questões no próximo Encontro de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS, que se realizará no Rio de Janeiro, em setembro, enfati-

zando o tema vacinas em relação a ética em pesquisa, propriedade intelectual e desenvolvimento tecnológico. A primeira reunião do novo comitê aconteceu no último dia 6 de abril, tendo comparecido Roberto Ch. Domingues, do Grupo de Apoio à AIDS (GAPAVMG), Rubens Raffo, da Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (RNP+/RS), Wladimir Reis do GTP+ (Grupo de Trabalho em Prevenção Positiva) de PE e Otávio Valente Júnior, do Grupo Pela VIDDA/RJ. Jorge Beloqui, do Grupo de Incentivo à Vida (GIV/SP), não pode comparecer. ■

PERSPECTIVAS DAS VACINAS DE VÍRUS ATENUADO

Por J. Whitney e R. Ruprecht

Quando o vírus da imunodeficiência dos símios (SIV) sem o gene **nef** não causou doença em macacos e forneceu proteção contra o SIV selvagem, houve muitas esperanças de que a supressão do gene **nef** pudesse converter um vírus de imunodeficiência patogênico numa vacina de vírus vivo atenuado. Por isso, realizaram-se estudos recentes focados na segurança, na eficácia, em correlatos de proteção imunitária e em determinantes de virulência ou atenuação sobre os vírus da AIDS vivos e atenuados candidatos a vacina.

Os estudos mostraram que os vírus sem o gene **nef** continuam sendo patogênicos. Em comparação com o SIV selvagem, a progressão para a doença ficou mais lenta, mas permaneceu.

Após um acompanhamento de longo prazo, todos os macacos que receberam o SIVmac239 Delta 3 mostraram disfunção imunitária. Mais de 50% também tiveram diminuição de células T e 18% desenvolveram AIDS. A eficácia da vacina mostrou-se decepcionante, com pouca ou nenhuma proteção cruzada e sem proteção contra o desafio por vírus homólogo anos depois da vacinação inicial.

Atualmente, os indicadores de proteção imunitária não têm uma definição clara. Não há nenhum mecanismo dominante e, devido à contínua replicação viral e à pressão seletiva, vírus inicialmente benignos podem gerar outros mais virulentos.

Ao final das pesquisas, nem a eficácia nem a segurança dos atuais vírus vivos atenuados para primatas conseguiu passar no teste do tempo. Mas, esses vírus são ferramentas de muito valor para abordar duas questões chave: os indicadores de proteção e os determinantes de patogênese viral. ■

TAILÂNDIA (1) EMPRESA SUBMETE PEDIDO PARA ENSAIO CLÍNICO DE FASE III

A empresa tailandesa privada de biotecnologia Immunitor Corporation Co. Ltd enviou um pedido para início de ensaio clínico de Fase III para a FDA (Agência de Controle de Medicamentos e Alimentos) da Tailândia. Esse pedido baseia-se na permissão pendente de pesquisa e desenvolvimento de investigação que foi fornecida em 2000.

O ponto final primário do ensaio quer confirmar a propriedade benéfica do V-1 Immunitor (V1) como resposta à perda de massa corporal/muscular associada à AIDS. Se aprovado, o estudo será executado pela equipe clínica chefiada por Orapun Metadilokgul, presidente da Occupational and Environmental Medicine Association of Thailand (Associação Tailandesa de Medicina Ocupacional e Ambiental) do Hospital Geral Rajavithi em Bangkok – o maior hospital público do Ministério de Saúde Pública do país.

Um estudo retrospectivo em 650 pacientes de AIDS, recentemente publicado, demonstrou que o V-1 é seguro, eficaz e altamente promissor como terapia financeiramente acessível para administrar infecções oportunistas e a redução da massa muscular associada à AIDS. O valor de probabilidade obtido no estudo ($P=0,00000000000000065$) indica que os resultados não se devem ao acaso e são de alta significação estatística. Essas descobertas apóiam os resultados do estudo aberto (no qual os participantes e investigadores sabem qual medicamento está sendo testado e qual dose está sendo apli-

cada) de Fase I, publicado há dois anos, e do estudo de Fase II controlado por placebo, concluído no ano passado.

