

**BOLETIM**

# VACINAS

**ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 13**

**PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - JUNHO DE 2005**



## **MUNDO**

Mapa dos ensaios 2004  
Páginas 18 e 19

## **BRASIL**

Ensaio de vacina terapêutica  
Página 8

## **ÉTICA**

O acesso ao tratamento  
Páginas 9 a 11

# ÍNDICE

---

## Editorial

---

### Primeira leitura

---

Entendendo as vacinas anti-HIV ..... 2

### Artigos

---

Vacinas de Aids: não é o momento de abandonar a luta ..... 4

Reprensando o risco da transmissão ..... 5

Vacina terapêutica é testada em pernambuco..... 8

A ética do acesso ao tratamento: mudança de hipóteses ..... 9

Sobre o processo de aplicação do termo de consentimento livre esclarecido no protocolo HVTN 050 ..... 12

Artigo VAX ..... 16

Mapa ..... 18

Ética na pesquisa clínica: novas pressões dos EUA para diminuir os requisitos éticos para a pesquisa clínica em países em desenvolvimento .. 20

### Notícias

---

Preços diferenciados de vacinas: situação em que todos ganham ..... 23

Microbicida experimental pode prevenir propagação do HIV ..... 25

Adoção da vacina anti-HIV após ensaio: preocupações e motivações ..... 28

Barreiras para participação num ensaio de vacinas anti-HIV:  
Uma revisão sistemática ..... 30

Breves ..... 31

Glossário ..... 35

---

**N**este número trazemos um mapa produzido pela IAVI sobre as pesquisas no mundo, e notícias sobre ensaios na Índia e na China. Nos Boletins 11 e 12 informamos sobre a polêmica entre empiristas e racionalistas, e inclusive sobre os pessimistas como Richard Horton, editor de *The Lancet*. Neste número reproduzimos uma resposta de empiristas e racionalistas, que apareceu em *The Lancet*, à posição do Editor. A *Ética em Pesquisa* tem uma excelente apresentação de Ruth Macklin e um artigo de pesquisadores de São Paulo sobre o Processo de aplicação de um Termo de Consentimento. Também é oferecida uma atualização sobre Microbicidas apresentada no VI SIMPAIDS. Trazemos um artigo e uma pequena entrevista com o Prof. Luiz Arraes sobre o ensaio de uma vacina terapêutica em Recife. O artigo sobre Preços Diferenciados pode ser útil para conhecimento sobre uma forma de acesso aos produtos da pesquisa, não somente de vacinas. Para quem está interessado em licenciamento compulsório e patentes é uma leitura recomendada! Há dois artigos sobre comportamento: um para a Adoção de uma vacina e outro sobre Barreiras. E por último um resumo sobre rotas e eficiência de transmissão do HIV, algo importante quando se pesquisa uma vacina ou microbicida.

# ENTENDENDO 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, a vacina deve ser capaz de produzir uma reação no sistema imunitário suficiente para neutralizar, eliminar ou controlar o HIV. Ela pode ser preventiva, para as pessoas sem HIV – nesse caso, ao entrar em contato com o vírus, o organismo já teria uma resposta imunitária para controlá-lo – ou pode ser terapêutica, com o objetivo de neutralizar o HIV nas pessoas portadoras do vírus 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 EUA, envolvendo 7.500 voluntários.

No Brasil, há três centros nacionais de pesquisas de vacinas anti-HIV, em Belo Horizonte (Universidade Federal de Minas Gerais), Rio de Janeiro (projeto Praça Onze, da Universidade Federal do Rio de Janeiro) e São Paulo (Centro de Referência e Tratamento da AIDS e Universidade Federal de São Paulo). Uma pesquisa de vacina terapêutica de Fase I se desenvolveu no ano passado na Universidade Federal de Pernambuco e agora deve ir para a Fase II. Também está sendo estabelecido um centro em Porto Alegre.

Para oferecer melhores esclarecimentos sobre o tema, preparamos um breve resumo do que é uma vacina, o que está sendo discutido e como andam as pesquisas para o desenvolvimento de uma vacina eficaz. Em caso de dúvidas, utilize o Glossário.

## 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 pessoas, passa-se às fases clínicas, chamadas de Fases I, II e III. As vacinas preventivas são testadas em indivíduos que não entraram em contato com o HIV.

**Fase I:** é a introdução de uma vacina candidata numa população humana, para determinar a segurança (efeitos adversos e tolerância) e a imunogenicidade (a ca-

pacidade de despertar reações imunológicas). Essa fase pode incluir estudos de doses e formas de administração. Geralmente envolve menos de 100 voluntários.

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

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

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

## Como calcular a eficácia?

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

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

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

## Características de uma vacina ideal:

- Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.
- 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.).
- Proteção de longa duração contra todas as variedades de HIV-1 existentes.

- Número mínimo de doses a serem tomadas e possibilidade de combinação com outros programas de imunização.
- Estabilidade (facilidade de transportar, resistência a mudanças de temperatura etc.).
- Facilidade de administração (a via oral, por exemplo, é melhor do que a injetável).
- Baixo custo e possibilidade de produção local.

## Por que é possível desenvolver uma vacina anti-HIV?

- A capacidade de algumas pessoas de barrar a infecção pelo HIV tem sido vista por pesquisadores como a resposta de que a vacina é possível: existem crianças que nascem de mães infectadas, mas não têm HIV; há também pessoas expostas, mas que não se infectam.
- É possível controlar a infecção aguda pelo HIV.
- Existem pessoas infectadas há muito tempo e que não desenvolvem AIDS, permanecendo saudáveis.
- A transmissão por meio da mucosa apresenta relativa ineficiência.
- Já foi possível a proteção contra a AIDS em macacos, por meio do controle da carga viral.

## Quais são os obstáculos para a produção de uma vacina?

- A resposta imunitária é medíocre e lenta.
- Não se conhece quais são as reações que devem ser desenvolvidas pelo sistema imunitário contra o HIV, com capacidade de neutralizá-lo.
- 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.
- Os modelos animais não são completamente satisfatórios. Nenhum macaco fica doente pelo HIV, apesar de haver relatos de um animal ter ficado doente depois de vários anos, o que também não é suficiente. Os modelos utilizam a infecção pelo SIV (vírus de imunodeficiência dos símios) ou pelo SHIV, que é um vírus combinado entre o HIV e o SIV, criado em laboratório pelo homem.

## Quais as reações que uma vacina deve suscitar no sistema imunitário?

Ainda não se sabe quais são as reações que o sistema imunitário deve ter para estar protegido contra o HIV. Essas reações são os chamados indicadores ou correlatos de imunidade. Esse desconhecimento dificulta a pesquisa e é um dos campos a serem esclarecidos. Há a reação por produção de anticorpos neutralizantes, chamada de imunidade humoral, que 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 a produção de ambas as reações, e não tão somente a primeira.

## Quais são os tipos de imunização visada?

Inicialmente, esperava-se que uma vacina produzisse a imunidade esterilizante, uma resposta imunitária que previne completamente o estabelecimento de qualquer infecção detectável. Mas depois, devido às dificuldades observadas na pesquisa, começou-se a procurar alvos mais modestos, como:

- **Infecção transitória:** há carga viral baixa detectada somente imediatamente após a exposição ao HIV (sem vírus detectado no sangue, nodos linfáticos, ou no lugar de exposição usando os ensaios PCR mais sensíveis, em seis meses ou mais tarde), com soroconversão transitória ou inexistente.

- **Infecção controlada:** A carga viral é baixa ou permanece em níveis indetectáveis (<1 000 cópias de RNA /ml). Espera-se, desse modo, que a pessoa não venha a desenvolver AIDS ou que 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, sendo assim também importante para a saúde pública.

## E quanto às variedades e subtipos?

O HIV é bastante variável. Ele foi classificado em três tipos: M (main), N, O (outlier). O M, o mais difundido no mundo, tem vários subtipos (de A até J). Há também o vírus mosaico, com pedaços de subtipos. Regiões diferentes do mundo podem ter diferentes subtipos circulando nelas (ver *Boletim de Vacinas* 10). O maior problema é que, com isso, uma

vacina poderia proteger contra a infecção por um subtipo sem proteger da infecção por outro subtipo.

## O que é superinfecção ou reinfeção?

É a infecção com uma nova variedade de HIV-1 numa pessoa que já estava infectada pelo HIV-1. É importante porque esperava-se que, uma vez infectado por uma variedade de vírus, o organismo desenvolvesse reações que protegessem contra novas infecções. Se essas reações existissem, elas seriam as que uma vacina deveria visar. É necessário lembrar que as pessoas com HIV devem continuar usando preservativo para evitar o risco da reinfeção.

## Qual a diferença de posição entre cientistas racionalistas e empiristas?

Depois de que as vacinas da AIDS-VAX não mostraram eficácia (ver *Boletim de Vacinas* 10) e de outros resultados negativos (ver *Boletim de Vacinas* 11), há um enfrentamento entre cientistas racionalistas e empiristas. Os primeiros insistem em que deve haver mais pesquisa de ciência básica e mais entendimento sobre o que acontece com o sistema imunitário e nos animais, para depois realizar ensaios de grande escala em seres humanos. Os empiristas dizem que pouco se sabe como as vacinas agem em geral e que não se deve esperar para saber tudo na ciência básica para testar produtos promissores em seres humanos. Mas também há pessoas, como o Richard Horton (Editor do prestigioso Jornal Médico *The Lancet*, ver *Boletim de Vacinas* 12), que afirmam ter sérias dúvidas sobre a continuidade da pesquisa de vacinas. No *Boletim de Vacinas* 13, temos uma resposta a essas afirmações.

## A ética em pesquisa

Um ensaio de vacina preventiva deve ser desenvolvido em pessoas sem HIV. O ensaio de Fase III, destinado a comprovar eficácia, deve ver se as pessoas que se expuseram ao HIV (vacinadas ou recebendo placebo) foram infectadas. Se a vacina conseguiu preservar da infecção mais do que o placebo (ou pelo menos mostrar menores cargas virais), teremos um produto eficaz. Para tanto, é necessário que os voluntários da pesquisa de Fase III (ou pelo menos alguns deles) entrem em contato com o HIV. Assim, um ensaio de eficácia deve-

rá ser realizado em pessoas em situação de risco, ou de outro modo, em populações vulneráveis. A equipe de pesquisa deverá fornecer aconselhamento sobre sexo seguro e troca de seringas, e outras medidas que estimulem o comportamento menos arriscado dos voluntários. Também deverá fornecer insu- mos, como camisinhas, para que os voluntários possam ter práticas seguras. Isso porque é uma exigência das normas de ética em pesquisa e porque a equipe de saúde ainda é responsável pela saúde dos voluntários. Desse modo, os voluntários não são um meio para validar uma hipótese científica, mas um fim em si mesmos como seres humanos, cuja dignidade deve ser respeitada.

## E se alguma pessoa se infectar durante o ensaio?

Essa foi uma grande discussão há algum tempo. No Brasil, as pessoas seriam tratadas com antivirais quando chegasse o momento, mas nos países onde não há acesso universal isso deveria ser fornecido pelo ensaio. As Diretrizes Internacionais de Ética em Pesquisa (como a Declaração de Helsinki) exigem que seja fornecido o melhor tratamento disponível. Alguns pesquisadores, especialmente a partir de 1998, começaram a atacar essa medida universal, dizendo que não havia recursos para o tratamento com antivirais. Na discussão de 1998, a delegação brasileira na Unids foi enfática em afirmar que essa diferença de tratamento em ensaios de vacinas segundo o país onde fosse realizado o ensaio era inadmissível. No ano seguinte, as Diretrizes da Unids para pesquisa de vacinas sugeriram que isso seria possível em países de poucos recursos, ou seja, quem se infectasse durante o ensaio teria que arcar com seus próprios meios para o tratamento. Em 2003, uma nova reunião em Genebra revisou a decisão. De qualquer modo, foi o início do bombardeio da Declaração de Helsinki, visando diminuir a proteção aos voluntários segundo o país onde fosse realizado o ensaio. No entanto, esse assunto parece ter sido deixado de lado atualmente. Com efeito, fala-se de como realizar o acesso para todos. Sobre esse tema ver *Boletim* 12.

.....  
 Esperamos ter dado aqui um pa-  
 norama inicial do que é a pesquisa de  
 vacinas anti-HIV/AIDS e em que esta-  
 dos se encontra. Para aprofundar seus  
 conhecimentos, sugerimos a leitura de  
 todo o *Boletim* e dos números citados.  
 .....

# VACINA DE AIDS: NÃO É O MOMENTO DE ABANDONAR A LUTA

*Adaptado e condensado  
de The Lancet, Vol. 364, 27 de novembro de 2004  
Dennis Burton, Ronald Desrosiers, Philip Johnson, Wayne Koff*

**R**ichard Horton recentemente realizou uma importante contribuição ao debate sobre o futuro de uma vacina contra o HIV (ver Boletim 12). Em artigo publicado no New York Review of Books, ele explicita algumas das grandes dificuldades e incertezas com respeito ao desenvolvimento de uma vacina eficaz. O vírus é realmente um adversário astuto e muitos concordam com as dúvidas de Horton de que uma vacina será desenvolvida num futuro próximo. Porém, achamos que ele é demasiadamente negativo quando afirma: "A realidade parece indicar que uma vacina contra a AIDS está se tornando pouco mais do que um sonho."

De fato, dados sobre macacos dão base para um otimismo cauteloso. Em primeiro lugar, os anticorpos que reagem contra várias cepas de HIV diferentes – os assim chamados anticorpos amplamente neutralizadores – têm sido isolados e podem proteger macacos contra a exposição vaginal ao vírus. Não se pensa que o escape do vírus a estes anticorpos, um ponto levantado por Horton, coloque um grande problema quando os anticorpos são usados para prevenção. O desenho de candidatas a vacina capazes de suscitar estes anticorpos em concentrações suficientes para beneficiar às pessoas, é por contraste, claramente um gran-

de desafio. Em segundo lugar, a vacinação com vírus vivo atenuado pode proteger contra a infecção com um vírus patogênico em macacos. Desentranhar o mecanismo desta proteção pode fornecer dados chave essenciais para o desenho de vacinas. Em terceiro lugar, a infecção de macacos com vírus patogênicos seguida de tratamento precoce e de curta duração com antivirais durante a infecção primária, leva ao controle de longo prazo do vírus mesmo depois da suspensão das medicações. Ele também resulta em proteção contra a inoculação posterior do vírus patogênico. A compreensão dos mecanismos básicos de proteção deste modelo de atenuação farmacológica, pode também resultar em desenhos de novos tipos de vacina. Porém, a produção de uma vacina não é uma realidade a curto prazo. Há muitas dificuldades científicas e de desenvolvimento para resolver. Não obstante, dada a magnitude da crise de saúde que enfrentamos, certamente seria valioso um aprofundamento nas áreas sugeridas pelas observações encorajadoras acima descritas.

Horton dá uma bronca na comunidade favorável a uma vacina contra o HIV por apresentar o futuro da pesquisa de vacinas "numa perspectiva tão irrealmente esperançosa – para apoiar a pesquisa a qualquer custo moral." Apesar de que a crítica

pode ser válida para alguns membros desta comunidade, não é justa com a maior parte dos pesquisadores de vacinas anti-HIV, que têm clara noção das dificuldades. Em certos momentos, a ciência tem tomado um lugar secundário respeito da política nas decisões de continuar a pesquisa com as candidatas a vacina. Mas muitos desta comunidade temos lutado para preservar a objetividade científica nas tomadas de decisões e certamente continuaremos a fazê-lo.

Finalmente, junto com Horton, apoiamos a realização de esforços intensos para desenvolver medidas de prevenção alternativas à vacinação, como microbicidas, profilaxia oral, e educação mais efetiva. O chamado de Horton para que o mundo planeje sua resposta à AIDS sob a hipótese de que não haverá uma vacina a curto prazo é prudente. Ao mesmo tempo, a pesquisa e desenvolvimento vigorosos e inovadores na área de vacinas anti-HIV deve ser encorajada e financiada apropriadamente. Agora não é o momento de abandonar a luta.

Como complemento a este artigo sugerimos leitura dos artigos de R. Desrosiers no Boletim 11, de R. Horton no Boletim 12 e da resposta de Seth Berkley também no Boletim 12. ■

# REPENSANDO O RISCO DA TRANSMISSÃO

Por Myron S. Cohen. Adaptado do Boletim IAVI Report, Vol. 8 Número 3, setembro-novembro de 2004

Há muita esperança sobre as soluções biológicas para a prevenção do HIV, incluindo vacinas, agentes microbicidas, circuncisão masculina e uso novo de terapia anti-retroviral. A chave do desenvolvimento com sucesso dessas intervenções é o entendimento completo da transmissão do HIV. Para tal apresentaremos neste artigo novas idéias sobre o assunto.

## O que define a transmissão do HIV

As rotas de transmissão do HIV são bem conhecidas (ver Tabela 1). O intercurso vaginal heterossexual é de grande importância nessa epidemia. Porém, o intercurso anal pode ter um papel importante e subestimado em casais heterossexuais.

Os estudos epidemiológicos desenhados para determinar a transmissão do HIV por evento de risco são ao mesmo tempo esclarecedores e confusos. A transmissão vertical e com agulhas e seringas estão definidas com muita precisão (ver Tabela 1), porque nessas situações o status do caso índice (isto é da fonte do sangue), é conhecido e também pode ser determinado o evento preciso responsável pela aquisição do HIV.

Os estudos da transmissão sexual do HIV incluem o uso de três métodos: estudos transversais de dados com modelização, coortes prospectivas longitudinais de sujeitos de alto risco e coortes de casais sorodiscor-

dantes ou sorodiferentes. Os resultados obtidos são confusos devido a um número substancial de problemas que levam a uma imprecisão considerável e a uma grande heterogeneidade da probabilidade de transmissão (ver Tabela 2). A soma dessas limitações levou a estimativas muito variáveis do risco e ao dogma de que a transmissão do HIV é ineficiente (quando comparada com a de outros vírus).