A vacina

A V-1 Immunitor é uma vacina terapêutica por via oral contra a AIDS, que foi licenciada na Tailândia e em alguns países africanos como suplemento alimentar. A vacina produz resposta imunológica nos intestinos, o que aparentemente reverte a considerável perda de peso em 76% dos pacientes de AIDS. Diversos ensaios clínicos publicados demonstraram que a V1 é mais segura e financeiramente mais acessível que a terapia antiviral padrão.

O ensaio de Fase III buscará licenciamento para o medicamento como tratamento da perda de massa muscular associada à AIDS, representando uma “otimização” da estratégia de aprovação da empresa. Obter um rótulo desse medicamento para tal indicação é um marco crucial para o programa de pesquisa da Immunitor que está em andamento e visa o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura para tratamento e prevenção do HIV.

Os suplementos nutricionais atualmente disponíveis ou coquetéis de medicamentos antivirais, como HAART (terapia anti-retroviral altamente potente) são ineficazes para a correção da perda de massa muscular, e a V1 pode ser uma opção complementar útil à HAART, bem como terapia independente. Outras opções de tratamento como HGH (hormônio do crescimento humano) recombinante, produzido pela empresa suíça Sero, são tão eficazes quanto a V1, mas financeiramente onerosas para os países em desenvolvimento.

Para obter informações adicionais, entre na página da empresa, em www.immunitor.com.



TAILÂNDIA (2) CONTROVÉRSIA SOBRE ENSAIOS DE VACINAS DE FASE III

Por Mukdawan Sakboon
Extraído de *The Nation*,
fev. 2004

Cientistas, dentre eles o co-descobridor do HIV, Robert Gallo, têm questionado a validade do ensaio da vacina para a AIDS, patrocinado pelos Estados Unidos, iniciado na Tailândia, em setembro de 2003. Os questionamentos à realização do ensaio devem-se ao fato de os cientistas já terem declarado que a vacina não mostrou capacidade de proteger contra o HIV em testes realizados anteriormente em seres humanos.

O ensaio tailandês testa uma combinação de duas vacinas: a Avac, criada pela Aventis Pasteur, e a AIDS-VAX B/E, feita pela VaxGen Inc. da Califórnia, Estados Unidos. O ensaio foi projetado para testar o conceito de vacinação primária mais reforço, que parece estimular simultaneamente diferentes sistemas da resposta imunológica. A experiência envolve 16 mil voluntários

saudáveis das províncias orientais de Chon Buri e Rayong, que receberão uma vacina ou placebo durante os próximos dois anos e serão acompanhados por três anos.

Em testes humanos anteriores, uma das vacinas falhou duas vezes e a utilidade da outra para estimular o sistema imunológico é desconhecida. Colocar as duas vacinas juntas na esperança de que a combinação possa ser eficaz parece inaceitável para os cientistas norte-americanos que são contra o ensaio. Entretanto, o Ministério da Saúde Pública emitiu uma declaração insistindo em que o ensaio será executado conforme planejado. O Ministério e as instituições que estão cooperando continuam confiantes nos méritos científicos do ensaio. Diversos comitês de revisão e de especialistas na Tailândia, nos Estados Unidos e do Programa Conjunto das Nações Unidas para o HIV/AIDS – UNAIDS endossaram o ensaio.

Em defesa do ensaio

Na Tailândia, cientistas locais, com anos de experiência em ensaios de vacinas contra HIV/AIDS, insistiram em que o ensaio deve continuar. "A resposta final sobre se a vacina vai ou não funcionar só será possível com o ensaio de Fase III," afirma Dwiw Kitayaporn, da Faculdade de Medicina Tropical da Universidade Mahidol.

Considerado um defensor da "abordagem empírica" com relação ao desenvolvimento da vacina, Dwiw afirma que os cientistas não podem continuar esperando para começar a experiência. O pesquisador acredita que o ensaio será capaz de fornecer percepções científicas úteis para futuras pesquisas da vacina contra a AIDS. "Mesmo se o ensaio falhar, vai informar a razão pela qual falhou", defende ele.

Uma das razões que estimulam os cientistas tailandeses a continuar com o ensaio é que ele é baseado em uma vacina feita a partir do subtipo E do vírus, a variante predominante na Tailândia. Até agora, a maioria dos ensaios realizados em outros países só testou vacinas para o subtipo B do HIV-1, o tipo predominante entre europeus e norte-americanos.

A existência de diferentes subtipos e cepas do HIV é a explicação da demora no desenvolvimento de uma vacina que funcione contra a doença. Além disso, o vírus muda constantemente, complicando qualquer tentativa de controle. Os ativistas locais contra a AIDS também manifestaram diferentes opiniões com relação a esse ensaio controverso.

Como muitos HIV positivos ainda enfrentam, como problema principal, o acesso aos medicamentos, alguns vêem o desenvolvimento da vacina como uma resposta sustentável à doença e têm dado total apoio à execução da experiência. Outros tiveram experiências amargas com ensaios anteriores de medicamentos para o HIV/AIDS, tornando-se céticos quanto a qualquer ensaio clínico.

O que importa para alguns ativistas, no entanto, não é o resultado do ensaio, mas a possibilidade em torno do HIV/AIDS que o assunto gerou. "As comunidades estão sendo encorajadas a participar e há mais conscientização sobre a doença. Criar uma vacina é só uma das alternativas para a prevenção e o controle do HIV/AIDS", acredita Nimit Tien-udom, diretor da AIDS Access Foundation (Fundação de Acesso), um grupo de aconselhamento. Ele elogiou o projeto do ensaio, que oferece acompanhamento aos voluntários, mesmo se forem infectados mais tarde.



CREME ANTI-VIH PARA MULHERES RECEBE APOIO

Seattle Post-Intelligencer
(30 de março de 2004):
Tom Paulson

Durante a conferência "Microbicidas 2004", em Londres, em março deste ano, Lori Heise, diretora da Campanha Global para os Microbicidas afirmou que os mais de 80 milhões de dólares doados pela Fundação de Bill & Melinda Gates têm ajudado a tornar a procura de microbicidas para mulheres de países em desenvolvimento uma interessante área de pesquisa.

Cerca de 1.000 pessoas estiveram presentes na conferência. O objetivo é o desenvolvimento de um creme ou gel que as mulheres possam aplicar intravaginalmente de modo a prevenir a transmissão do VIH por bloqueio físico ou químico do vírus.

O primeiro financiamento da Fundação Gates para o desenvolvimento de semelhante produto foi dado ao *Population Council*, sediado em Nova Iorque, que começará este ano os estudos sobre o "Carra-guard" – um produto extraído de algas marinhas e muitas vezes usado como aditivo alimentar. Na Índia,

um ensaio financiado pela Fundação Gates avalia um creme vaginal antifúngico como possível microbicida anti-VIH. Na África está sendo realizado um ensaio em larga escala que incide sobre ungüentos antibacterianos e antimicrobianos, financiado pela União Europeia em 13,5 milhões de dólares e conduzido pelo Conselho de Investigação Médica do Reino Unido.

Na segunda-feira, a *Johnson & Johnson* anunciou que a *Tibotec*, sua subsidiária Belga, doou os direitos de patente de um gel experimental à *International Partnership for Microbicides*, uma organização não lucrativa que, no ano passado, foi financiada em 60 milhões de dólares pela Fundação Gates. A Fundação Rockefeller e os governos da Grã-Bretanha, Holanda, Noruega, Irlanda e Dinamarca também fizeram donativos para essa associação.

Segundo os peritos, nos países em desenvolvimento, as mulheres casadas – de quem se esperam muitos filhos e que não têm liberdade para exigir dos maridos o uso de preservativos – são as que correm maior risco de infecção pelo VIH. Um microbicida protegeria a estas mulheres sendo um método controlado pelas próprias. Entre as mulheres, ocorrem cerca de 14.000 infecções por dia.

Investigadores da Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres estimam que o desenvolvimento de um microbicida eficaz contra o VIH permitiria prevenir 2,5 milhões de infecções em nível mundial e num período de três anos, mesmo que sua eficácia fosse apenas de 60% e se apenas 20% das mulheres o aplicassem em metade das vezes que não usam o preservativo.

Heise afirma que serão necessários ainda alguns anos para que surja um microbicida eficaz.

CONTROVÉRSIAS NO RECRUTAMENTO DE MINORIAS ÉTNICAS

Por Amy K Erickson

Quando a VaxGen, sediada na Califórnia, anunciou, em fevereiro de 2003, que sua vacina contra HIV protege seletivamente as pessoas de raça negra contra a infecção, os especialistas logo questionaram a significância estatística dos resultados. A partir da controvérsia resultante, emergiu uma real vontade de alterar a forma como as minorias são recrutadas e mantidas nos ensaios da vacina contra HIV.