Porém, o risco de transmissão é grandemente ampliado durante períodos de tempos breves e discretos, como veremos a seguir. Os estudos de transmissão amplificada podem fornecer uma perspectiva mais rea-

lista do risco do HIV e das forças biológicas que uma vacina ou outras intervenções devem enfrentar.

## A amplificação da transmissão do HIV

A probabilidade da transmissão do HIV depende da infectividade do caso índice e a susceptibilidade do sujeito exposto à infecção. Há progressos consideráveis no entendimento da infectividade, embora o mesmo não ocorra na compreensão da susceptibilidade.

A infectividade é determinada pela concentração do HIV durante a exposição e os fatores virais genotípicos. O inóculo requerido para a

TABELA 1:

Rotas de exposição para o HIV	
Rota de infecção	Risco de infecção (proporção)
<b>Transmissão sexual</b>	
Mulher para homem	1:700 até 1:3000
Homem para mulher	1:200 até 1:2000
Homem para homem	1:10 até 1:1600
<b>Transmissão parenteral</b>	
Transfusão de sangue infectado	95:100
Compartilhamento de seringas	1:150
Acidentes com agulhas	1:200
Acidentes com agulhas seguido de uso de profilaxia com AZT	1:10000
<b>Transmissão vertical</b>	
Sem tratamento com AZT	1:4
Com tratamento c/ AZT	<b>Menos de 1:10</b>

Adaptado de Royce et al, NEJM 336, 1072 (1997)

transmissão do HIV foi estimado numa série de estudos. O maior trabalho foi realizado no Distrito de Rakai, em Uganda, onde a transmissão do HIV foi relacionada diretamente à concentração do HIV no sangue. A transmissão não foi observada quando a carga viral era inferior a 3.500 cópias/ml, enquanto aproximadamente 50% dos eventos de transmissão foram observados em pessoas com carga viral maior.

Nem esse nem outros estudos de transmissão examinaram a carga viral no trato genital diretamente, que pode ser diferente da carga viral em sangue. Enquanto o vírus livre nas secreções genitais foi medido cuidadosamente, o número de células infectadas no trato genital apresentou dificuldade maior para a mensuração. Além disso, as cópias de RNA viral nas secreções genitais incluem um grande, mas desconhecido, número de partículas virais defeituosas que podem não ser realmente infecciosas.

Um outro modo de medir os efeitos potenciais do inóculo da transmissão do HIV é estudar exemplos de transmissão ampliada e reduzida do vírus. A transmissão reduzida tem sido associada ao uso de anti-retrovirais em alguns estudos. Por exemplo, num estudo de casais sorodiscordantes, houve relatos de uma redução significativa da transmissão do HIV entre homens que estavam tomando AZT. Mais recentemente, vários estudos baseados em populações sugeriram que o uso de terapia anti-retroviral numa comunidade ou país pode levar a uma incidência menor do HIV.

As condições associadas com o aumento da excreção do HIV são de importância considerável para as

estratégias de prevenção biológica. A carga viral no sangue é maior durante as primeiras semanas da infecção, o que é consistente com os estudos epidemiológicos e de modelos que sugerem uma transmissão extremamente eficiente nos sujeitos com infecção aguda. Novas análises dos dados do estudo de Rakai demonstram que aproximadamente metade dos eventos de transmissão do HIV observados pode ser atribuída aos tempos iniciais da infecção. De acordo com isso, a descrição do risco de transmissão nos eventos de intercurso por longos períodos de tempo é de uma simplificação excessiva. A transmissão do HIV provavelmente deveria ser analisada em fases, sendo que a mais importante pode ser a da infecção aguda.

### *O papel das outras DSTs*

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) clássicas provavelmente têm um papel central na epidemia do HIV. As DSTs de mucosas (gonorréia, clamídia, tricomonas) e os patógenos de úlceras genitais (vírus do herpes simplex (HSV), sífilis, cancroíde) afetam tanto a infectividade quanto a suscetibilidade. As DSTs facilitam claramente a transmissão do HIV por vários motivos: elas causam fendas nas mucosas e aumentam a inflamação dos tecidos e o número de células receptoras; a inflamação associada com as DSTs aumenta a concentração do HIV nas secreções genitais; as DSTs e o HIV são frequentemente transmitidos em conjunto. Vários estudos recentes levaram à detecção de um número importante de sujeitos com infecção aguda pelo HIV nas clínicas para DSTs, o que apoiaria a idéia de co-transmissão do HIV e uma DST clássica. Num

estudo sobre HIV e HSV na Índia, a incidência de ambos teve uma correlação muito próxima. Uma vez que muitas DSTs são transmitidas rápida e eficientemente, elas podem estabelecer condições para a aquisição do HIV na mucosa ou durante episódios subsequentes de relações sexuais.

### *Obstáculos enfrentados pelas defesas do hospedeiro durante a exposição ao HIV*

A concentração do RNA do HIV no sêmen em diferentes condições é bem conhecida. Cidadãos dos EUA e da Europa com infecção aguda pelo subtipo B do HIV podem ter entre 100 mil e 200 mil cópias/ml no sêmen, enquanto os africanos com infecção pelo subtipo C parecem ter muito mais HIV nessa secreção durante a infecção aguda (dados não publicados de Malawi). O número de cópias do HIV no trato genital feminino não é fácil de definir, em parte porque os procedimentos de obtenção das amostras podem ser traumáticos e freqüentemente envolvem a diluição. O estágio no ciclo menstrual e os métodos orais anticoncepcionais também influenciam os resultados.

Os pacientes masculinos com HIV que adquirem uma DST inflamatória podem excretar mais de 100 mil cópias/ml do HIV, ou de seis a oito vezes mais do que no início. Também foram observados aumentos importantes do HIV no trato genital feminino em mulheres com DSTs. A excreção do HIV estimulada pela inflamação pode, às vezes, superar os efeitos supressivos da terapia anti-retroviral.

Homens e mulheres podem ter diferenças no número de variedades do HIV recuperadas depois da

TABELA 2:

### Rotas de exposição e HIV - limitações das estimativas de transmissão sexual

1. Comportamentos sexuais complexos com potencial exposição concomitante de diferentes regiões da mucosa; o intercuro anal em casais heterossexuais pode ser bastante comum
2. A história sexual fornecida pelos sujeitos dos estudos é limitada pela memória. Todos os estudos dependem dos relatos dos participantes sobre a quantidade e qualidade do sexo, sinais e sintomas das DSTs, uso de medicações etc. Os diários sexuais têm-se comprovado ineficientes e imprecisos, às vezes.
3. A falta de conhecimento da sorologia dos parceiros sexuais, exceto no caso de casais sorodiscordantes.
4. Fatores desconhecidos ou não detectados que podem amplificar a transmissão, especialmente as DSTs. Muitas delas são assintomáticas, mas podem aumentar o risco da aquisição do HIV.
5. longos períodos de acompanhamento entre as visitas das pessoas em risco, confundindo a interpretação precisa do risco. As pessoas HIV negativas provavelmente sofrem de somente períodos breves de alto risco, mas se são estudados com pouca frequência um grande número de encontros de baixo risco sexual são incluídos para consideração, reduzindo a

transmissão. Ao que tudo indica, os homens heterossexuais adquirem uma única variedade, enquanto as mulheres heterossexuais adquirem múltiplas variedades. Os homossexuais masculinos também podem ter uma ou muitas variedades, sugerindo que uma grande superfície (por exemplo, a vagina e o reto) pode permitir mais acesso para eventos simultâneos de transmissão.

#### Suscetibilidade

Quase todos os estudos relacionados à transmissão do HIV foram focalizados nos indivíduos que se infectaram pelo HIV e nos fatores que permitiram ou promoveram a infecção. Entre esses fatores, estão os comportamentos sexuais do hospedeiro, sua anatomia, sua genéti-

ca, a flora do trato genital, incluindo infecções agudas ou crônicas por DSTs, insuficientes defesas inatas ou adquiridas e medicamentos que afetam a biologia da mucosa (por exemplo, anticoncepcional oral). Porém, tem sido quase impossível determinar a importância relativa de cada um desses fatores.

Infelizmente, os modelos animais não são similares aos humanos o suficiente para fornecer conclusões definitivas. Ensaio clínico em humanos podem ser instrutivos. Por exemplo, se um ensaio em curso sobre as barreiras no útero patrocinado pela Fundação Gates mostrar que esses objetos previnem a infecção pelo HIV, poderá ser esclarecido o papel da endocérvix (membrana mucosa que reveste o colo do útero).

#### Conclusões

Um grande número de estudos epidemiológicos e biológicos sobre a transmissão do HIV resultou numa melhor compreensão da transmissão do vírus. A transmissão sexual do HIV é claramente não homogênea. As intervenções de sucesso (biológicas ou comportamentais) deveriam ser dirigidas primordialmente para o momento do maior risco de infecção. Esse é um desafio importante dada a nossa dificuldade atual de reconhecer e tratar as pessoas com infecção aguda pelo HIV, mas ele deve ser enfrentado se quisermos controlar a epidemia do HIV. Além disso, as intervenções biológicas devem ser desenvolvidas para lidar com as condições reais da transmissão: altas cargas virais, potencial para diversidade viral e inflamação mediada por DSTs. ■

# VACINA TERAPÊUTICA É TESTADA EM PERNAMBUCO

A publicação, em dezembro de 2004, na revista científica *Nature Medicine* (volume 10, Nº 12, 1359-65), dos primeiros resultados de uma pesquisa testando uma vacina terapêutica contra o vírus da AIDS chamou a atenção da comunidade científica e de ativistas em todo o mundo. A pesquisa, conduzida pelos professores Jean-Marie Andrieu e Louis Wei Lu, do Centro Biomédico de Saints-Pères, de Paris, em conjunto com o professor Luiz Cláudio Arraes de Alencar, da Universidade Federal de Pernambuco, de Recife, investigou a resposta imunológica de uma vacina terapêutica constituída de células dendríticas, em pacientes com infecção crônica pelo HIV (sem diagnóstico de AIDS) e não expostos à terapia anti-retroviral.

No estudo, os pesquisadores colheram um volume de sangue de cada paciente e, através de processo laboratorial, isolaram as células dendríticas. Em seguida, isolaram e inativaram o HIV, tornando partícula viral incapaz de infectar novas células. Então, elaboraram o produto vacinal contendo as células dendríticas e os vírus inativados do próprio paciente, caracterizando uma espécie de terapia vacinal individualizada para cada um. A vacina foi então administrada a cada um dos pacientes através de injeção subcutânea em três doses e com intervalos preestabelecidos, e os pacientes seguiram em acompanhamento.

## Resultados observados

A vacina foi administrada em 18 pacientes (dois homens e 16 mulheres) infectados pelo HIV. Após um ano de acompanhamento, oito deles apresentaram aumento do número de linfócitos T CD4 e queda em até 90% dos valores da carga viral plasmática, enquanto que quatro dos oito pacientes chegaram a níveis tão baixos da carga viral plasmática que a transmissão do vírus a outras pessoas seria improvável.

Com esses resultados, é possível inferir que essa estratégia terapêutica pôde produzir uma resposta efetiva ao

HIV significativa e contínua, associada à redução dos níveis de carga viral plasmática durante o período de acompanhamento. Porém, a produção de anticorpos neutralizantes foi observada apenas em dois dos 18 pacientes, em níveis muito baixos e por um breve período, sugerindo que a vacina não foi eficiente em estimular esse tipo de resposta imunitária.

Chegou-se à conclusão de que esse modelo vacinal não previne novas contaminações, ou seja, só é possível aplicá-lo a indivíduos já infectados pelo HIV. Nesses casos, controlar a replicação viral e “fortalecer” o sistema imunológico é imprescindível, e isso foi aparentemente possível, ainda que em menos da metade dos pacientes avaliados. Os primeiros resultados do estudo são animadores. Esta nova estratégia necessita ainda de mais pesquisas e, se confirmada eficaz no futuro, poderá ser uma alternativa atraente quando utilizada em associação com a terapia anti-retroviral convencional.

Recentemente em Recife, o Prof. Arraes realizou declarações durante uma atividade para jornalistas promovida pela IAVI e pelo GAPA-Rs:

**Pergunta:** a resposta favorável de controle do HIV esteve relacionada com algum fator?

**Prof. Arraes:** sim. Esta resposta esteve relacionada com um nível mais elevado de CD4 e com a produção da perforina pelas células CD8. Esta proteína serve para “perfurar” a membrana das células infectadas levando assim à sua destruição.

**Pergunta:** como estão os oito voluntários que responderam à vacina?

**Prof. Arraes:** continuam respondendo após dois anos.

**Pergunta:** como está sendo a evolução destes pacientes?

**Prof. Arraes:** eles apresentam uma taxa de mutação do HIV muito pequena comparada com a usual.

**Pergunta:** quais são os subtipos de vírus que os pacientes apresentaram?

**Prof. Arraes:** 3 do subtipo F e 15 do subtipo B

**Pergunta:** tem alguma idéia da principal motivação dos pacientes para a participação?

**Prof. Arraes:** alguns expressaram que sua motivação principal era não tomar medicação

**Pergunta:** quais são os caminhos futuros?

**Prof. Arraes:**

1. desenvolver pesquisa em pessoas com resistência a antiretrovirais;
2. desenvolver pesquisa em pessoas recentemente infectadas pelo HIV
3. desenvolver pesquisa de Fase II para estabelecimento de doses ótimas do procedimento

Algumas destas pesquisas serão desenvolvidas com a colaboração de outras Universidades tais como a UFRJ, Unifesp e USP. ■

## O papel das células dendríticas

As células dendríticas constituem um tipo celular muito especial. São encontradas nos tecidos linfóides, enquanto que as suas precursoras (células dendríticas imaturas) encontram-se circulantes no organismo. Quando o nosso corpo é “atacado” por um agente infeccioso como o HIV, as precursoras das células dendríticas captam o antígeno (partícula protéica) específico desse agente e o levam até um órgão linfóide.

Nesse momento, essas células alteram seu status para células dendríticas maduras e “apresentam” o antígeno aos linfócitos T, que iniciam seu processo de ativação, proliferação e diferenciação para exercerem sua função efetiva: combater o agente agressor, no caso o HIV. Devido a essa propriedade, as células dendríticas são também conhecidas como células apresentadoras de antígeno (APC) e desempenham papel importante na imunidade adaptativa e no processo da resposta imunológica específica mediada por células T.

# A ÉTICA DO ACESSO AO TRATAMENTO: MUDANÇA DE HIPÓTESES

*Traduzido e condensado de uma apresentação de Ruth Macklin no VI SIMPAIDS (Ouro Preto, Abril de 2005)*

O propósito desta apresentação é mostrar como mudou em poucos anos (desde 1998 até hoje) o entendimento do que deva ser fornecido aos voluntários de ensaios clínicos e a suas comunidades. A Profa. Macklin tratou isto a partir das Diretrizes Internacionais, como a Declaração de Helsinki (versão 2000) e as Diretrizes da CIOMS (versão 2002). Também citou as diretrizes dos EUA e algumas da UNAIDS. Com efeito, em 1998 houve uma discussão muito áspera sobre o tratamento que devia ser fornecido aos voluntários em ensaios de pesquisa de vacinas que se infectassem pelo HIV durante o ensaio. A posição brasileira (dos quatro participantes na reunião de Julho de 1998 em Genebra, Unaid), acompanhada posteriormente por toda a comunidade de ONGs/AIDS, foi de que devia ser dado tratamento antiretroviral quando indicado. Houve oposição a este argumento, mas felizmente na atualidade a posição foi revista, aderindo ao que os brasileiros defendemos em 1998.

Para o leitor interessado sugerimos consultar também a Res. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde na página do Ministério da Saúde, e as Resoluções relacionadas.

Identificamos inicialmente quatro contextos de acesso à medicação relacionados à pesquisa

**1.** Participantes de ensaios clínicos para novas medicações anti-HIV, após o final do ensaio



- 2.** Participantes em ensaios de prevenção (vacinas, microbicidas) que se infectam pelo HIV durante o ensaio
- 3.** Indivíduos testados para o HIV para ensaios de prevenção e que são HIV-positivos
- 4.** A comunidade ou país onde os ensaios de tratamento têm sido realizados

Também há um contexto não relacionado à pesquisa

– Aumento do acesso em países de recursos escassos

Acesso a medicações ainda necessário (produtos para o grupo experimental ou para o grupo controle)

– Os participantes não devem ficar pior como resultado da participação na pesquisa do que eles estavam **antes** da pesquisa

– Os participantes não devem ficar pior como resultado da participação do que eles estavam **durante a pesquisa**

– Por quanto tempo? Antiretrovirais pelo resto da vida?

- Alguns sustentam uma garantia de 5 anos
- Outros insistem numa garantia de por vida

## *Abordemos a primeira população:*

O que é devido pela participação na pesquisa?

- Segundo a Declaração de Helsinki (2000)

– Parágrafo 30: “na conclusão do estudo, todos os pacientes dele devem ter assegurado o acesso ao melhor método profilático, diagnóstico e terapêutico comprovado identificado pelo estudo.”

- Porém, foi acrescentada uma nota de esclarecimento que constitui uma tentativa de enfraquecer o Parágrafo 30, que não foi adiante, como veremos a seguir
- “A Associação Médica Mundial reafirma aqui sua posição de que é necessário durante o estudo um processo de planejamento para identificar o acesso depois do estudo para os participantes aos procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados como benéficos no estudo ou acesso a outra assistência adequada. Os acordos para o acesso pós-estudo ou outros cuidados devem estar descritos no protocolo do estudo de modo que o Comitê de Ética possa considerar estes acordos durante a análise deste protocolo”.

Por outro lado, segundo a Comissão Nacional Assessora de Bioética dos EUA (NBAC, 2001)

- Os pesquisadores e patrocinadores dos ensaios clínicos devem realizar esforços razoáveis e em boa fé antes do início de um ensaio para assegurar no final deste o acesso continuado para todos os participantes às necessidades das intervenções experimentais que se mostraram efetivas para os participantes.... Quando não houver acordos negociados, o pesquisador deve justificar ao Comitê de Ética o por que desta falta.

E ainda temos a recente Recomendação 4.1 dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (16 de março de 2005):

Diretrizes para a Abordagem do Fornecimento de Tratamento Antiretroviral para Participantes de Ensaios depois da conclusão, no caso de Ensaios de Antiretroviral financiados pelos NIH (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) em países em desenvolvimento:

É importante que os voluntários de ensaios de tratamento com antiretrovirais apoiados/patrocinados pelo NIH tenham a opção de continuar recebendo tratamento com antiretrovirais depois de completado o estudo. Para ensaios de tratamento com antiretrovirais realizados em países em desenvolvimento, os NIH esperam que os pesquisadores/contratistas abordem o fornecimento de tratamento com antiretrovirais depois da finalização do ensaio. Os NIH recomendam aos pesquisadores/contratistas que trabalhem com as autoridades dos países que sediam os ensaios e outros interessados para identificar as fontes disponíveis de tratamento com antiretrovirais

**Passemos para a segunda população:** os voluntários dos ensaios de prevenção para HIV

- Perspectivas predominantes no passado
  - Não existia obrigação de fornecimento de antiretrovirais aos voluntários em ensaios de prevenção que se infectam como resultado do seu comportamento

Temos em primeiro lugar a Diretriz 21 da CIOMS (Conselho Internacional de Organizações de Ciências Médicas, 2002)

- A obrigação dos patrocinadores de fornecer serviços de assistência está limitada a três circunstâncias
  - Aos serviços essenciais à condução segura da pesquisa

– Tratamento dos sujeitos que sofrem danos como consequência das intervenções da pesquisa

– Serviços que constituem uma parte necessária do compromisso de um patrocinador de realizar intervenções benéficas ou produtos desenvolvidos como resultado da pesquisa razoavelmente disponíveis à população ou a comunidade interessada

- O comentário realiza uma distinção entre obrigações éticas e atos que são “moralmente louváveis”
  - Apesar de que os patrocinadores não são, em geral, obrigados a fornecer serviços de assistência além do que é necessário para a condução da pesquisa, é moralmente louvável fazê-lo

- Não há menção específica do HIV, mas
  - “Pode ser acordado tratar casos de uma doença infecciosa contraída durante um ensaio de uma vacina desenhada para imunizar para esta doença”

- A decisão depende de um **acordo**, não de uma **obrigação**

A seguir temos o Documento de Diretrizes de Vacinas da UNAIDS (2000)

- Diretriz 16: Assistência e tratamento
  - Assistência e tratamento para o HIV/AIDS...deve ser fornecido aos participantes..., sendo o ideal o for-

necimento da melhor terapia comprovada, e o mínimo o fornecimento do mais alto nível de assistência alcançável nos país sede à luz das circunstâncias, incluindo:

- Níveis de assistência e tratamento disponíveis no país patrocinador
- Nível mais alto disponível no país sede do ensaio

Disponibilidade de infraestrutura para fornecer assistência e tratamento

- Duração potencial e sustentabilidade da assistência

- Também devemos mencionar a Política da HVTN (Rede de Pesquisa da Vacina de AIDS do NIH, EUA)

– HVTN adotou a política de que os voluntários infectados pelo HIV receberão arvs.

– Isto foi baseado em: revisão de diretrizes éticas, consensos em países de escassos recursos de que a terapia com arvs é alcançável, e reconhecimento de que futuros ensaios de Fase III precisarão acompanhar a progressão da infecção pelo HIV.

– Em ensaios de Fase I/II antecipamos poucos voluntários infectados; isto dará tempo para o estabelecimento de mecanismos práticos para o fornecimento de arvs em ensaios de Fase III

- Por último a Consulta da OMS-UNAIDS sobre acesso a assistência realizada em Genebra em Julho de 2003

– A premissa não foi “se” mas “como” fornecer tratamento a participantes de ensaios de vacinas que se infectaram pelo HIV durante o ensaio

– O artigo publicado resumindo a consulta notava que “atualmente há um amplo mas não unânime acordo entre os patrocinadores de ensaios de vacinas anti-HIV que os arvs e um conjunto de medidas de assistência clínica devem ser fornecidos aqueles que se infectarem durante a realização de um ensaio.” AIDS 2004 18:W1 – W12

– Porém, houve debate sobre os ensaios de microbicidas

**Terceira População:** Indivíduos testados para ensaios de prevenção

- Não são abordados nas diretrizes atuais
- É possível argumentar que há uma obrigação menor para fornecer arvs do que para os indivíduos que participaram de um ensaio de prevenção
- O primeiro grupo não contribui em nada com a pesquisa
- O segundo grupo enfrenta os riscos e inconvenientes da pesquisa e fornece dados importantes
- Porém, o **princípio de eficiência** sustenta o tratamento de indivíduos testados e que se revelaram HIV positivos durante os programas de aumento de acesso

A tentativa de estabelecer **padrões diferentes de tratamento** para voluntários em ensaios de pesquisa de países desenvolvidos e em desenvolvimento, merece aqui um comentário:

- Nos três contextos acima citados, relacionados com a pesquisa, os indivíduos ou grupos relevantes e HIV-positivos teriam acesso aos arvs nos países desenvolvidos
- Esses grupos ou indivíduos são similares em aspectos relevantes a aqueles nos países em desenvolvimento onde os ensaios são desenvolvidos
- Portanto, a “justiça como equidade” exige tratar os grupos relevantes nos países em desenvolvimento do mesmo modo em que são tratados nos países desenvolvidos

**Quarta população:** acesso ao tratamento nas comunidades onde os ensaios foram realizados

A Declaração de Helsinki, versão de 2000 estabelece:

– **Parágrafo 19:** “a pesquisa médica somente é justificada se existir uma probabilidade razoável de

que as populações nas quais a pesquisa é realizada possam se beneficiar dos resultados da pesquisa.”

- Quais são os critérios para determinar a probabilidade?
- Qual grau de probabilidade é necessário?

### CIOMS 2002 Diretriz 10

- Antes de realizar uma pesquisa numa população ou comunidade com recursos limitados, o patrocinador e o pesquisador devem realizar todos os esforços para assegurar que:
  - A pesquisa responde às necessidades de saúde e às prioridades da população ou comunidade na qual deve se desenvolver; e
  - Qualquer intervenção ou produto desenvolvido, ou conhecimento gerado, será tornado razoavelmente disponível para o benefício dessa população ou comunidade.

### Comissão Nacional Assessora de Bioética dos EUA (NBAC, 2001).

#### Recomendação 4.2

Os projetos de pesquisa submetidos aos Comitês de Ética devem incluir uma explicação sobre como as novas intervenções que se mostrarem eficazes a partir da pesquisa serão tornadas disponíveis para alguma ou todas as populações dos países que sediarem a pesquisa, além dos voluntários da pesquisa ...

Nos casos nos quais os pesquisadores não acreditam que as intervenções exitosas estarão disponíveis para a população dos países sede, eles devem explicar aos Comitês de Ética relevantes por que a pesquisa ainda responde às necessidades de saúde do país e apresenta uma razão favorável entre riscos e benefícios

Comparação :

- Declaração de Helsinki: muito vaga para dar diretrizes claras

- CIOMS 2002: Estabelece fortes pressupostos para tornar os produtos disponíveis
- NBAC: contém grandes brechas

Quais são as objeções dos críticos?:

- Fornecer produtos eficazes está além das possibilidades dos pesquisadores
- Exigir que as companhias forneçam os produtos não é razoável, desde que estes são negócios que devem realizar um lucro
- Um requerimento absoluto para o fornecimento de intervenções eficazes agiria como empecilho para encontrar patrocinadores que desejem patrocinar pesquisas em países em desenvolvimento
- A pesquisa benéfica portanto pode ser retardada ou até evitada, causando assim um dano aos países em desenvolvimento

### Resposta aos Críticos

- Mesmo que seja verdade que a pesquisa possa ser atrasada ou não realizada, a população não tem nada a perder porque os benefícios da pesquisa não estariam disponíveis para eles de qualquer modo
- As pessoas estarão protegidas contra a exploração como participantes de pesquisas das quais somente o mundo industrializado poderá se beneficiar
- Por último citaremos um Pacto Internacional, aplicável à pesquisa em geral
- **Pacto Internacional de Direitos Econômicos, Sociais e Culturais**
- Artigo 15
- Os Estados parte deste Pacto reconhecem o direito de todos:
- **De usufruir dos benefícios do progresso científico e suas aplicações**
- Artigo 12
- Os Estados parte deste Pacto reconhecem o direito de todos de usufruir do mais alto padrão alcançável de saúde física e mental. ■

# SOBRE O PROCESSO DE APLICAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO NO PROTOCOLO HVTN 050

*Instigado pelo debate sobre ética em pesquisas de vacinas anti-HIV, Eduardo Lagonegro, médico integrante da equipe de pesquisa da Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV do Centro de Referência e Tratamento - DST/AIDS (HVTU) Vila Mariana, São Paulo, motivou-se a escrever um relato sobre o processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) referente ao protocolo HVTN 050. A partir desse depoimento, iniciou-se um debate com Gabriela Calazans, psicóloga social, responsável pelo Núcleo de Educação Comunitária da mesma Unidade de Pesquisa, o que resultou no presente artigo.*

*Por Eduardo Ronner Lagonegro, médico de campo - Protocolo HVTN 050, e Gabriela Calazans, responsável pelo Núcleo de Educação Comunitária do Projeto HVTU  
Contato: htvulamariana@crt.saude.sp.gov.br*

O primeiro protocolo de pesquisa desenvolvido pela HVTU Vila Mariana foi o Estudo Brasileiro de Factibilidade, trabalho sociocomportamental que tinha entre seus objetivos comprovar a capacidade de recrutar e acompanhar os voluntários durante o período do estudo, além de avaliar o interesse desses voluntários de participar em pesquisas de vacinas. O protocolo HVTN 050 é o segundo protocolo desenvolvido pela HVTU Vila Mariana e seu objetivo é avaliar se a vacina em estudo é segura e se promove alguma defesa no organismo. Sendo assim, o protocolo HVTN 050 foi o primeiro envolvendo um produto vacinal, o que trouxe novos desafios éticos em sua implantação.

A ética em pesquisa configura-se como um campo de dilemas do balanço de riscos e benefícios dos avanços científicos para as pessoas e as sociedades. O consentimento informado é a pedra fundamental



da ética em pesquisas envolvendo seres humanos, a evidência tangível de respeito pelos indivíduos e pelo processo autônomo de tomada de decisão. Tendo em vista o caráter litigioso experimentado em alguns países nos quais são desenvolvidas e originadas pesquisas multicêntricas, temos observado uma crescente discussão em relação a estudos em que se reduz o consentimento informado à assinatura do

participante em um documento previamente à sua entrada no estudo.

O TCLE é o documento que contém informação sobre os objetivos, justificativa e descrição de todos os procedimentos que serão utilizados na pesquisa. Ele deve informar sobre benefícios, desconfortos e riscos de natureza biológica, psíquica e social, toda forma de assistência, duração do estudo, critérios de seleção, o que se espera do voluntário, informações preliminares sobre o que está sendo estudado na pesquisa, garantia de sigilo em relação à participação do voluntário, entre outros aspectos que permitam um processo consciente e autônomo de tomada de decisão quanto à participação no estudo em questão. Essa decisão de participação numa pesquisa deve se dar de forma voluntária, livre de coerções e devidamente esclarecida. Este artigo busca explicitar a preocupação da equipe de pes-

quisa da HVTU Vila Mariana em respeitar profundamente o direito à autonomia dos participantes das pesquisas de vacinas anti-HIV. Entendemos, no entanto, que a proposição do princípio da autonomia dos participantes de pesquisas experimentais, pelo menos, duas importantes condições desafiadoras no caso de pesquisas de vacinas anti-HIV no Brasil.

A primeira delas diz respeito à extrema sofisticação da terminologia científica biomédica, da virologia, da imunologia e da engenharia genética, o que a torna uma linguagem hermética e pouco acessível, num cenário de enormes desigualdades e iniquidades sociais, em que enormes contingentes populacionais têm acesso limitado à informação, à escolarização e, no geral, às condições dignas de vida.

Principais desafios Nesse contexto, alguns desafios se colocam de forma premente, como cita Mônica Barbosa, responsável pela Educação Comunitária no Projeto Praça Onze, alocado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, e que é também um sítio de pesquisas de vacinas anti-HIV vinculado à HVTN:

– Como compartilhar informações com a sociedade e as pessoas interessadas em dar suporte e participar dos ensaios clínicos de vacinas anti-HIV, sem seduzi-las, respeitando sua autonomia?

– Qual é o nível ideal de informação para fornecer ao público leigo, de forma que não se sintam confusos com conceitos científicos muito complexos?

– Como adequar a linguagem científica para a linguagem leiga sem perder a qualidade e a acurácia da informação?

– Como evitar a proliferação de informações preconceituosas e incorretas sobre vacinas anti-HIV?

– Como reforçar os benefícios de uma vacina anti-HIV sem criar expectativas falsas sobre sua eficácia?

– Como tornar a população consciente dos limites de uma vacina anti-HIV, sem desencorajar as pessoas de se oferecerem como voluntárias para os estudos de vacinas?

– Como identificar e abordar diferentes populações-alvo? Como criar estratégias educacionais, culturais e linguisticamente adequadas a diversas populações, com diferentes inserções sociais/trajetórias/backgrounds?



As indagações aqui colocadas não têm respostas fáceis, mas pretendem propor a reflexão, compartilhar algumas de nossas questões e das respostas que temos buscado e, em especial, pretendem convidar aos leitores do Boletim de Vacinas a participar ativamente conosco da construção dessas respostas.

Desde o início, quando estávamos preparando o campo dessa pesquisa, e com isso estruturando a aplicação do TCLE, tínhamos consciência da possível diversidade de situações que iríamos enfrentar no seu desenvolvimento.

Alguns dos membros da equipe de campo da pesquisa já tinham experiência acumulada na aplicação de TCLE em outros estudos clínicos. Essa pesquisa representava, no entanto, um desafio distinto por ser a primeira vez em que desenvolvíamos uma pesquisa envolvendo um produto para pessoas saudáveis e não doentes. Diferentemente dos estudos envolvendo medicamentos, nas pesquisas de produtos vacinais não há benefícios diretos aos voluntários, o que nos apresenta um dos dilemas éticos das pesquisas de vacinas: se tal posição

dos voluntários lhes assegure maior liberdade em relação à disposição em participar da pesquisa – condição de maior autonomia em relação aos doentes nos estudos de medicamentos – também dificulta o processo de recrutamento de voluntários. Tudo isso nos levava a imaginar que seria algo diferente das experiências anteriores de estudos clínicos, mas de fato não sabíamos exatamente como seria.

Havia, ainda, o desafio de explicar informações científicas bastante sofisticadas a pessoas leigas, com diferentes perfis sociais. Nosso modelo de consentimento informado foi desenvolvido a partir do referencial observado na Unidade de Pesquisa de Vacinas anti-HIV da Universidade de Rochester, EUA, e no Projeto Praça Onze, no Rio de Janeiro. A aplicação do TCLE foi planejada pela equipe como uma atividade que poderia ocorrer individualmente ou em grupo, pois não sabíamos do tamanho real da demanda por participação. Não chegamos, no entanto, a utilizar a aplicação em grupo.

### *Aplicação do TCLE*

Primeiramente, identificamos que a equipe deveria falar a mesma linguagem. Assim, o alinhamento téc-

nico do conhecimento permitiu uma certa homogeneidade entre os membros da equipe. Foram realizadas várias atividades de role playing (RPG, teatralização ou encenação de situações onde cada participante desempenha um papel) pela equipe, sempre com o intuito de evitar eventuais vícios de linguagem técnica, até alcançarmos uma linguagem mais acessível e compreensível aos potenciais interessados em participar da pesquisa.

Em consonância com as discussões mais recentes sobre ética em pesquisa, compreendemos que, mais além da assinatura em um TCLE, tratava-se de um processo de consentimento livre e esclarecido que se inicia desde a chegada do voluntário ao CRT e se estende por todo o período de sua participação no estudo. De início, os voluntários foram recebidos em uma atividade de acolhimento, realizada principalmente pelas psicólogas da equipe e ocasionalmente por médicos. Nessa atividade, os voluntários recebiam informações mais gerais sobre o estudo em questão. No momento do acolhimento, a postura da equipe era a de fornecer informações e propiciar a reflexão sobre as implicações de participação na pesquisa.