“Aprendemos algumas importantes lições a partir do ensaio da AIDS-VAX. Precisamos aplicar essas lições no futuro, para que essa situação não ocorra novamente”, afirma Peggy Johnston, diretor da pesquisa da vacina contra a AIDS no National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas) dos Estados Unidos.

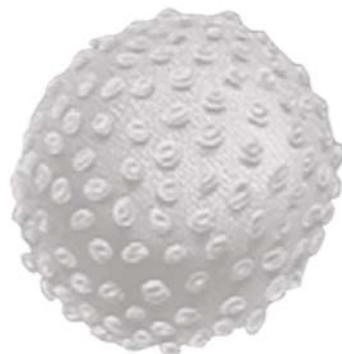
Em resposta às declarações da VaxGen, o grupo de trabalho dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH) reanalisou os dados e concluiu que o efeito protetor observado em alguns subgrupos era casual. Para os pesquisadores, a população minoritária no ensaio era muito pequena para detectar qualquer diferença.

“A população do estudo deve espelhar as pessoas que estão dentro do grupo de maior risco, e isso não aconteceu no ensaio da VaxGen. Além disso, a VaxGen declara que é mais difícil recrutar minorias para os ensaios clínicos”, garante o professor de medicina da Faculdade

de Medicina da Universidade Emory, Mark Feinberg. Segundo ele, pessoas de diversos antecedentes étnicos e raciais já são naturalmente céticas com relação aos pesquisadores científicos, e a publicidade gerada pelo ensaio da AIDS-VAX piora ainda mais uma situação já complicada.

Apesar de os NIH terem definido diretrizes com relação à participação de minorias nos ensaios clínicos em 1994, o número de mulheres e pessoas de diversos antecedentes étnicos em ensaios ainda continua baixo. “Isso significa que será necessário um apoio maior e mais abrangente às comunidades, em vez de se restringir o foco no recrutamento para um ensaio específico”, afirma Steve Wakefield, da HVTN (Rede de Ensaios da Vacina contra HIV).

Em conferência, realizada em setembro do ano passado, os pesquisadores renovaram seu compromisso de fazer com que os ensaios fossem mais representativos nas populações em risco. Em outubro, os Estados Unidos subsidiaram um simpósio sobre recrutamento e manutenção de participantes de minoria étnica e racial em ensaios clínicos. Como resultado, a HVTN e os NIH estão trabalhando com líderes comunitários para envolver organizações locais, desenvolver planos de educação comunitária e construir confiança entre as populações minoritárias.



VACINA AUSTRALIANA BLOQUEIA HIV

Pesquisadores australianos desenvolveram uma vacina que, dizem, controla o nível de HIV em indivíduos recentemente infectados pelo vírus. A vacina, chamada VIR201, foi desenvolvida pela empresa de biotecnologia Virax, com sede em Melbourne, e funciona incentivando o sistema imunológico do corpo a combater o vírus.

Um ensaio com duração de um ano envolveu 35 pessoas recentemente infectadas com HIV. Os voluntários receberam três diferentes vacinas e 12 indivíduos que receberam a VIR201 registraram níveis de HIV inferiores do que o de outros participantes.

Os pesquisadores acreditam que, restringindo o nível do vírus, os pacientes não desenvolverão AIDS e poderão viver de forma mais duradoura e saudável. Os voluntários receberam uma injeção no início do ensaio e nas semanas 4 e 12. Não foram registrados efeitos adversos.

Segundo Sean Emery, professor adjunto do Australian National Centre for HIV Epidemiology and Clinical Research (Centro Nacional Australiano de Pesquisa Clínica e Epidemiologia de HIV), que efetuou o ensaio, os medicamentos de HIV atuais são eficazes na prevenção da morte, entretanto, a utilização a longo prazo está associada com diversos efeitos secundários complicados de se administrar, como alterações no aspecto corporal e na forma como o corpo metaboliza gorduras e açúcar.

“A VIR201 é o primeiro tratamento desse tipo no mundo que mostra capacidade de bloquear a progres-

são do retrovírus potencialmente mortal em pacientes HIV positivos,” afirmou David Cooper, diretor do Centro Nacional Australiano.