Construímos um modelo semi-estruturado de acolhimento em que determinados temas deveriam necessariamente ser discutidos, independentemente da sua ordem de abordagem. Essa proposta buscou dar conta não só de informar, mas de acolher, esclarecendo dúvidas apresentadas pelas pessoas interessadas que podiam expor suas motivações e seus dilemas de forma livre, se assim o desejassem. O pro-

*Todo esse processo de estruturação do campo da pesquisa e de inclusão de voluntários foi bastante gratificante para toda a equipe. A motivação e o compromisso dos 19 voluntários participantes do estudo indicam que estamos no caminho certo.*

cesso de acolhimento semi-estruturado mostrou-se um instrumento promissor por permitir que, a partir das demandas do voluntário, fossem apresentadas informações essenciais do projeto de pesquisa. Nos casos em que a pessoa acolhida demonstrou interesse em participar da pesquisa em questão, foi agen-

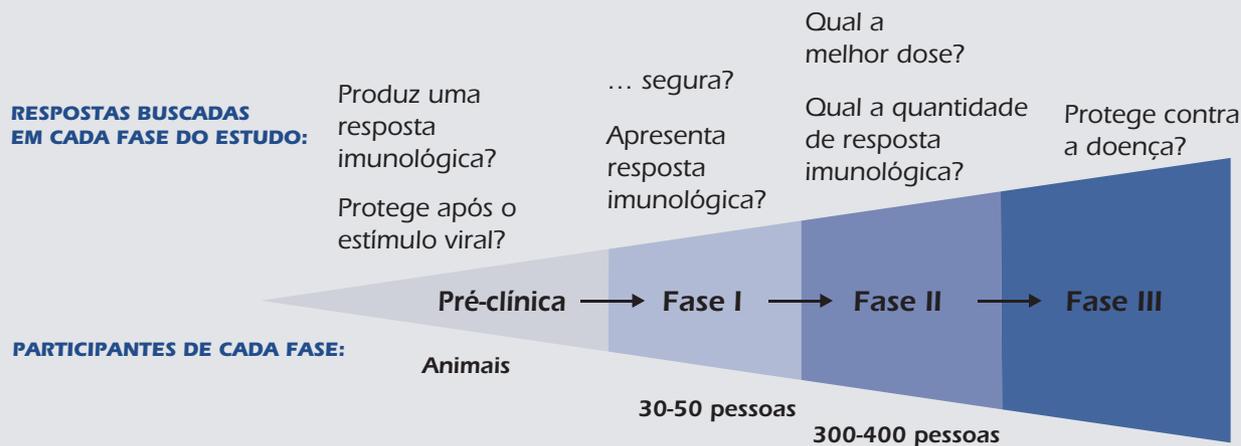
dado um outro horário, específico para a aplicação do TCLE. Em algumas ocasiões, devido à disponibilidade de tempo tanto do voluntário, quanto da equipe, a aplicação do termo sucedeu ao acolhimento. Muitas das informações contidas no TCLE são de relativa complexidade, sobretudo as referentes à vacina experimental, o que exige capacidade de abstração da pessoa interessada e acesso a informações biomédicas bastante específicas. A proposta de elaboração de figuras (infográficos) surgiu como um importante recurso educacional.

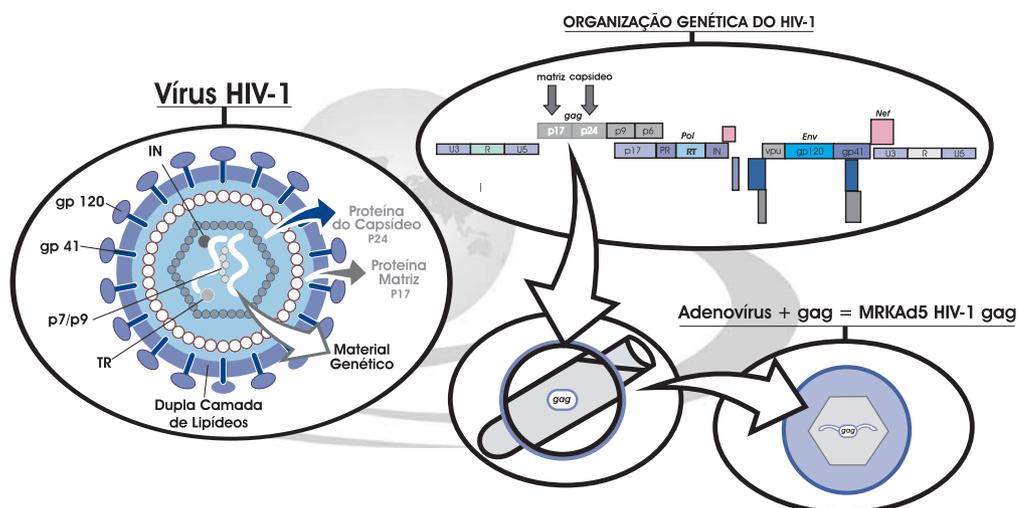
No desenvolvimento dessas figuras, avaliamos que seria bastante útil dispor de esquemas gráficos das etapas envolvidas no processo de desenvolvimento de uma pesquisa de vacina, do HIV, do material genético interno do HIV e do produto candidato à vacina anti-HIV.

### Uso de infográficos

A figura referente às etapas de pesquisa envolvidas no processo de desenvolvimento de uma vacina teve particular importância no esclarecimento dos voluntários em relação aos objetivos da pesquisa em questão. Isso porque, em nossa breve experiência de acolhimento de potenciais volun-

## Fases de desenvolvimento de uma vacina





tários para estudos de vacinas, foi possível perceber que em raríssimas ocasiões o voluntário tem conhecimento do objetivo principal de um estudo de Fase I, que é a avaliação da segurança do produto em teste e a capacidade de gerar alguma resposta imunitária. Usualmente, as pessoas acolhidas têm em mente os objetivos de estudos de Fase III, ou seja, a eficácia do produto vacinal.

Poder esclarecer os potenciais voluntários em relação aos objetivos do estudo é condição básica para a sua decisão autônoma de participar do mesmo. No momento que precedeu a implantação do protocolo e o início do processo de obtenção do TCLE, fizemos os últimos role playings com dois membros do Comitê de Acompanhamento Comunitário (CAC), que tiveram uma avaliação positiva do processo de aplicação do TCLE desse protocolo. O processo de obtenção do termo foi realizado por meio de sua leitura conjunta, entremeadas de pausas para dúvidas e explicações referentes ao conteúdo dos parágrafos ao longo das 23 páginas que o compõem.

A aplicação do TCLE durou em média de duas a duas horas e meia, com direito a pausa para água, café ou banheiro após a primeira hora. Os voluntários foram estimulados a

*Como compartilhar informações com a sociedade e as pessoas interessadas em dar suporte e participar dos ensaios clínicos de vacinas anti-HIV, sem seduzi-las, respeitando sua autonomia?*

levar uma cópia do termo antes de assiná-lo para discuti-lo com alguém significativo a quem pudesse recorrer como suporte para sua decisão. Esse papel coube aos parceiros ou a algum familiar próximo. Nos casos em que os voluntários optaram por discutir o TCLE com pessoas próximas foi agendado novo horário no qual foi repassado novamente todo o conteúdo do termo.

Um aspecto importante para o qual a equipe esteve particularmente atenta ao longo do processo de inclusão de voluntários para a partici-

pação nesse protocolo de pesquisa foi a avaliação quanto à compreensão dos objetivos do estudo, especialmente no que tange à não-garantia de proteção pela vacina. Em algumas situações, a discussão referente à inclusão de determinado voluntário estendeu-se longamente, visando assegurar que a motivação para sua participação no estudo não fosse a busca por proteção em relação ao HIV.

Todo esse processo de estruturação do campo da pesquisa e de inclusão de voluntários foi bastante gratificante para toda a equipe. A motivação e o compromisso dos 19 voluntários participantes do estudo indicam que estamos no caminho certo. Sabemos, no entanto, que ainda há muito a ser aprimorado nesse processo e, para isso, o debate é fundamental. Convidamos as pessoas interessadas que entrem em contato conosco para que possam se inserir no CAC vinculado à HVTU Vila Mariana. ■

.....  
 : A Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV do CRT-DST/AIDS (HVTU Vila  
 : Mariana, São Paulo) foi constituída em 2001, quando o centro de referência  
 : foi convidado a integrar a HIV Vaccine Trials Network (HVTN). A HVTN é  
 : uma rede internacional de pesquisas de vacinas preventivas anti-HIV financi-  
 : ada pelos Institutos Nacionais de Saúde do governo norte-americano. A  
 : rede é integrada atualmente por 31 sítios de pesquisa em 15 países. Para  
 : mais informações consulte o site [www.hvtn.org](http://www.hvtn.org).  
 : .....

Em 2004, iniciaram-se quinze novos ensaios para o teste de vacinas candidatas contra a AIDS em sete países diferentes. O mais avançado dos ensaios recém-lançados consiste em um estudo da Fase III, que é uma prova de ensaio conceitual para se verificar se estereótipo de vacina é eficaz na prevenção da infecção com o HIV. Também em 2004, iniciaram-se onze novos ensaios da Fase I, a primeira etapa do teste das vacinas candidatas em humanos. O mapa-múndi incluso nesta edição especial do VAX destaca os ensaios iniciados em 2004 e, em conjunto com a tabela abaixo, proporciona um resumo detalhado de todos os ensaios clínicos em andamento quanto a vacinas preventivas contra a AIDS em todo o mundo.

### Ensaios em andamento quanto a vacinas preventivas contra a AIDS

Nº do ensaio	Patrocinador; Fabricante	Data de início	Locais (Nº)	Nome da vacina	Antígeno	Cepa	Comentário
<b>Fase III (ensaio de grande porte em populações de alto risco; testam a eficácia da vacina)</b>							
N/D	WRAIR, AFRIMS, MoH; Aventis, VaxGen	Outubro de 2003	Tailândia (diversos)	ALVAC vCP1521 AIDS VAX B/E	env (E), gag/pol (B) env (B, E)	B, E B, E	16.000 voluntários adultos saudáveis HIV-negativos
<b>Fase II (ensaio de médio porte em populações de baixo e alto risco; testam a segurança e a imunogenicidade da vacina)</b>							
HVTN 502/ Merck 023	HVTN, Merck; Merck	Dezembro de 2004	EUA (12), Canadá (1), Peru (2), República Dominicana (1), Haiti (1), Porto Rico (1), Austrália (1)	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef	gag, pol, nef	B	Testar se a resposta imunocelular gerada pela vacina da Merck é potente o suficiente para ter impacto sobre a infecção pelo HIV em 1.500 voluntários em risco.
ANRS VAC 18	ANRS; Aventis	Setembro de 2004	França (6)	LIPO-5	5 lipopeptídeos contendo epítopos CTL (de Gag, Pol, Nef)	B	Comparar a resposta CD8 de 3 doses de LIPO-5 em relação ao placebo
IAVI 010	IAVI, KAVI; Cobra, IDT	Fevereiro de 2003	Reino Unido, Quênia	DNA.HIVA MVA.HIVA	gag + 25 epítopos CTL gag + 25 epítopos CTL	A A	reforço de HIV-DNA +/-MVA
<b>Fase I/II (ensaio de médio porte em populações de baixo risco; testam a segurança e a imunogenicidade da vacina)</b>							
HVTN 042/ ANRS VAC 19	HVTN, ANRS; Aventis	Junho de 2004	EUA (13)	LIPO-5 ALVAC-HIV (vCP1452)	Ver acima env,gag, pol, nef	B B	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da LIPO-5 autonomamente, da vCP1452 autonomamente e da ALVAC principal/LIPO-5 de reforço
GTU-MultiHIV	FIT Biotech	Fevereiro de 2004	Finlândia	GTU-MultiHIV B clade	nef, rev, tat, gag, pol, env, epítopos CTL	B	Imunogenicidade da GTU-MultiHIV cepa B DNA após injeção intradérmica e intramuscular
HVTN 052	HVTN; Vical	Dezembro de 2003	EUA (10)	VRC-HIVDNA-009-00-VP	gag, pol, nef env	B A,B,C	Fase Ib, segurança e imunogenicidade de vacina DNA multicepas
N/D	UNSW; AVC	Junho de 2003	Austrália	pHIS-HIV-B rFPV-HIV-B	gag, RT, rev, tat, vpu, env gag, RT, rev, tat, vpu, env	B B	Vacina DNA + reforço de varíola aviária
<b>Fase I (ensaio de pequeno porte em populações de baixo risco; testam a segurança e a imunogenicidade da vacina)</b>							
IAVI C002	IAVI; IDT	Janeiro de 2005	EUA (2)	ADMVA	env/gag-pol, nef-tat	C	Segurança e imunogenicidade de uma vacina de vetor MVA
HVTN 057	NIAID/VRC; Vical	Novembro de 2004	EUA (12)	VRC-HIVADV014-00-VP	poliproteína env gag/pol	B A,B,C	Segurança, resposta imunológica à VRC-HIVADV014-00-VP, quando administrada como reforço a adultos já vacinados (HVTN 052)
HVTN 059	NIAID; AlphaVax	Outubro de 2004	EUA (5)	AVX101 (VEE)	gag	C	Segurança e imunogenicidade de uma replicação do alfavírus
VRC 007 (04-I-0254)	NIAID/VRC; Vical	Agosto de 2004	EUA (1)	VRC-HIVDNA016-00-VP	gag, pol, nef env	B A, B, C	Segurança e imunogenicidade de uma vacina de DNA contra o HIV-1 6 plasmídica multicepas
HVTN 055	NIAID; Therion	Julho de 2004	EUA (6)	TBC-M358 (MVA) TBC-M335 (MVA) TBC-F357 (FPV) TBC-F349 (FPV)	env, gag tat, rev, nef, RT env, gag tat, rev, nef, RT	B B B B	Segurança e imunogenicidade da MVA-HIV e da rFPV-HIV autonomamente e combinadas
ANRS VAC 16	ANRS; Biovector SA	Julho de 2004	França (6)	LIPO-4T (LPHIV-1)	4 lipopeptídeos contendo epítopos CTL (de Gag, Pol, TR, Pol, Nef)	B	Segurança e imunogenicidade de lipopeptídeos LIPO 4T por duas vias de administração
VRC 006 (04-I-0172)	NIAID; GenVec	Mai de 2004	EUA	VRC-HIVADV014-00-VP	poliproteína env gag/pol	B A,B,C	Segurança, tolerabilidade e resposta imunológica de uma vacina de vetor adenoviral multicepas contra o HIV em adultos não infectados
N/D	NIAID, WRAIR; AVANT	Mai de 2004	EUA	LFn-p24	Polipeptídeo LFn derivado do antraz proteína gag p24	B	18 voluntários saudáveis. Meta: induzir respostas intensas e persistentes específicas de células CD8 T ao Gag do HIV-1

Continua na página 19

## Ensaios em andamento quanto a vacinas preventivas contra a AIDS

 2004: O ANO EM  
 RETROSPECTIVA

Nº do ensaio	Patrocinador; Fabricante	Data de início	Locais (Nº)	Nome da vacina	Antígeno	Cepa	Comentário
<b>Fase I (ensaio de pequeno porte em populações de baixo risco; testam a segurança e a imunogenicidade da vacina) • Continuação da primeira página</b>							
HVTN 056	NIAID; Wyeth	Abril de 2004	EUA (7)	HIV CTL MEP	Epitopos CTL de <i>env</i> e <i>gag</i>	B	Segurança e imunogenicidade da HIV-CTL MEP
N/D	UMMS; ABL	Abril de 2004	EUA	DNA Proteins	<i>gag</i> + 5 <i>env</i> 5 gp120 recombinantes	A,B,C,E A,B,C,E	DNA principal: 1 gene <i>gag</i> (C) + 5 genes <i>env</i> (A, 2 B, C, E). Reforço: 5 gp120 (mesmos isolatos que a de DNA). Adjuvante: QS21.
HVTN 050/ Merck 018	NIAID; Merck	Janeiro de 2004	Tailândia, Brasil, Haiti, Porto Rico	MRKAd5 HIV-1	<i>gag</i>	B	Vetor Ad-5 com defeito de replicação
IAVI A001	IAVI; Targeted Genetics	Dezembro de 2003	Bélgica (2), Alemanha (2), Índia	tgAAC09 AAV	<i>gag</i> , protease, RT	C	Vetor AAV recombinante, uma única administração
IAVI C001	IAVI, ADARC; Vical	Dezembro de 2003	EUA (2)	ADVAX DNA	<i>gag</i> , <i>env</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> , <i>tat</i>	C	Abordagem multigenes
HVTN 049	HVTN; Chiron	Dezembro de 2003	EUA (8)	Gag and Env DNA/PLG Oligomeric gp140/MF59	<i>gag</i> , <i>env</i> DNA/PLG; gp140 oligomérico	B B	Segurança e imunogenicidade de principais DNA/PLG e <i>env</i> DNA/PLG, reforço de gp140/MF59 oligomérico
HVTN 044	HVTN; Vical	Dezembro de 2003	EUA (3)	VRC-HIVDNA-009-00-VP	<i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> <i>env</i>	B A,B,C	Segurança e imunogenicidade de uma vacina de DNA multicepas com adjuvante DNA IL-2/lg
IAVI 011	IAVI, SAAVI; IDT	Novembro de 2003	África do Sul (2), Reino Unido (1), Suíça (1)	MVA-HIVA	<i>gag</i> + 25 epitopos CTL	A	Resposta à dose
EnvPro	St Jude's	Setembro de 2003	EUA	EnvPro protein	gp140	D	Proteína Env purificada
ISS P-001	ISS; Excell	Setembro de 2003	Itália (4)	HIV-1 Tat protein	<i>tat</i>	B	Segurança e imunogenicidade da proteína Tat do HIV-1 recombinante em voluntários saudáveis HIV negativos
N/D	Merck; Aventis	2003	EUA (17)	MRKAd5 HIV-1; ALVAC vCP205	<i>gag</i> <i>env</i> , <i>gag</i> , <i>pol</i>	B	Principal: MRKAd5 HIV-1; reforço: ALVAC vCP205
HVTN 040	NIAID, SAAVI; AlphaVax	Julho de 2003	EUA (4), África do Sul (2)	AVX101 VEE	<i>gag</i>	C	Segurança e imunogenicidade do vetor VEE
ANRS VAC 14	ANRS; Aventis	Junho de 2003	França (2)	gp160MN/LAI-2	gp120 (linhagem MN), gp41 (linhagem LAI)	B	Segurança e imunogenicidade com a utilização de diversas vias
HVTN 048	NIAID; Epimmune	Abril de 2003	EUA (2), Botsuana	EP HIV-1090 DNA	21 epitopos CTL de <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> , <i>nef</i> , <i>rev</i> , <i>vpr</i>	Todas	Segurança e imunogenicidade
VRC 004 (03-I-0022)	NIAID/VRC; Vical	Novembro de 2002	EUA	VRC-HIVDNA009-00-VP	<i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> (cepa B); <i>env</i> (cepas A, B, C)	A,B,C	Segurança e imunogenicidade de uma vacina multicepas
B011; RV 138	WRAR; Aventis	Julho de 2002	EUA	ALVAC-HIV vCP205	<i>env</i> , <i>gag</i> , <i>pol</i>	B	Resposta à vacina subcutaneamente (via células dendríticas), intradermal ou intramuscularmente
N/D	Merck	2002	EUA	<i>gag</i> DNA	<i>gag</i>	B	Resposta à dose
01-I-0079	NIAID/VRC; Vical	Janeiro de 2001	EUA	VRC4302 DNA	<i>gag</i> , <i>pol</i>	B	Resposta imunológica e à dose
N/D	Merck	2001	EUA	<i>gag</i> DNA Ad5 <i>gag</i>	<i>gag</i> <i>gag</i>	B B	Avaliação da DNA x principal Ad5 + reforço de Ad5

**ABL:**Advanced BioScience Laboratories, Inc.; **ADARC:**Aaron Diamond AIDS Research Center (Centro de Pesquisa sobre a AIDS Aaron Diamond); **AFRIMS:**Armed Forces Research Institute of Medical Sciences (Instituto de Pesquisa de Ciências Médicas das Forças Armadas), Banco, Tailândia, é um Comando Conjunto dos EUA e do Real Exército Tailandês; **AlphaVax:**AlphaVax Human Vaccines Inc.; **ANRS:**Agence Nationale de Recherches le SIDA (Agência Nacional de Pesquisa sobre a AIDS); **AVANT:**AVANT Immunotherapeutics, Inc.; **AVC:**Australian Vaccine Consortium (Consórcio Australiano de Vacinas); **Aventis:**Aventis Pasteur; **Excell:** ExcellBiotech; **HVTN:**HIV Vaccine Trials Network (Rede de Ensaios de Vacina contra o HIV); **IAVI:**International AIDS Vaccine Initiative (Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS); **IDT:**Impfstoffwerk Dessau TornauGmbH; **ISS:** Istituto Superiore di Sanità; **KAVI:**Kenyan AIDS Vaccine Initiative (Iniciativa Queniana por uma Vacina contra a AIDS); **MoH:**Ministério da Saúde (Tailândia); **NIAID:**US National Institute Allergy and Infectious Diseases (Instituto Nacional Norte-americano para Alergias e Doenças Infecciosas); **PACTG:**Pediatric AIDS Clinical Trials Group (Grupo de Ensaios Clínicos de AIDS Pediátrica); **SAAVI:**South African AIDS Vaccine Initiative (Iniciativa Sul-africana por uma Vacina contra a AIDS); **St Jude's:**St Jude's Children's Research Hospital; **Therion:**Therion Biologics Corporation; **UMMS:**Faculdade de Medicina da Universidade de Massachusetts; **UNSW:**Universidade de Nova Gales do Sul; **VRC:**Vaccine Research Center (Centro de Pesquisa de Vacinas); **WRAR:**Walter Reed Army Institute of Research (Instituto Walter Reed de Pesquisa do Exército)

### EDITOR

Simon Noble, PhD

### GERENTE DE PRODUÇÃO

Michael Hariton

### REDATOR SÊNIOR DE CIÊNCIAS

Phil Cohen, PhD

### REDATORA DE CIÊNCIAS

Kristen Kresge

### EDITOR DA VERSÃO ON-LINE

Roberto Fernandez-Larsson, PhD

### DESIGN

Lewis Long ([longdesign@earthlink.net](mailto:longdesign@earthlink.net))

O VAX é um boletim mensal do IAVI Report, um periódico sobre pesquisas relativas a vacinas, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS ("International Aids Vaccine Initiative"). Está atualmente disponível em inglês, francês, alemão, espanhol e português em formato PDF ([www.iavi.org/iavireport](http://www.iavi.org/iavireport)) ou como boletim eletrônico que pode ser obtido por e-mail. Se desejar receber o VAX por e-mail, queira enviar uma solicitação, incluindo o idioma de preferência, para: [vax@iavi.org](mailto:vax@iavi.org)

A IAVI é uma organização científica fundada em 1996, cuja missão consiste em assegurar o desenvolvimento de vacinas seguras, eficazes, acessíveis e preventivas contra o HIV para utilização em todo o mundo. A IAVI tem como foco quatro áreas principais: acelerar o progresso científico, a educação e a promoção de políticas; assegurar acesso às vacinas e criar um ambiente de maior apoio para o envolvimento industrial no desenvolvimento de uma vacina contra o HIV.

Copyright © 2005



International AIDS  
Initiative

[www.iavireport.org](http://www.iavireport.org)



• **Fevereiro — Finlândia**  
C060301  
Fase I/II, 28 voluntários  
GTU-MultiHIV (B)   
FIT BIOTECH

• **Janeiro — Tailândia, Brasil, Haiti, Porto Rico**  
(Posteriormente: Malauí)  
HVTN\_050/Merck 018  
Fase I, 435 voluntários  
MRKAd5 HIV-1 gag (B)   
NIAID; MERCK

• **Dezembro — EUA** (Posteriormente: Peru, República Dominicana, Haiti, Porto Rico, Austrália, Canadá)  
HVTN 502/Merck023  
Fase IIb, 1500 voluntários  
MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef (B)   
HVTN, MERCK; MERCK

• **Julho — EUA**  
HVTN 055  
Fase I, 150 voluntários  
TBC-M358 (MVA) (B); TBC-M335 (MVA) (B);  
TBC-F357 (FPV) (B); TBC-F349 (FPV) (B)   
NIAID; THERION

• **Agosto — EUA**  
VRC 007 (04-I-0254)  
Fase I, 15 voluntários  
VRC-HIVDNA016-00-VP (A, B, C)   
NIAID/VRC; VICAL

• **Outubro — EUA**  
HVTN 059  
Fase I, 96 voluntários  
AVX101 (VEE) gag (C)   
NIAID; ALPHAVAX

• **Novembro — EUA**  
HVTN 057 (prossequimento da HVTN 052)  
Fase I, 70 voluntários  
VRC-HIVADV014-00-VP (A, B, C)   
NIAID/VRC; VICAL

• **Janeiro de 2005 — EUA**  
IAVI C002  
Fase I, 48 voluntários  
ADMVA (C)   
IAVI; IDT

• **Abril — EUA**  
N/D  
Fase I, 36 voluntários  
gag + 5 env DNA (A, B, C, E); 5 rgp120 (A, B, C, E)   
UMMS; ABL

• **Abril — EUA**  
HVTN 056  
Fase I, 96 voluntários  
HIV CTL MEP (B)   
NIAID; WYETH

• **Maião — EUA**  
N/D  
Fase I, 18 voluntários  
LFn-p24 (B)   
NIAID, WRAIR; AVANT

• **Maião — EUA**  
VRC 006 (04-I-0172)  
Fase I, 36 voluntários  
VRC-HIV ADV014-00-VP (B); VRC-HIV ADV014-00-VP (A, B, C)   
NIAID; GENVEC

• **Junho — EUA**  
HVTN 042/ANRS VAC 19  
Fase I/II, 174 voluntários  
LIPO-5 (B); ALAVC-HIV (vCP1452) (B)   
HVTN, ANRS; AVENTIS

## LEGENDA DO MAPA

### INFORMAÇÕES SOBRE OS ENSAIOS TIPO DE VACINA

- **Mês — Países**
- **Número do ensaio**
- **Fase, número de voluntários**
- **VACINA(CEPA)**
- **PATROCINADOR DO ENSAIO; FABRICANTE**

DNA

Vetor viral

Sub-unidade protéica

### CÓDIGO DE CORES

Cinza escuro indica países em que os ensaios estão em andamento.

Cinza claro indica países em que os ensaios come

**Abreviações:** ABL: Advanced BioScience Laboratories, Inc.; Alpt Nacional de Pesquisa sobre a AIDS; AVANT: AVANT Immunotherap Trials Network (Rede de Ensaio de Vacina contra o HIV); IAVI: Intern Dessau Tornau GmbH; NIAID: US National Institute Allergy and Infe Therion Biologics Corporation; UMMS: Faculdade de Medicina da National Institutes of Health (Centro de Pesquisa sobre Vacinas Dale Institute of Research (Instituto Walter Reed de Pesquisa do Exército).

# ENSAIOS DE VACINAS CONTRA A AIDS 2004: O ANO EM RETROSPECTIVA

Este mapa mostra os ensaios clínicos de vacinas preventivas contra a AIDS iniciados em 2004. No caso de alguns destes ensaios, locais adicionais serão acrescentados em 2005; os locais adicionais planejados atualmente são representados aqui pelas linhas pontilhadas. Para obter informações atualizadas ou mais detalhes sobre um ensaio específico, visite a Base de Dados de Ensaios de Vacinas da IAVI ([www.iavi.org/trialsdb](http://www.iavi.org/trialsdb)). Queira também enviar por e-mail quaisquer acréscimos ou comentários para o endereço [trialsdb@iavi.org](mailto:trialsdb@iavi.org).



- **Julho — França**  
ANRS VAC 16  
Fase I, 70 voluntários  
LIPO-4T (B)   
ANRS; BIOVECTORSA

- **Setembro — França**  
ANRS VAC 18  
Fase II, 132 voluntários  
LIPO-5 (B)   
ANRS; AVENTIS

AlphaVax: AlphaVax Human Vaccines Inc.; ANRS: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (Agência Nacional de Pesquisa sobre a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida); Aventis: Aventis Pasteur; Biovector SA: Biovector Therapeutics, SA; HVTN: HIV Vaccine Trials Network (Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS); IDT: Impfstoffwerk Berlin (Instituto Nacional Norte-americano para Alergias e Doenças Infecciosas); Therion: Universidade de Massachusetts; VCR: Dale and Betty Bumpers Vaccine Research Center at the US Army Medical Research and Materiel Command; WRAIR: Walter Reed Army Institute of Research

# ÉTICA NA PESQUISA CLÍNICA: NOVAS PRESSÕES DOS EUA PARA DIMINUIR OS REQUISITOS ÉTICOS PARA A PESQUISA CLÍNICA EM PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

Peter Lurie<sup>1</sup> e Dirceu B. Greco<sup>2</sup>

O Presidente dos Estados Unidos da América, George W. Bush em seu discurso inaugural (20 de janeiro de 2005) do segundo mandato afirmou que:

*“A sobrevivência da liberdade em nossa terra depende cada vez mais do sucesso da liberdade em outras terras. A melhor esperança para a paz em nosso mundo é a expansão da liberdade em todo o mundo.”*

Uma característica marcante deste recente discurso foi seu aparente chamado internacionalista para facilitar a expansão global da liberdade. Buscando uma perspectiva mais abrangente para seu segundo mandato, ele declarou que “existe uma única força da história que pode quebrar o reinado do ódio e do ressentimento, e expor as intenções dos tiranos e, por outro lado, recompensar as esperanças dos decentes e tolerantes, e essa é a força da liberdade humana.” Assim, não é pequena a ironia nas ações recentes dos EUA que colocaram a nação em divergência com opiniões e padrões prevalentes na comunidade internacional. Em assuntos que afetam a saúde pública os EUA, na década passada,

se retiraram ou não endossaram o Protocolo de Kyoto sobre mudanças climáticas, o Tratado sobre a limitação dos mísseis antibalísticos, a Convenção das Armas Biológicas e o tratado de Proibição das Minas Terrestres.

Portanto não deve surpreender que esta tendência ao excepcionalismo também tenha infestado as políticas dos EUA em relação à pesquisa envolvendo seres humanos. Em junho de 2004 a *Food and Drug Administration* – FDA (Administração de Drogas e Alimentos), responsável pela aprovação e registro de medicamentos nos EUA propôs que os projetos de pesquisa clínica realizados em outros países e não conduzidos sob uma aplicação para uma Nova Medicação Experimental (*Investigational New Drug* – IND) não precisariam estar de acordo com os requisitos da Declaração de Helsinque<sup>3</sup>, declaração esta considerada pela Associação Médica Canadense como “a pedra fundamental da ética em pesquisa médica.”

O que está em jogo são as pesquisas com medicamentos realizadas fora dos EUA que não solicitaram a

FDA o registro como IND. Este tipo de pesquisa só terá a avaliação da FDA se a companhia farmacêutica posteriormente solicitar a aprovação desta medicação nos EUA mediante um Pedido para Nova Medicação (*New Drug Application* – NDA).

As normas atuais da FDA requerem que os estudos submetidos para apoiar esta solicitação para NDA tenham sido realizados de acordo com as normas que mais protejam o voluntário, seja a Declaração de Helsinque ou as leis locais. A proposta da FDA retiraria completamente estes requisitos. Em substituição, passaria a exigir apenas que as pesquisas tenham sido realizadas de acordo com as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practices* – GCP) da Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Harmonization Conference* – ICH). Estas diretrizes de GCP não foram desenvolvidas de modo transparente e tratam principalmente de assuntos de procedimento, e não dos aspectos éticos. Por exemplo, as GCP não abordam o tema de conflitos de interesses, a necessidade de publicar

<sup>1</sup> Public Citizen Organization, Washington DC, EUA ([plurie@citizen.org](mailto:plurie@citizen.org))

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas, UFMG ([greco@medicina.ufmg.br](mailto:greco@medicina.ufmg.br))

Tabela 1

**DECLARAÇÃO DE HELSINQUE (2000) – Utilização de placebo**

*Item 29.* Os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método devem ser testados comparando-os com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isto não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos onde não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento.

os resultados ou sobre o acesso dos voluntários após o estudo dos tratamentos que se mostrarem eficazes, conforme preconiza a Declaração de Helsinque. A FDA afirma que está preocupada em “assegurar a qualidade dos dados” e, portanto, as diretrizes de GCP são necessárias. Por que então não determinar que estes ensaios clínicos cumpram tanto as Diretrizes de GCP quanto os requisitos da Declaração de Helsinque?

A FDA afirma ainda que se preocupa com a possibilidade da Declaração de Helsinque ser modificada “independentemente da autoridade da FDA”. Mas, do mesmo modo, as Diretrizes de GCP também não são imutáveis e a agência admite que qualquer revisão “não pode suplantiar as normas e leis dos EUA”. Ironicamente, a FDA desconsiderou a versão vigente da Declaração de Helsinque (Edinburgh, 2000), declarando que a referência à Declaração nas normas da FDA não era sobre a versão atual mas sim sobre a versão de 1989, mais fraca e que foi automaticamente cancelada com a versão atual.

A FDA e outras agências norte-americanas, juntamente com o Departamento de Serviços de Saúde e Humanos - DHHS (equivalente ao Ministério da Saúde brasileiro) e a indústria farmacêutica dos EUA têm estado na linha de frente contra várias melhorias em diversos documentos da ética internacional. Seus esforços neste sentido têm tido relativamente pouco sucesso com a Declaração de Helsinque, o que pode explicar a presente proposta da FDA. Desde 1996 em diversos relatórios e em reuniões de discussão sobre a Declaração de Helsinque e num documento sobre diretrizes éticas preparado pela Conselho das Organizações Internacionais das Ciências Médicas (CIOMS), o DHHS dos EUA e suas agências têm liderado os esforços para limitar os direitos dos participantes dos ensaios clínicos e suas comunidades, particularmente nos países em desenvolvimento.

As preocupações da FDA estão localizadas em duas áreas principais, as duas convenientemente ausentes das Diretrizes de GCP. Para o uso de placebo, a FDA reclamou que a lin-

guagem da Declaração de Helsinque de 2000 impede o uso de placebo para doenças simples, menos graves. Exercendo uma pressão não disponível para os menos influentes, a agência forçou a introdução na Declaração de Helsinque (artigo 29) de uma “nota de esclarecimento” que permite este uso. E, além disto, a FDA apóia o uso de placebo em estudos em países em desenvolvimento de doenças graves onde há tratamento eficaz, estudos estes não autorizados pelas normas da Declaração de Helsinque.

Além disto, O DHHS e a FDA também têm argumentado fortemente contra o requisito da Declaração de Helsinque de que os medicamentos que se mostrem eficazes sejam fornecidos a todos os participantes do estudo no final da pesquisa (artigo 30). Este requisito é particularmente crítico nos países em desenvolvimento onde, devido à pobreza, os que recebem a medicação do estudo podem ter seu tratamento interrompido abruptamente e os do grupo controle podem ter negado o acesso aos tratamentos cuja eficácia eles

Tabela 2

**DECLARAÇÃO DE HELSINQUE (2000) – Acesso aos cuidados de saúde**

*Item 30.* No final do estudo, todos os pacientes participantes devem ter assegurados o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo.

ajudaram a comprovar. A representação da FDA na Assembléia Geral da Associação Médica Mundial em setembro de 2003 não conseguiu convencer o plenário para a modificação desta provisão. O mesmo tipo de pressão foi aplicado à revisão de 2002 das Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos do Conselho das Organizações Internacionais das Ciências Médicas (CIOMS) com mais sucesso.