PARCERIA ENTRE EUROPA E ÁFRICA INÍCIO DE ENSAIOS CLÍNICOS

*Por Henry Nicholls
Extraído da Nature 10 (4),
abr. 2004*

A União Européia (UE) iniciou, em fevereiro, a fase operacional de uma parceria desafiadora de pesquisa clínica com a África. Mas especialistas avisam que a prioridade da iniciativa pode resultar no retrocesso do tratamento de outras doenças.

A EDCTP – Parceria de Ensaio Clínicos Européia e de Países em Desenvolvimento – tenciona estabelecer centros na África para ensaios clínicos de novas intervenções contra o HIV, a malária e a tuberculose. A iniciativa será subsidiada até 2008 por contribuições idênticas de cerca de 200

milhões de euros, provenientes da Comissão Européia e dos Estados membros da UE. “Esse é um dos maiores esforços internacionais de pesquisa e desenvolvimento contra as três doenças”, afirma o diretor da Pesquisa Européia, Philippe Busquin.

Segundo o diretor da Iniciativa Sul-Africana da Vacina contra a AIDS, Tim Tucker, a parceria com a Europa dá às nações africanas uma oportunidade real para construir infra-estrutura e força local para a contribuição à pesquisa. “Ainda assim, será um grande desafio fortalecer os estados africanos para irem além de simplesmente executar as instruções dos parceiros europeus”, ressalta.

Quando organismos de subsídio como a EDCTP focam apenas doenças que podem causar maior mortalidade, há um risco de que a pesquisa para outras doenças possa ser reduzida, adverte David Warrell, diretor-fundador do Centro de Medicina Tropical, na Universidade de Oxford: “Diversos desses organismos atualmente estão recusando mesmo considerar o investimento em doenças que estão fora da lista”, alerta. Para Warrell, a EDCTP pode ter um impacto de longo prazo no desenvolvimento de novos tratamentos de condições que não estão priorizadas como, por exemplo, infecções agudas do trato respiratório e doenças relativas à diarreia, ou problemas locais que requeiram intervenção terapêutica.

O novo diretor executivo da EDCTP, Piero Olliaro, concorda que mais fundos devem ser disponibilizados para doenças menos conhecidas, mas diz que o foco no HIV, na malária e na tuberculose terá um impacto maior. O diretor afirma ainda que em longo prazo o investimento da EDCTP em instalações africanas poderá beneficiar a pesquisa de outras doenças.



ÍNDIA E JAPÃO LANÇAM VACINAS HIV COMPATÍVEIS COM VARIANTES LOCAIS

Por *I-han Chou & K.S. Jayaraman*
Extraído de *Nature Medicine* 10 (3),
mar. de 2004

Quando o primeiro caso de HIV positivo foi identificado, há 18 anos, na cidade de Madras – agora chamada de Chennai –, ao sul da Índia, o Conselho Indiano de Pesquisa Médica (ICMR) declarou que o vírus fora introduzido por visitantes provenientes do Ocidente decadente. Na época, a agência aconselhou o governo a revistar os turistas estrangeiros como medida para refrear a disseminação do HIV no país. Agora, com quase cinco milhões de casos de AIDS, a Índia programa testar uma vacina adaptada aos seus cidadãos.

Criar uma vacina contra o HIV é um desafio ainda maior, devido às diferentes variedades que predominam em diversas partes do mundo. Países como a Índia e o Japão estão agora tentando compatibilizar as vacinas às variantes localmente predominantes, a fim de maximizar as chances de sucesso. “Nestes últimos três, quatro anos, tem ficado claro que devemos adequar o antígeno à população”, explica Max Essex, presidente do Instituto de Pesquisa de AIDS de Harvard.

O governo indiano recusou-se a testar qualquer vacina se o alvo não for o subtipo C, predominante no país – a maioria das vacinas é baseada no subtipo B, predominante nos Estados Unidos e na Europa. A vacina candidata atualmente na Índia é uma atenuada, que carrega seis genes de subtipo C de HIV-1.

“Nossa vacina tem uma melhor chance de sucesso do que a AIDS-VAX, pois foi adequada para os indianos, além de ser mais imunogênica. Mesmo que ela seja só 50% eficaz, ajudará a conter a disseminação do vírus. Como os vírus recombinantes expressam múltiplas proteínas, têm uma melhor chance do que a AIDS-VAX, que continha uma única proteína de superfície, a gp120”, afirma Lalit Kant, diretor-geral adjunto do ICMR.

JAPÃO

Enquanto isso, no Japão, onde o número de novas infecções aumenta a cada ano, Aikichi Iwamoto e seus colaboradores da Universidade de Tóquio estão testando uma vacina de subtipo B adequada para os pacientes japoneses. A vacina foca o HLA-A24, o antígeno de leucócito humano presente em 70% da população japonesa.

A equipe de Iwamoto criou um coquetel de peptídeos específicos ao A24, usando peptídeos de fenótipo típico e versões mutantes provenientes de pacientes japoneses. Os resultados preliminares são esperados até o final deste ano.

Avacina japonesa destaca a enorme dificuldade que existe na projeção de métodos acessíveis de entrega. Os pesquisadores colhem células de cada paciente com os peptídeos e as injetam de volta. Como a vacina foi adequada com precisão para o paciente e a respectiva variante viral, ela é uma candidata imprevável para aplicação mundial.

Para alguns especialistas, focar variantes virais específicas pode ser importante, mas a necessidade atual é desenvolver uma vacina que dê uma imunidade mais generalizada. Mesmo em locais como a Índia, onde um subtipo é dominante, outros subtipos estão presentes e o HIV está em constante mutação e cruzamento.

Segundo o vice-presidente executivo de Pesquisa e Desenvolvimento da IAVI, Wayne Koff, há híbridos surgindo em locais como a Tailândia e a Uganda. “Existe um problema com o vírus, pois a transcriptase reversa é muito propensa a erros e à pressão seletiva, levando à mutação”, afirma Koff.

A solução pode ser criar coquetéis de diferentes vacinas ou visar ancestrais comuns entre as variedades. A falha dos ensaios da AIDS-VAX demonstrou que uma abordagem relacionada a um subtipo específico pode não ser suficiente, como informa Bette Korber, pesquisadora do Laboratório Nacional de Los Alamos. “Teremos que ser mais habilidosos que isso”, afirma.



ITÁLIA E EUA TESTAM VACINAS CONTRA AIDS

Adaptado do *Boletim da IAVI* 7(3), set. 2003 - jan. 2004

Um ensaio humano de pequeno porte de uma vacina candidata desenhada para prevenir HIV/AIDS foi iniciado em Roma e Milão, em 17 de março de 2004, patrocinado pelo Instituto Nacional Italiano de Saúde (ISS). A candidata, que consiste em uma cópia sintética da proteína **tat** do HIV – que regula a reprodução do vírus no corpo e sozinha não pode causar infecção de HIV ou AIDS – está sendo testada como vacina preventiva e como vacina terapêutica.

De acordo com o ISS, estudos experimentais em animais vêm demonstrado que a administração da proteína **tat** não tem efeito tóxico e induz uma resposta imunológica completa, capaz de bloquear a replicação do vírus, impedindo, conseqüentemente, o desenvolvimento da doença. Os ensaios determinarão os efeitos da vacina candidata em humanos.

Em Massachusetts, Estados Unidos, um par de vacinas candidatas contra a AIDS, desenvolvidas pela Faculdade de Medicina da Universidade de Massachusetts (UMMS) e a empresa ABL, com o patrocínio do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA, recebeu aprovação governamental para iniciar um ensaio humano. As duas candidatas serão testadas como vacinas preventivas para pessoas que não estão infectadas com HIV. O ensaio de pequeno porte englobará 36 voluntários.

A abordagem desenvolvida pela UMMS usa segmentos de genes de HIV agrupados em um anel de DNA, para induzir respostas imunológicas. Essa vacina de DNA será seguida por uma injeção de proteínas de HIV desenvolvida pela ABL. As vacinas candidatas não contêm HIV e não podem causar infecções.

TESTE COM VACINA TEM RESULTADOS PROMISSORES

(06 de Junho de 2004 - EFE)

Uma vacina contra a AIDS que está sendo testada há um ano na cidade suíça de Lausanne teve resultados provisórios promissores, segun-

do os pesquisadores. A substância foi bem tolerada e um a cada dois voluntários teve uma resposta imunológica à doença.