O DHHS dos EUA e suas agências afiliadas, habilmente auxiliadas alguma vez pela indústria farmacêutica local, e elaboraram uma estratégia que alcançou seu apogeu com esta proposta da FDA. Num toque digno de George Orwell (autor do livro "1984"), os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH), recentemente apoiaram-se intensamente em documentos sobre ética em pesquisa desenvolvidos nos EUA e no Reino Unido, como também nas Diretrizes do CIOMS (grandemente influenciáveis pelos EUA), para declarar que a Declaração de Helsinque não representa "o ponto de vista consensual" sobre o uso de placebo nos ensaios em países em desenvolvimento.

Vale dizer que a Declaração de Helsinque não é um documento perfeito. Entretanto tem a virtude de ser o produto de um processo quase-democrático. A Declaração é um documento da Associação Médica Mundial – composta por 82 associações médicas nacionais e as agências governamentais não podem ser membros. A Declaração só pode ser modificada pelo voto formal da Assembléia Médica Mundial, que ocorre anualmente. Em contraste, as Diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) são o produto de negociações de somente seis

participantes: as agências reguladoras e as indústrias farmacêuticas dos EUA, da União Européia e do Japão. A contribuição dos usuários e de representantes dos países em desenvolvimento é nula.

Em síntese, a Declaração de Helsinque estabelece as normas fundamentais para a ética em pesquisa internacional e desfruta de um parti-

cular respeito no mundo em desenvolvimento. Será trágico se a tendência arrogante dos EUA de desprezar costumes internacionais convertesse a Declaração de Helsinque em mais uma vítima, mesmo com o seu presidente alardeando o universalismo dos direitos humanos. ■

Adaptado de The Lancet, Vol 365, 26 de março de 2005, pg 1117-1119

### Referências:

- 1 The White House. President Bush sworn in to second term. Jan 20, 2005: <http://www.whitehouse.gov/news/releases/2005/01/20050120-1.html>
- 2 Food and Drug Administration. Human subject protection; foreign clinical studies not conducted under an investigational new drug application. Fed Reg 2004; 69: 32467-75. June 10, 2004: <http://edocket.access.gpo.gov/2004/04-13063.htm>
- 3 Editorial anônimo - Dismantling the Helsinki Declaration. CMAJ 2003;10:169.
- 4 Foreign clinical studies not conducted under an IND. April 1, 2004: [http://a257.g.akamaitech.net/7/257/2422/12feb20041500/edocket.access.gpo.gov/cfr\\_2004/aprqr/21cfr312.120.htm](http://a257.g.akamaitech.net/7/257/2422/12feb20041500/edocket.access.gpo.gov/cfr_2004/aprqr/21cfr312.120.htm)
- 5 International Conference on Harmonisation. Guidance for industry. E6 good clinical practice: consolidated guidance. April, 1996: [www.fda.gov/cder/guidance/959fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/959fnl.pdf)
- 6 Food and Drug Administration. Guidance for industry: acceptance of foreign clinical studies. March, 2001: <http://www.fda.gov/cder/guidance/fstud.htm>
- 7 Greco DB. Revisiting Helsinki. CMAJ 2004; 170: 20-21.
- 8 Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. Ann Intern Med 2000; 133: 455-63.
- 9 Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. Ann Intern Med 2000; 133: 464-70.
- 10 Koski G, Nightingale SL. Research involving human subjects in developing countries. N Engl J Med 2001; 345: 136-38.
- 11 Lie RK, Emanuel E, Grady C, Wendler D. The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. J Med Ethics 2004; 30: 190-93.
- 12 Temple RJ. Problems in interpreting active control equivalence trials. Accountability Res 1996; 4: 267-75.
- 13 Anon. Temple explains ethical issues in Latin American placebo trial. FDA Webview, March 2, 2001. Ferdic, Incorporated, Camp Hill, Pennsylvania;
- 14 WMA Declaração de Helsinque 2000 – [www.wma.net](http://www.wma.net)
- 15 International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1993, 2002 ([www.cioms.ch](http://www.cioms.ch))

# PREÇOS DIFERENCIADOS DE VACINAS: SITUAÇÃO EM QUE TODOS GANHAM

Por Jens Plahte, Universidade de Oslo (Noruega)  
([jens.plahte@tik.uio.no](mailto:jens.plahte@tik.uio.no))

Adaptado e condensado do *Lancet Infectious Diseases*, 2005; 5:58-63

É um erro a crença de que o preço diferenciado de vacinas significa que os produtores ou os consumidores de mercados de países desenvolvidos subsidiaram os consumidores dos países em desenvolvimento. No setor de vacinas, as estruturas de custo e demanda asseguram que as três partes envolvidas sejam beneficiadas. Os consumidores de países em desenvolvimento obtêm o acesso a um produto que de outro modo teria sido inalcançável se as vacinas fossem oferecidas a um preço uniforme. Os produtores seriam beneficiados pelos aumentos de receitas e de lucros, e os consumidores dos países desenvolvidos seriam beneficiados com um preço ligeiramente menor do que aquele que haveria na ausência de um mercado de preços baixos. Ao contrário do que se pensa, os preços diferenciados de vacinas não constituem um subsídio.

O preço diferenciado significa que algumas companhias farmacêuticas oferecem vacinas a preços diferentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Não é verdade que um sistema de dois preços deva significar algum tipo de subsídio para os países em desenvolvimento por parte dos produtores da vacina ou dos consumidores dos mercados mais ricos. Essa perspectiva não é

consistente nem com as teorias padrão no campo da economia nem com a evidência empírica.

Um sistema de dois preços para vacinas foi uma condição prévia para as grandes compras da Unicef no Programa Expandido de Imunização (EPI) desde a década de 1970, permitindo um preço por dose de poucos centavos de dólar para vacinas básicas, apesar de essas custarem muito mais nos países desenvolvidos. As estimativas das diferenças estão entre 1 para 50 e 1 para 280. Os mercados de alto preço representam 82% das entradas da indústria, mas somente 12% do volume. Em 1993, estimava-se que a compra da Unicef representava somente 2% das entradas do mercado global de vacinas, ao redor de US\$ 3 bilhões, mas entre 40% e 50% do volume.

*De modo paradoxal, as companhias farmacêuticas seriam beneficiadas se admitissem que estão lucrando com as vendas para o Unicef e a Opas. Não somente porque isso é verdade, mas também porque pode diminuir a pressão política que por décadas tirou os produtores dos EUA de uma situação na qual todo o mundo ganha, sem perdedores.*

## *A saída das indústrias dos EUA*

Em 1982, o único produtor dos EUA que fornecia ao EPI abandonou os arranjos de preços diferenciados com a Organização Panamericana de Saúde (Opas) e, desde então, somente os produtores europeus, japoneses e canadenses têm sido os fornecedores dos países industrializados para o Unicef e a Opas. Porém, não deve ser esquecido que ao redor de 50% de todas as vacinas usadas na EPI são de produtores nacionais.

A razão imediata para o abandono foi uma audiência no Senado dos EUA sobre custos de imunização. As perguntas levantadas na audiência não foram um incidente isolado, mas refletem um clima hostil contra os preços diferenciados nos círculos políticos dos EUA. É simplório sugerir que os produtores resolveram se retirar porque não conheciam a economia de mercado. Na verdade, esse relato mostra que os preços farmacêuticos não têm a ver somente com economia, mas também com política. Pode ser que a retirada rápida dos produtores norte-americanos tenha sido motivada por medo de que qualquer preço baixo oferecido no segundo mercado pudesse ser usado para pressionar politicamente por preços mais baixos nos EUA. Também tem

sido sugerido que os produtores dos EUA tivessem menor capacidade de produção do que seus colegas europeus ou japoneses. Mas, provavelmente, esse é o resultado de decisões de não querer servir os mercados de grande volume e baixo preço.

### *Princípios dos preços diferenciados*

Segundo a teoria econômica, os preços diferenciados geralmente beneficiam os consumidores dos países mais pobres e o produtor. Graças à estrutura de custos da produção de vacinas, os preços diferenciados beneficiam também os consumidores dos países ricos. A pré-condição mais importante para uma situação tão afortunada é a seguinte: não há revenda dos mercados de preço baixo para o mercado de preço alto. O desejo de pagar deve ser diferente nos dois mercados – ou seja, as respostas dos consumidores às mudanças de preços devem ser diferentes em ambos os mercados. Também os custos de produção de doses adicionais devem declinar com o aumento da escala de produção. Ou, no jargão econômico, o custo marginal deve diminuir. Todas essas condições são verificadas no mercado de vacinas.

Tem sido afirmado que sob as condições dos mercados de vacinas, a discriminação de preços aumenta o bem-estar geral, mas como se dá esse fenômeno? Em primeiro lugar, os consumidores dos mercados menos ricos obtêm o acesso a um produto que de outro modo seria inalcançável se o preço fosse uniforme no mundo. Em segundo lugar, o produtor aumenta os ingressos totais, elevando as compras num mercado adicional, ao mesmo tempo em que retém o mercado de altos preços.

Num regime de preço uniforme, deveria diminuir o preço nos países desenvolvidos para conseguir cobrir os países mais pobres. Com efeito, pode ser observado que preços iguais em países desenvolvidos ou em desenvolvimento levariam provavelmente a preços proibitivos para os países mais pobres ou a ingressos desencorajadoramente baixos para os produtores, ou a ambos. Finalmente, os consumidores dos mercados de alto preço são beneficiados porque o preço nesse mercado é ligeiramente menor do que seria se o mercado fosse restrito aos países desenvolvidos. Portanto, as vendas no mercado de alto preço seriam provavelmente maiores do que seriam se o mercado fosse restrito aos países de alto preço.

*Quando os preços diferenciados são tão bem e amplamente aceitos num serviço de luxo como as viagens aéreas, a hostilidade contra o preço diferenciado de um produto essencial como as vacinas é insustentável.*

### *Outros mercados*

Os preços diferenciados não existem somente na indústria de vacinas: é um método usado comumente para estender os mercados de produtos e serviços. Um bom exemplo são as tarifas reduzidas para crianças na aviação. Esse método não constitui altruísmo das companhias aéreas, mas um modo de preencher assentos vazios, tornando-os mais acessíveis. Quando os preços diferenciados são tão bem e amplamente aceitos num serviço de luxo como as viagens aéreas, a

hostilidade contra o preço diferenciado de um produto essencial como as vacinas é insustentável.

Tem-se argumentado que as companhias farmacêuticas japonesas e européias vendem vacinas para o Unicef e a Opas com perda. Porém, um informe encomendado pela Unicef a uma consultora em 1994 concluiu que os preços nos países em desenvolvimento eram algo superiores ao custo marginal, que os consumidores dos países ricos não subsidiavam os consumidores dos países pobres e que os preços diferenciados moderavam os preços das vacinas em países desenvolvidos.

De modo paradoxal, as companhias farmacêuticas seriam beneficiadas se admitissem que estão lucrando com as vendas para o Unicef e a Opas. Não somente porque isso é verdade, mas também porque pode diminuir a pressão política que por décadas tirou os produtores dos EUA de uma situação na qual todo o mundo ganha, sem perdedores.

Portanto, chega-se à conclusão de que quando argumentarmos em favor de preços justos - qualquer que seja o significado dessa expressão - para vacinas em países desenvolvidos, não devemos usar os baixos preços utilizados nos mercados de países em desenvolvimento como referência. As razões para isso são que o preço baixo depende do preço alto no país desenvolvido e, mais importante, porque essas pressões podem ameaçar o fornecimento. Por outro lado, os participantes em debates sobre preços de vacinas deveriam ser francos sobre o fato de que os produtores de vacinas geralmente esperam algum lucro, mesmo pequeno, nas vendas para países em desenvolvimento. Mas deve ficar claro que não há subsídios nesse campo: nem dos produtores, nem dos consumidores dos mercados de alto preço. ■

# MICROBICIDA EXPERIMENTAL PODE PREVENIR A PROPAGAÇÃO DO HIV

Um estudo piloto apresentado, em 24 de fevereiro, na XII Conferência de Retrovírus, em Boston, mostrou que um gel microbicida experimental para mulheres pode auxiliar na prevenção da propagação do HIV e do vírus do herpes simplex. Os microbicidas incluem uma variedade de produtos, como gel, películas, esponjas e outros produtos, o que poderia ajudar a prevenir a transmissão sexual do HIV e de outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs).

Desenvolvido por Marla Keller e colegas da cidade de Nova Iorque, o estudo tratou dez mulheres com HIV com o gel vaginal tópico chamado PRO 2000, produzido pela Indevus Pharmaceuticals, e aplicou gel placebo em outras dez com HIV. Uma hora depois, os pesquisadores coletaram e examinaram secreções de ambos os grupos buscando evidências de infecção viral. Os pesquisadores constataram que o PRO 2000 reduziu significativamente os níveis de HIV sem causar resposta inflamatória.

Um estudo de 14 dias para testar se as aplicações repetidas do microbicida causam “efeitos colaterais inaceitáveis” está atualmente em curso. Além disso, os pesquisadores estão planejando um estudo maior do microbicida que incluirá 3 mil mulheres em nove centros.

Betsy Herold, uma das autoras do estudo, disse que os pesquisadores estão “muito interessados em assegurar que qualquer medicação comercializada seja segura.” Ela se referiu às circunstâncias do uso do espermicida nonoxynol-9, que inicialmente pensava-se pro-

teger contra a transmissão do HIV, mas que, na realidade, pode aumentar o risco de transmissão. Segundo dados apresentados em janeiro de 2003, o nonoxynol-9 pode lesionar o tecido da vagina e do colo do útero, possivelmente aumentando o risco da transmissão de DSTs nas mulheres que o usam.

Para que você possa entender melhor o que são os microbicidas e como funcional, o *Boletim de Vacinas* publica aqui, em forma de perguntas e respostas, um resumo da palestra que Ian McGowan, professor associado da Escola de Medicina D. Geffen, da Universidade de Los Angeles, fez no VI Simpaids (Simpósio de Pesquisa em AIDS), realizado em Ouro Preto, de 28 de abril a 1 de maio.

## O que é um microbicida?

É uma substância que pode ser aplicada topicamente à mucosa vaginal ou retal para prevenir a transmissão sexual de infecções, incluindo o HIV.

## Quais são os passos para o desenvolvimento de microbicidas?

São os passos normais para a descoberta de uma vacina ou medicamento: descoberta do remédio, testagem *in vitro*, testagem em modelo animal (segurança), formulação, testagem em animais (prova-do-conceito, indícios de eficácia), aumento da escala para manufatura. A pesquisa segue, em humanos, com: testagem inicial de segurança (Fases I e II); Fase III, de eficácia (prevenção do HIV e DSTs); pesquisa comportamental (todos os estágios).

## Há algumas características identificadas para um microbicida?

O Grupo Internacional de Trabalho em Microbicidas, reunido em Genebra, identificou as seguintes características, que foram divididas em Características Obrigatórias e Características Desejáveis.

### Caraterísticas Obrigatórias

- Substância altamente ativa contra o HIV livre e dentro das células em testes *in vitro*.
- Baixa citotoxicidade *in vitro* contra todos os tipos de células usados em testes anti-HIV.
- O agente ativo deve ser capaz de formulação adequada para uso vaginal e/ou retal e sem afetar adversamente a atividade antiviral.
- O produto formulado não deve ter toxicidade sistêmica nem local em testes padrão em animais.
- Devem ser avaliadas as atividades espermicida e contraceptiva em testes padrão.
- Deve haver boas razões que permitam prever que o produto formulado será estável por pelo menos de dois a três anos nas temperaturas usuais dos países onde haverá ensaios clínicos.
- O produto formulado deve ser compatível com látex natural e outros materiais usados em barreiras físicas para prevenir a infecção pelo HIV. Ou seja, não se pensa utilizar o microbicida excluindo o preservativo.

**Características Desejáveis**

- Nenhuma (ou pouca) atividade contra os lactobacilos vaginais *in vitro*.
- Sem absorção sistêmica significativa em estudos em animais.
- Não tóxica na aplicação retal em testes.
- Possuir potencial de formulação em gel, cremes, espumas, películas, esponjas impregnadas ou supositórios.
- Ativo contra outros patógenos transmissíveis sexualmente.
- Potencial para produção industrial econômica.

*Quais são os candidatos atuais?*

	Quebra da Membrana	Estimuladores de Defesa	Inibidores de Entrada	Inibidores de Replicação
Pré-Clínica			PSC-Rantes Cyanovirin	
Fase 1		Lactobacilos	SPL 7013	UC781 TMC120
Fase 2				PMPA
Fase 3	N-9 C31G	BufferGel	Carraguard Sulfato de Celulose PRO 2000	

*Há alguma peculiaridade para o desenho de ensaios de Fase III de microbicidas?*

Sim. Atentar para quais intervenções avaliar, selecionar a população para o estudo e o grupo de controle, medir a adesão ao uso, determinar a duração do acompanhamento no ensaio e decidir o que fazer com microbicidas parcialmente eficazes, como ocorre com as vacinas anti-HIV.

*Quais são os ensaios de Fase II/B/III (eficácia) de microbicidas tópicos em curso?*

Patrocinadores	Produtos	Número de mulheres analisadas	Número de mulheres a recrutar	Estado atual	Final
Inst. Alergias e Doenças Infecciosas (EUA)	BufferGel, PRO 2000	9000	3200	Em curso	2007
Conselho das Populações	Carraguard	12540	6300	Em curso	2005
FHI/Usaid	Sarvyv	10,000	4284	Em curso	2005
FHI/Usaid	Sulfato de Celulose	5000	2160	Em curso	2006
Conrad/Usaid	Sulfato de Celulose	5000	2574	Em curso	2008
MDP/MRC	PRO 2000	20,000	12,000	A iniciar	2008

*Microbicidas inibidores de transcriptase reversa*

Microbicida	Fase	Patrocinador
PMPA (tenofovir)	II	Gilead Sciences
UC-781	I	Biosyn, Inc.
TMC-120	I	IPM/Tibotec
MIV-150	segurança	Conselho de populações

O tenofovir mostrou-se (foi realizado o ensaio HPTN 050):

- Potente inibidor do HIV *in vitro*.
- Usado intravaginalmente como gel (78% água, 10% PMPA).
- Modelo em macacos: 0/4 infectados pelo SIV em 20 semanas, 2/2 animais tratados com placebo infectados na segunda semana.
- Atualmente entrando em Fase II de uso diário comparado com uso antes da relação sexual.