De acordo com os resultados da pesquisa, 45% das pessoas em que a vacina foi testada reagiram positivamente. Nessas pessoas, a vacina estimulou as células capazes de eliminar as infectadas pelo vírus do HIV.

A primeira fase dos testes ocorreu simultaneamente em Lausanne e em Londres, com 12 voluntários em cada cidade. A vacina, batizada de NYVAC-HIV C, é fruto de um projeto de cooperação européia promovido pela EuroVac e financiado por um programa de pesquisa da União Européia (UE).

A partir de agosto, começará nas duas cidades, um segundo estudo clínico com 40 voluntários, o qual permitirá precisar melhor a eventual eficácia da mistura. Nessa segunda fase, a vacina será administrada junto com outra que ainda não foi testada em seres humanos.

Os pesquisadores acreditam que essa combinação permitirá que entre 80% e 90% dos voluntários desenvolvam uma resposta imunológica, que, além disso, poderá ser entre cinco e dez vezes mais alta. Caso essas expectativas se confirmem, serão feitos testes em maior escala no ano que vem, entre 300 e 4.000 voluntários. A vacina NYVAC-HIV é a mais avançada em fase de desenvolvimento para fazer frente a uma cepa do vírus ativo na Ásia, responsável por aproximadamente 50% dos casos de AIDS no mundo.



A IMUNIDADE CONTRA OS VETORES DA VACINA DE ADENOVÍRUS SOROTIPO 5

(Extraído de *Journal of Virology*, Março 2004, p. 2666-2673, Vol. 78, No. 6)

A grande prevalência de imunidade preexistente ao adenovírus sorotipo 5 (Ad5) nas populações humanas provavelmente irá limitar a imunogenicidade e utilidade clínica de vacinas recombinantes baseadas em vetor Ad5 para o HIV-1 e outros elementos patogênicos. Acredita-se que os anticorpos neutralizantes contra o Ad5 (NAbs) poderiam contribuir substancialmente para a imunidade anti-Ad5, mas a provável importância de linfócitos-T específicos de Ad5 nesse contexto ainda não foi totalmente caracterizada.

Foram avaliadas as contribuições relativas de respostas imunológicas humoral e celular específicas para o Ad5 na redução da imunogenicidade de uma vacina rAd5-env em camundongos. A transferência adotiva de NAbs específicos de Ad5 resultou em uma anulação dramática de respostas imunológicas específicas de env seguidas de imunização com rAd5-env.

A transferência adotiva de linfócitos-T CD8+ específicos de Ad5 também resultou em uma supressão significativa e estável de imunogenicidade de rAd5-env. Esses dados demonstram que NAbs e linfócitos-T CD8+ contribuem para a imunidade Ad5. Novos vetores de adenovírus que estão em desenvolvimento para contornar o problema da imunidade preexistente anti-Ad5 devem então ser projetados para poder esquivar das respostas imunológicas em fluidos corporais e celulares específicas de Ad5.

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 isso 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 não se sabe 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 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, elas são muito heterogêneas, sem que duas sejam exatamente iguais. Quando o HIV é isolado de um indivíduo e estudado em 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 é composto fundamentalmente de p24.

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

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

CTL (linfócitos T citotóxicos): também chamadas de **células T matadoras**: células imunitárias que destroem células do hospedeiro infectadas por vírus, fungos, ou certas bactérias, em

contraste com os linfócitos B cujo alvo são geralmente os vírus livres flutuantes no sangue. As CTLs carregam o marcador de superfície CD8+ e pensa-se que representam um papel importante na imunidade para o HIV, mas isso 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 se divide 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 se aplica tanto se o efeito pode quanto não se pode ser atribuído ao estudo.

Fowlpox: membro da família dos poxvírus (que inclui os vírus da varíola humana e da varíola bovina (vaccínia)). O fowlpox, como também o canarypox, são membros da subfamília “avipox”, que infectam diferentes espécies de aves. O fowlpox infecta os frangos. A replicação dos avipox é deficiente em células de mamíferos, o que torna os vetores seguros (embora talvez não muito efetivos) para vacinas contra o HIV.

Gag: um gene do HIV que codifica a p55. A p55 é a precursora das proteínas p17, p24, p7 e p6 do HIV que formam seu cerne, a cápsula interna de proteínas que abriga o RNA viral.

Genes regulatórios: genes do HIV (**nef, rev, tat, vpr**) que produzem proteínas que não são necessárias à replicação viral, mas ajudam a regular a nas células infectadas.

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

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

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

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

Heteróloga (cepa): (o oposto de homóloga) diferente em aparência, estrutura e usualmente em função. Para o caso de vacinas para o HIV, refere-se 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 esse mecanismo, o organismo reconhece e elimina os corpos estranhos a ele. A função das moléculas MHC é exibir na superfície celular fragmentos derivados do patógeno situado no interior da célula. Assim, esses 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, refere-se à cepa de vírus a partir da qual é produzida a vacina. Por exemplo, pode ser realizado um exame para ver se os anticorpos de uma vacina produzida a partir de uma cepa MN neutralizam a cepa homóloga (nesse caso, a cepa MN).

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

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

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

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

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

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

Imunógeno: substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

Imunogenicidade: a extensão da resposta imunitária estimulada por um imunógeno ou vacina.

Imunoglobulina: um termo geral para anticorpos que reconhecem organismos invasores, levando à sua destruição. Há cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgD e IgE.

Infecção inesperada (break-through): uma infecção que a vacina deveria prevenir, mas que ainda assim ocorreu num voluntário durante um ensaio clínico.

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

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

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

LAI: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

MHC (complexo de histocompatibilidade principal): 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, prevalente na América do Norte e na 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 sua regulação. 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.

Prevalência: a proporção de pessoas com uma doença ou condição particular numa população específica e num determinado momento.

Primária mais reforço: 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: 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 haver 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 tem o gene do envelope do subtipo E, e o gene **gag** do subtipo A. Na África Ocidental o CRF mais comum é o A/G. No Brasil, circula um recombinante B/F.

Reforço: vacina ou vacinas aplicada subsequente 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: reação do corpo a antígenos externos que 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. Esses vírus também contêm a enzima transcriptase reversa que transcreve RNA em DNA. Esse 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) em lugar de ser devida ao acaso. Essa 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: 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 por seu grau de semelhança genética. Há três grupos principais (ou tipos) identificados até agora: M, O e N. O grupo M consiste de pelo menos dez 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: 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 produzirem antígeno (s) no receptor e suscitarem 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. Esse tipo de vacina gera freqüentemente respostas de CTL.

Vacina polivalente: para o HIV, vacina produzida de múltiplas cepas virais.

Vetor: 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 desse 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 que compõe.

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

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

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

- Para entender vacinas* 2
Para entender a discussão atual sobre pesquisa de vacinas anti-HIV... 3

Entrevista

- Dráuzio e Éspere: um bate-papo sobre vacinas anti-HIV* 4

Conferência de Retrovírus

- Sobre homens e macacos: a vacina para AIDS numa encruzilhada* 6

Artigos

- Uma pesquisa em indivíduo cronicamente infectados*11
As chances para uma vacina anti-AIDS16
Mapa 18
*A redução de comportamento de risco entre UDIS
no ensaio da AIDSVAX B/E*20
*O empenho da ANRS na pesquisa de uma vacina
contra o HIV*23

Notícias

- A motivação e as barreiras para participação em ensaios de vacina*26
*PNDST-AIDS cria Comitê Assessor de Desenvolvimento Científico
e Tecnológico*27
Perspectivas das vacinas de vírus atenuado28

- Breves*29
-

- Glossário*35
-

**Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS
Julho de 2004**

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

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

Coordenador do projeto

Cláudio T. S. Pereira

Editor

Jorge A. Beloqui

Jornalista

Jacinto Corrêa

Colaborador

Rubens Oliveira Duda

Conselho Editorial

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

Diretoria do GIV

Presidente: Gilvane C. da Silva. Tesoureira: Silvana C. de Menezes
Tesoureiro suplente: Luiz Donizeti Rocha
Secretário: Edson Arata. Secretária suplente: Sílvia Aparecida D. Almeida.

Arte

Carlos José Takachi

Revisão

Confraria de textos

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 VIDDA/RJ, GTP+, RNP/PoA 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
Home page: www.giv.org.br

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

Phone-fax number: (511) 5084-0255
Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145
(04017-000) São Paulo – SP
Brasil

www.giv.org.br