*Como fica a resistência aos antivirais usados como microbicidas?*

Há várias perguntas relacionadas com o uso de um antiviral único como microbicida:

1. Como avaliar a resistência?
2. Qual é a relação entre a absorção sistêmica e o desenvolvimento de resistência?
3. O risco será alterado pela presença ou ausência de terapia combinada oral?
4. A resistência poderia ocorrer durante a soroconversão?
5. Quais são as implicações para a terapia?

Numa reunião realizada em setembro de 2004, na UNAIDS em Genebra, ficou decidido que:

- Os estudos com microbicidas inibidores da transcriptase reversa deveriam ir em frente na população sem HIV-1.

- Estudos em pessoas com HIV-1 também são importantes, mas devem ser considerados com cautela.

### *Microbicidas retais: por que desenvolvê-los?*

- O coito anal é o principal fator de risco para a transmissão do HIV entre HSH.
- A prevalência de coito anal entre a população heterossexual é subnotificada e representa um risco significativo para a transmissão do HIV.
- Grande parte do coito anal é desprotegido.
- A mucosa retal é muito vulnerável à infecção pelo HIV.
- Baseados na experiência com nonoxinol-9, os produtos vaginais podem não ser adequados para uso retal.

### *Estudos sobre a prevalência do sexo anal receptivo*

População	Número de Pessoas	Prevalência de Sexo anal Receptivo	Referências
Homens que fazem sexo com homens no estudo explore	4295	48% - 54%	Koblin et al. 2003
Mulheres de alto risco	1268	32%	Gross Met al. 2000
Estudantes de segundo grau	210	20%	Civic D 2000
Californianos	3545	6-8%	Erickson PI et al. 1995

### *Há algum microbicida retal em estudo?*

O cyanovirin-N está sendo estudado, por enquanto, em modelos animais e os resultados são muito bons.

### *Quais são as direções futuras?*

- Estudos de distribuição do produto.
- Estudos de segurança retal.
- Microbicidas retais inibidores da transcriptase reversa.
- Estudos de aceitabilidade humana.
- Aumento do ativismo e *lobby* para o desenvolvimento de microbicidas retais.

### *Conclusões*

- Na ausência de uma vacina eficaz contra o HIV, há uma necessidade crítica de desenvolver microbicidas mesmo parcialmente eficazes.
- Os microbicidas de segunda geração estão visando alvos críticos da transmissão do HIV.
- Entre os desafios mais significativos, temos:
  - O financiamento para o desenvolvimento dos microbicidas.
  - A discussão entre o uso tópico e o uso oral.
  - O potencial risco de desenvolvimento de resistência anti-retroviral (o usuário pode se infectar e continuar tomando uma medicação achando que está ainda sem o HIV como meio de prevenção) .
  - O desenvolvimento de microbicidas retais. ■



## VI SIMPAIDS

Foi realizado em Ouro Preto, de 28 de abril até 1 de maio o Sexto Simpósio de Pesquisa em AIDS. Houve várias apresentações interessantes, muitas delas sobre ciência básica. Entre outras algumas sobre Vacinas anti-HIV pela Dra. K. Luzuriaga, falando sobre vacinas para crianças, por Dr. Saladin Osmanov da Iniciativa de vacinas da OMS-UNAIDS que fez uma atualização sobre a área e pelo Dr. Belyakov, mostrando a diferença da via de administração retal sobre a subcutânea. Este informe chamou muito a atenção, pois pela via retal em animais, os resultados eram muito melhores. Para alguns apresentadores, a classificação do HIV-1 por subtipos já estaria obsoleta. No último dia a Profa. R. Macklin falou sobre Ética do Acesso a Tratamento (ver neste Boletim) e o Dr. Julian Fleet sobre as iniciativas de acesso a antiretrovirais no mundo. O Dr. Ian McGowan também fez uma apresentação e atualização sobre a pesquisa de microbicidas.

# ADOÇÃO DA VACINA ANTI-HIV APÓS O ENSAIO: PREOCUPAÇÕES E MOTIVAÇÕES

Por P. Newman, N. Duan, E. Rudy, K. Roberts, D. Swendeman

Adaptado e condensado de JAIDS, Volume 37 (3), 1 de novembro de 2004, 1.393-1.403

**S**em a demanda do consumidor, até as vacinas mais eficazes para o HIV podem ter pouco sucesso no controle da pandemia de AIDS. Aproximadamente 50 mil norte-americanos morrem anualmente de doenças para as quais existem vacinas seguras e eficazes. Há baixa taxa de adoção das vacinas – 13% de influenza e 13% de pneumococo – muito inferiores à taxa estabelecida pelo Centro de Controle de Doenças (CDC), que é de 60%. Entre os homens que fazem sexo com homens, a vacina de hepatite B têm uma taxa de 9%, bem inferior aos 50% recomendados pelo CDC. As taxas são ainda menores para os afro-americanos e os latinos.

Em alguns estudos sobre o campo incipiente de adoção hipotética de vacinas aprovadas pela FDA (Administração da Alimentação e Medicamentos dos EUA, órgão encarregado da liberação de medicamentos e alimentos), foram identificados temas como o custo, a eficácia e as crenças sobre saúde. Entre 541 estudantes, o custo superior a US\$ 100 foi percebido como barreira potencial à adoção. Entre outros temas relacionados com a demanda por uma vacina, estão a eficácia e as crenças sobre saúde, como a suscetibilidade ao HIV. Num estudo

sobre potencial de mudança de comportamento de risco, 77 adolescentes indicaram que as pessoas aumentariam seu comportamento de risco depois de uma imunização com uma vacina 90% eficaz. Para conhecer as barreiras que podem existir ao desenvolvimento de uma vacina, é vital a investigação das preocupações, das motivações e das intenções que levam à adoção de uma vacina anti-HIV.

*Algumas pessoas concebem as vacinas como fatores que reforçam a saúde, ou seja, a vacina ajudaria a ficar mais saudável e não necessariamente prevenir-se de uma doença.*

Para tal, foram realizados nove grupos focais com 99 participantes, na faixa etária média dos 33 anos, sendo 48% mulheres, 22% afro-americanos, 44% latinos e 28% brancos, acolhidos a partir dos seguintes critérios: 1) homens de uma clínica para doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) numa organização de serviços para gays e lésbicas; 2) usuários de drogas injetáveis (UDIs) masculinos e femininos em dois programas de troca de seringas; 3) latinos em duas clínicas de organiza-

ções comunitárias; 4) mulheres de uma clínica comunitária que serve predominantemente a afro-americanas; 5) gays e lésbicas jovens assistidos numa agência de serviços sociais para jovens gays de rua. Os participantes foram recrutados em sete locais de Los Angeles e entrevistados sobre as preocupações, as motivações e as intenções de aderir a uma vacina hipoteticamente aprovada pela FDA.

Entre as preocupações apontadas, estavam a eficácia da vacina, a possibilidade de infecção e soropositividade induzidas pela vacina, os efeitos adversos, o custo/acesso, a confiabilidade e os temas de relacionamento. Entre as motivações, foram citadas a proteção contra a infecção pelo HIV e a possibilidade de fazer sexo não seguro. Os participantes foram relutantes à adoção de vacinas parcialmente efetivas e também à possibilidade de aumentar o comportamento de risco em resposta à disponibilidade de uma vacina. Os resultados nos levam a concluir que as intervenções adaptadas à comunidade para facilitar a demanda de futuras vacinas contra o HIV, aprovadas pela FDA, e para prevenir o aumento do comportamento de risco podem ser essenciais para a efetividade das vacinas que controlem a epidemia de HIV.

### *Detalhamento dos resultados e das motivações apresentados na pesquisa*

Entre as preocupações estavam:

- Necessidade de se vacinar: “Se você pratica sexo seguro, por que se preocupar em tomar uma vacina?”.
- Eficácia: em geral, os participantes esperavam uma eficácia de 100%; e também quanto menor a eficácia, menor o interesse em se vacinar. Um outro problema encontrado foi a concepção de eficácia: por exemplo, 70% de eficácia podia significar “70% das pessoas que tomarem essa vacina vão ser [100%] imunes ao HIV” ou “há uma chance de 70% de não se infectar se você usar essa vacina”.
- Infecção induzida pela vacina: medo de pegar o vírus pela vacina. “Tomei a vacina contra a gripe e acabei pegando a gripe!”.
- Soropositividade induzida pela vacina: os participantes não conheciam a possibilidade de ter um teste positivo se vacinando. Alguns ficaram estarecidos: “Como posso diferenciar?”, “Posso transmitir isso a alguém?”, “Posso ter dificuldade em fazer um seguro de saúde”, “Posso não obter a cidadania dos EUA se tiver um teste positivo e também ser discriminado no trabalho”.
- Efeitos adversos: os efeitos de longo prazo foram preocupantes: linfonodos, problemas reprodutivos (principalmente entre mulheres). “Haverá acompanhamento de longo prazo?”.
- Duração da proteção.
- Proteção cruzada entre os subtipos.
- Custo e acesso.
- Confiabilidade nos produtores da vacina, cientistas e governo: houve problemas sobre erros médicos não intencionais e conspiratórios.

Alguns quiseram saber quem faria a pesquisa. “Eu não acreditaria na palavra do governo”; “Eu não acreditaria nas estatísticas do governo” (sobre competência e integridade da pesquisa patrocinada pelo governo). Alguns temiam que o governo pudesse secretamente estar tentando lesar certos grupos de pessoas mediante a distribuição da vacina (a população gay, por exemplo). “Eles desejam que a epidemia de AIDS continue para eliminar os gays, profissionais do sexo e usuários de drogas”. Outros sugeriram que uma vacina cortaria os lucros das companhias farmacêuticas com antivirais. Portanto, essas companhias não teriam interesse em desenvolver

*Sem a demanda do consumidor, até as vacinas mais eficazes para o HIV podem ter pouco sucesso no controle da pandemia de AIDS. Aproximadamente 50 mil norte-americanos morrem anualmente de doenças para as quais existem vacinas seguras e eficazes.*

uma vacina contra o HIV. A desconfiança não era contra um setor mais do que contra outro: desconfiar do governo estava relacionado com desconfiar dos cientistas, produtores e funcionários públicos de saúde.

- Preocupações com relacionamentos pessoais futuros: adotar uma vacina contra o HIV podia ser visto como possibilidade de desconfiança num relacionamento.
- Motivações**
- Proteção contra a infecção pelo HIV: “Eu tomaria a vacina para não me infectar pelo HIV”. Alguns in-

dicaram que quanto mais eficaz a vacina for, maior a procura.

- Sexo desprotegido: a possibilidade de fazer sexo desprotegido sem se infectar foi outra motivação. Inclusive sabendo que o parceiro tem HIV (casais sorodiscordantes). Algumas mulheres expressaram que estar vacinada possibilitaria o desenvolvimento de gravidez sem a preocupação com a infecção pelo HIV.
- Apoio: alguns participantes aceitariam a vacina se ela fosse endossada por pessoas ou agências confiáveis. “Se meu médico, no qual confio, indicasse a vacina, eu a usaria”; “Eu confiaria no Rádio 92.3”.
- Melhorar a saúde: algumas pessoas concebem as vacinas como fatores que reforçam a saúde, ou seja, a vacina ajudaria a ficar mais saudável e não necessariamente prevenir-se de uma doença.

### *Observações*

O estudo tem várias limitações, uma delas é que os participantes leigos podem não entender ou comentar vacinas hipotéticas. A metodologia do grupo focal também impõe limitações: o processo grupal pode ter a interferência excessiva de uma pessoa dominante, podem existir preocupações levantadas que os participantes não teriam pensado isoladamente. E, por último, o pequeno número da amostra e a forma de seleção do grupo podem limitar a habilidade de generalizar os resultados. É importante lembrar, também, que o foco não era quantificar as intenções, mas levantar um espectro de atitudes, preocupações e motivações, e que as intenções sobre vacinas hipotéticas podem não se concretizar. ■

# BARREIRAS PARA PARTICIPAÇÃO NUM ENSAIO DE VACINAS HIV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

*Adaptado e condensado de Mills, E. et al. Publicado em AIDS, Vol. 18 (17), 2235-2242.*

**P**ara a testagem eficiente de uma vacina, é necessário recrutar um número suficiente de pessoas em alto risco para o HIV e, portanto, é necessário, também, entender os obstáculos para esse recrutamento. Os pesquisadores tentam identificar essas barreiras questionando as pessoas potencialmente elegíveis para um teste de vacinas ou para os participantes do teste. Procura-se sintetizar a informação desses estudos realizando uma revisão sistemática da literatura científica. Os pesquisadores de vacinas podem usar os resultados desse estudo para antecipar as preocupações mais usuais dos participantes e oferecer informações sobre os danos sociais registrados pela participação em ensaios de vacinas previamente realizados.

A revisão sistemática da literatura resultou em 211 estudos, dos quais 46 foram escolhidos para, posteriormente, chegar em uma seleção final de 26 estudos. Desse total, 16 estudos eram dos Estados Unidos, cinco da Tailândia, dois do Brasil, um de Uganda, um do Canadá e um do Quênia.

Esta é a primeira revisão sistemática das barreiras para o recrutamento em ensaios de vacinas anti-HIV. Apesar dos grandes esforços para desenvolver vacinas candidatas seguras, o tema é uma preocupação frequentemente apresentada dentro da comunidade científica e pelos ativistas da área. A revisão mostrou que a segurança é uma grande preocupação entre os candidatos mais prováveis a participar. Os dados acumulados sobre segurança e tolerabilidade de várias candidatas à vacina devem ser compartilhados com os participantes e suas comunidades. Além dos benefícios óbvios

sobre a ansiedade dos participantes, uma abordagem como essa provavelmente diminuiria as preocupações de desconfiança com cientistas e o processo de pesquisa.

A preocupação com o desenho do ensaio também foi citada em vários estudos. O desenho pode ser complicado e os termos utilizados para caracterizá-los (por exemplo, duplo-cego, randomizado, placebo) podem confundir ou dissuadir candidatos. O processo de consentimento informado é um momento ideal para definir claramente esses termos e fornecer aos candidatos a oportunidade de esclarecer o significado dos termos técnicos usados na pesquisa clínica.

Não é difícil entender por que os participantes num ensaio clínico podem ter temores sobre os pesquisadores. Diferentes contextos culturais, linguagens, experiências históricas, níveis de educação e o desenvolvimento tecnológico contribuem com a desconfiança para os pesquisadores, governos e empresas farmacêuticas. A condução exitosa de futuros ensaios de vacinas depende, portanto, de um esforço daqueles que conduzem as pesquisas na comunicação de intenções, envolvimento de pesquisadores locais e pessoas leigas na condução do ensaio, e para auxiliar no desenvolvimento de assistência médica e pesquisa clínica dentro da população local. Qualquer ensaio de vacinas anti-HIV deve levar em conta a história de exploração e abuso de populações vulneráveis em ensaios clínicos.

### *Obstáculos adicionais*

A discriminação e o medo do isolamento constituem obstáculos adicionais para a participação em estudos

de vacinas. A soropositividade para o HIV resultante da vacinação, seja ela protetora ou não, pode ter um efeito devastador na vida dos participantes, em termos de assistência médica, oportunidades de emprego, relações familiares e sexuais, e a possibilidade de obter seguros. A participação comunitária na condução de ensaios de vacinas e um amplo esforço educativo junto à comunidade médica e à população geral podem ajudar a evitar pelo menos algumas dessas consequências negativas.

Uma comparação dos conteúdos dos estudos quantitativos e qualitativos sugere uma discordância entre o que os pesquisadores imaginam como barreiras significativas para o recrutamento e o que os participantes sentem como obstáculos. Especificamente, os conteúdos relativos a segurança e medo de discriminação estão sub-representados nas avaliações quantitativas. Mais ainda: os achados sugerem que seja dada maior atenção à desconfiança dos voluntários sobre os pesquisadores e o processo de pesquisa. Talvez o fator mais importante que limita o recrutamento, que pode ser subestimado pelos que conduzem esses ensaios, é o ponto pragmático dos inconvenientes da participação e da quebra da rotina cotidiana do voluntário resultante da participação no ensaio.

A maior limitação da metodologia do estudo é que se uma barreira não for identificada em vários estudos, ela pode ser um problema dos autores e não representar a ausência da barreira. Inversamente, se uma barreira estiver identificada em muitos estudos, isso é evidência forte da necessidade de abordar o tema. ■

## ÍNDIA E CHINA INICIAM TESTES DE VACINAS CONTRA HIV

No dia 7 de fevereiro, a Índia iniciou teste para vacina preventiva contra o HIV. O ensaio está sendo conduzido em parceria pelo governo indiano, através do Conselho Indiano para a Pesquisa Médica e a Organização Nacional para o Controle da AIDS, e a International AIDS Vaccine Initiative (Iavi).

O ensaio de Fase I está sendo conduzido pelo Instituto Nacional de Pesquisa em AIDS do ICMR em Pune, nos arredores de Mumbai, que testa uma candidata à vacina chamada tgAAC09 (vetor viral recombinante adeno-associado, rAAV). A empresa Targeted Genetics Corp. (Nasdaq: TGEN), de Seattle, e o Instituto de Pesquisa Infantil Columbus, de Ohio, ambos dos EUA, desenharam a candidata à vacina em parceria com a Iavi.

A tgAAC09 está modelada sobre o subtipo C do HIV, responsável pela maior parte das infecções no mundo e prevalente em vários países em desenvolvimento, como a Índia e a África do Sul. Ela foi desenvolvida de modo a não causar infecção pelo HIV ou AIDS e consiste de uma cópia artificial de uma parte do material genético do HIV.

O ensaio durará 15 meses e terá 30 voluntários, entre homens e mulheres sem HIV. O teste também será realizado na Europa, por pesquisadores alemães e belgas.

A aprovação regulatória para testar a tgAAC09 na Índia foi concedida pelo Controle Geral de Medica-

ções, Comitê Especial do Ministério da Saúde, Comitê de Aprovação em Engenharia Genética, Comitê Científico e de Ética da Nari e Comitê Nacional de Ética. Os resultados prévios em animais foram promissores, protegendo alguns do desenvolvimento da AIDS depois de infectados com um vírus semelhante ao HIV.

### *Vacina chinesa*

A China também anunciou que começou a testar pela primeira vez uma vacina contra a AIDS em seres humanos. No dia 13 de março, um rapaz de 20 anos foi o primeiro de um grupo de cerca de 50 voluntários a receber a vacina. Sete outras pessoas, incluindo quatro mulheres, receberão a imunização em breve. Os voluntários terão entre 18 e 50 anos e serão imunizados em três etapas – a primeira com a duração de 14 meses.

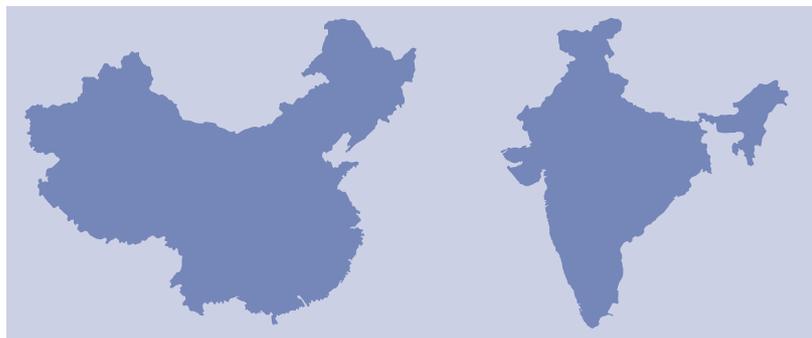
O governo da China estima que, da população de 1,3 bilhão de pessoas, 840 mil sejam portadoras do HIV. Entretanto, organizações internacionais acreditam que esse número seja maior ainda, podendo chegar a até 1,5 milhão de chineses infectados. Segundo a ONU, o número de chineses com o HIV pode chegar a 10 milhões em 2010, se não forem tomadas medidas rápidas de combate à doença.

O governo chinês, acusado de agir lentamente contra a ameaça, acobertando, por exemplo, um caso de venda ilegal de sangue na província de Henan - a qual teria levado à infecção de inúmeras pessoas na década de 1990 - quer fazer da luta contra a AIDS uma prioridade, mas esbarra em políticas conservadoras, principalmente relacionadas à educação sexual.

## A China inicia ensaio clínico de Fase II para vacina contra o HIV

Kaisernetwork, 17 de maio de 2005

China iniciou no dia 14 um ensaio de Fase II para vacina contra o HIV, experimental. Ela está composta por duas partes e foi administrada para seis voluntários na província meridional de Guangxi, segundo o



jornal Xinhua/People's Daily. Segundo a IAVI a vacina ora em teste foi desenvolvida na China.

Ela está composta por duas partes: uma contém DNA do HIV e outra carrega um vírus de varíola. Cada participante recebeu duas miligramas de uma vacina com DNA do HIV e receberão a vacina com vírus de um tipo de varíola em três meses, segundo o Dr. Wang Youchun, diretor de laboratório do Instituto para o Controle de medicações e produtos biológicos.

Segundo o Jornal Beijing Daily a vacina de DNA auxilia os anticorpos e as células humanas a constituir a imunidade contra o HIV e o vírus de varíola ajuda a fortalecer esta imunidade.

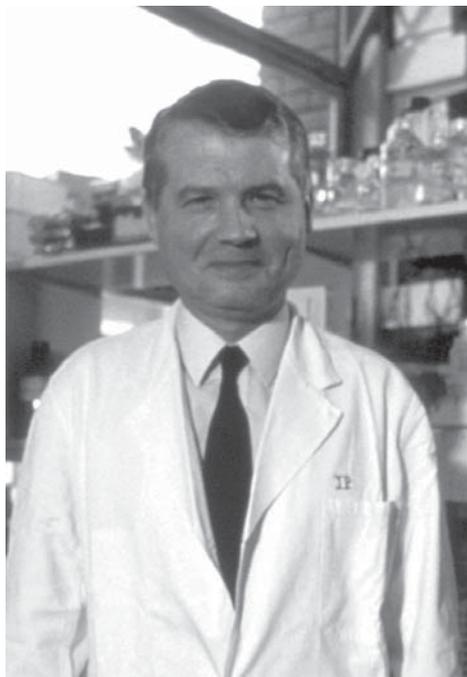
A segurança das duas partes desta vacina foi testada em ensaios de Fase I em meses anteriores. A segunda Fase visa examinar a segurança combinada, o que significa vacinar cada voluntário duas vezes disse Wang.

O ensaio iniciou em 12 de março de 2005. Até o momento 28 voluntários receberam a vacina em ensaios de Fase I e II e mais 21 vão recebe-la nos próximos três meses. Nenhum pareceu ter efeitos adversos sérios e estão em boas condições de saúde segundo Chen Jie, diretor adjunto do Centro de Controle de Doenças de Guangxi.

Segundo estimativas a China têm 840,000 pessoas com HIV e 80,000 pessoas com AIDS. Porém alguns especialistas pensam que o número pode variar entre um milhão e um milhão e meio de pessoas.

Espera-se que os dados dos ensaios de Fase I sejam liberados até o final deste ano.

## DESCOBRIDOR DO HIV PROPÕE BUSCA POR VACINA TERAPÊUTICA



O presidente da Fundação Mundial para a Pesquisa e a Prevenção da AIDS e um dos descobridores do HIV, Luc Montagnier, defendeu o desenvolvimento de uma vacina terapêutica contra a doença, já que, segundo ele, há imensos obstáculos para a cura da doença.

Para Montagnier, os pesquisadores deveriam testar várias fórmulas de vacinas terapêuticas, cujos resultados são fáceis de avaliar, e usar a melhor dessas fórmulas para criar um subproduto preventivo. “Teríamos uma vacina terapêutica que seria um melhor substituto para a terapia anti-retroviral. Isso será muito importante, especialmente para pacientes do mundo em desenvolvimento que não podem arcar com um tratamento com remédios, como o atual”.

No Brasil, há vários centros de estudo para uma vacina anti-HIV. Esse tipo de tratamento da AIDS,

defendido pelo cientista, vem sendo pesquisado em Recife, pela Universidade Federal de Pernambuco; no Rio de Janeiro, pelo projeto Praça Onze/Universidade Federal do Rio de Janeiro; e em São Paulo, pelo Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS e pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

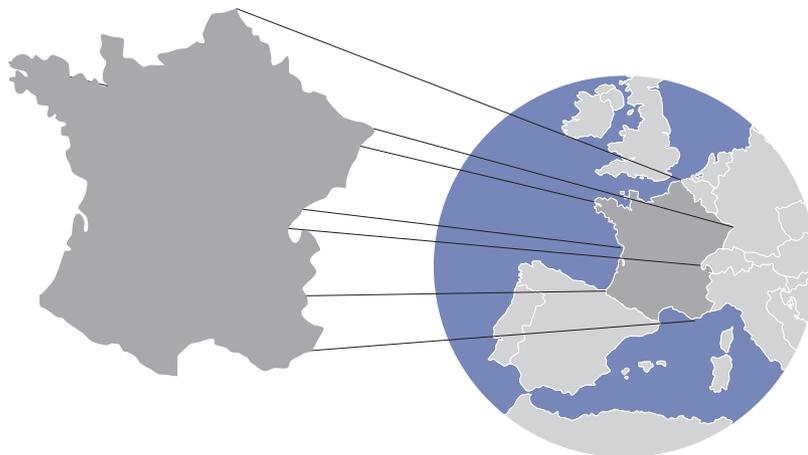
De acordo com o infectologista Ricardo Diaz, da Unifesp, a alternativa é interessante: “O controle da replicação do vírus depende do uso de remédios e da imunidade do paciente”. Segundo ele, frequentemente, há falhas na defesa e o sistema imunológico pode “esquecer” ou afrouxar a vigilância. “A estratégia pode fortalecer as células e melhorar o controle. Ela pode ser uma boa alternativa se for adotada em conjunto com a medicação”, explica Diaz.



## TEORIAS CONSPIRATÓRIAS SOBRE O HIV/AIDS

Uma pesquisa realizada nos EUA, realizada por Laura Bogart, da Corporação Rand, e Sheryl Thorburn, da Universidade de Oregón, mostra que um em cada sete afro-americanos entrevistados disse acreditar que a AIDS foi criada pelo governo para controlar a população negra. Um de cada três acredita que o HIV foi produzido num laboratório governamental e mais da metade afirmou que haveria uma cura para o HIV/AIDS que estaria sendo escondida da população pobre.

Apesar de consternadoras, não é surpreendente que essas teorias conspiratórias sejam tão prevalentes entre os negros norte-americanos. Os afro-americanos têm muitos motivos para desconfiar do seu governo e dos profissionais de saúde, como a história da escravidão e das leis pós-guerra civil de Jim Crow que legalizaram a segregação; os comentários racistas, propositais ou não, que muitos têm que suportar diariamente; as disparidades persistentes na assistência à saúde e nos resultados da saúde entre brancos e negros; e a memória do “Estudo Tuskegee sobre Sífilis não Tratada em Homens Negros”, conduzido entre 1932 e 1972 pelo Serviço Público de Saúde dos EUA, no qual 399 homens negros com sífilis, na sua maior parte trabalhadores rurais analfabetos, tiveram acesso negado ao tratamento curativo, de modo que os pesquisadores pudessem acompanhar a progressão da doença.



## TESTE DE VACINA CONTRA AIDS

**04 de fevereiro de 2005 - EFE**

A Agência Francesa de Segurança Sanitária de Produtos da Saúde (Afssaps) pediu em dezembro a suspensão dos testes de uma vacina contra a Aids devido a um caso de complicação neurológica registrado nos Estados Unidos, informou o jornal *Le Figaro* em 3 de fevereiro.

A agência, “muito discretamente, suspendeu em 24 de dezembro” esse projeto, após a confirmação de que alguns dias antes tinha sido registrado um caso de complicação neurológica séria nos Estados Unidos durante testes semelhantes, afirma o jornal. Em 21 de dezembro, a Food and Drug Administration (FDA, Administração de Medicamentos e Alimentos dos EUA), ordenou a suspensão desses testes, depois que um paciente foi hospitalizado por causa de uma inflamação não-explicada da medula espinhal, um problema que causa dificuldades para andar e até paralisias. Até o momento porém não tinha sido estabelecido nenhuma relação entre a vacina e a complicação.

A Agência Nacional Francesa de Pesquisas sobre a Aids tinha realizado em novembro um chamado para conseguir voluntários para testes na França do mesmo protótipo de vacina preventiva contra a doença.

Para iniciar esses testes, batizados com o código VAC18, era preciso dispor de 132 voluntários. O aparecimento nos EUA de uma doença neurológica num voluntário que tinha recebido uma candidata a vacina também em avaliação na França causou a suspensão dos testes por medida de precaução. Entre os 70 participantes (adultos, sem HIV) um homem de 40 anos que tinha recebido as injeções 4 meses antes foi hospitalizado por uma mielite inexplicada na medula. Esta doença pode levar a dificuldades para se locomover e até a paralisia. Foram suspensos os testes Vac18 e Vac 16, embora este último teve autorização da Agência Sanitária Francesa para continuar. Um ponto importante ressaltado é que o voluntário nos EUA não teria sido incluído no teste na França porque ele já havia tomado parte num teste para antiretroviral.

A possibilidade de continuar ou não com o projeto será analisada em reunião de especialistas do Afssaps, prevista para o dia 7 de fevereiro.



## ESPANHA: DEPUTADOS APÓIAM PESQUISA DE VACINAS

**Barcelona, 11 de maio de 2005**

Ontem 10 de maio, a Câmara aprovou uma Proposta (não de Lei) para dar apoio aos esforços de pesquisa de uma vacina preventiva contra o HIV. Esta proposta foi impulsionada pelo **Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt)** ONG espanhola parceira da Iniciativa Internacional por uma Vacina contra a AIDS (IAVI).

A Declaração, que recebeu o apoio de todos os grupos políticos pede ao Governo espanhol que tome “na atual legislatura, as medidas adequadas para dar apoio e impulso aos esforços de pesquisa em favor de uma vacina preventiva contra o HIV e o desenvolvimento dos mecanismos necessários para que esta, uma vez desenvolvida, chegue às pessoas que mais precisam dela no menor tempo possível, garantidas sua produção e distribuição a um preço acessível, pelos canais adequados”, e que este “colabore com as iniciativas internacionais em andamento para descobri-la.”



## COMITÊ DE VACINAS DO PN-DST-AIDS

Como informamos em Boletins anteriores, o Comitê de Vacinas tinha sido absorvido em 2003 pelo Comitê de Pesquisas e Vacinas. Depois este se separou em duas partes e a de Vacinas foi envolvida no Comitê de Desenvolvimento Tecnológico. Parece que o PN-DST-AIDS planeja reconstituir o Comitê de Vacinas ainda neste ano.

## A BUSCA DE UMA VACINA

**25/05/2005 - EFE/UOL**

Os promotores de uma vacina contra a Aids receberam um balde de água fria ao ficar provado pela primeira vez que as estratégias usadas até agora são contraproducentes porque ativam as infecções em vez de impedi-las.

“É um processo dramático e fomos os primeiros a verificar”, disse nesta quarta-feira Manfred Dierich

do Instituto de Higiene da Universidade de Innsbruck, por ocasião das Jornadas dos Médicos Austríacos que acontecem atualmente em Grado, na Itália.

Até agora, vários grupos de cientistas tentavam promover a imunização através de partículas superficiais do vírus HIV, principalmente as glicoproteínas 41 e 120, para que o organismo possa criar anticorpos e neutralizar as forças de infecção.

No entanto, os anticorpos obtidos dessa forma não têm efeito de proteção, mas são contraproducentes, e os cientistas de Innsbruck pesquisaram a causa deste fenômeno. Eles disseram hoje à imprensa austríaca que chegaram à conclusão de que essa reação é causada por um mecanismo de reinfecção, que até agora não foi possível eliminar.

Os cientistas de Innsbruck buscam bloquear os mecanismos de proteção no vírus que o imunizam contra o ataque dos fatores complementares, procedimento que já foi feito em laboratório, mas também ainda não está claro se pode levar a um tratamento eficiente.

O especialista ressaltou a urgência de buscar novas armas contra a aids e alertou sobre os riscos da distração neste assunto. Já houve avanços consideráveis com os remédios disponíveis, reconheceu o especialista, mas alertou para que “não se sintam muito seguros”.

Os vírus da Aids desenvolvem resistência a todos os remédios, “e se estes já não fizerem efeito, a situação voltará a ser a mesma de 1985”, disse Dierich. ■

**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 um 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 (vaccinia)). O fowlpox, como também o canarypox, são membros da subfamília “avipox”, que infectam diferentes espécies de aves. O fowlpox infecta os frangos. A replicação dos avipox é deficiente em células de mamíferos, o que torna os vetores seguros (embora talvez não muito efetivos) para vacinas contra o HIV.

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

**Genes regulatórios:** genes do HIV (nef, rev, tat, vpr) 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 seqüência 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 suscitem respostas imunitárias. A tecnologia é altamente promissora para a produção de vacinas simples, baratas e estáveis para mudanças de temperaturas.

**Vacina de vetor vivo:** uma vacina que usa um organismo que não causa doença (vírus ou bactéria) para transportar genes do HIV ou outros genes estranhos (codificando antígenos) para o interior do corpo. 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.

Esta é uma versão extraída e editada a partir de um glossário do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA. Pode ser consultado na íntegra, em inglês: [www.niaid.nih.gov/factsheets/glossary.htm](http://www.niaid.nih.gov/factsheets/glossary.htm)

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

**Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS  
Julho de 2005**

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, Otávio Valente, Wladimir Reis e Cristiano T. Silva

**Diretoria do GIV**

Presidente: Cláudio T. S. Pereira Tesoureiro: Luiz Donizeti Rocha

Tesoureiro suplente: Silvana C. de Menezes

Secretário: Jorge Beloqui Secretária suplente: João Carlos Pires Casanova

**Arte**

Carlos José Takachi

**Impressão e acabamento**

AGIL Gráfica

**Tiragem**

8.000 exemplares

**Financiamento**

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

**Apoio**

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

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

GIV, Grupo Pela VIDDARJ, GTP+, RNP/PoA e GAPV/MG.

**GIV- Grupo de Incentivo à Vida**

Rua Capitão Cavalcanti, 145. Vila Mariana. CEP 04017-000. São Paulo – SP

Fone: 5084-0255 fax (11) 5084-6397

e-mail: [giv@giv.org.br](mailto:giv@giv.org.br)

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

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

Phone-fax number: (5511) 5084-0255

Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145

(04017-000) São Paulo – SP

Brasil

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



## **GIV – GRUPO DE INCENTIVO À VIDA**

Rua Capitão Cavalcanti, 145 – Vila Mariana – SP  
CEP.: 04017-000 – Fone: 5084 0255 – Fax: 5084 6397  
[www.giv.org.br](http://www.giv.org.br)      [giv@giv.org.br](mailto:giv@giv.org.br)

