

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 18

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - DEZEMBRO DE 2007

Reação
ao Ad5?

Efeito
facilitador?

ELISPOT?



MUNDO

Estudo STEP
Páginas 4 a 19

BRASIL

Segunda fase de Vacina Terapêutica
Página 28

ÉTICA EM PESQUISA

Nigéria processa Pfizer
Página 23

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

Para entender as vacinas anti-HIV 2

Estudo STEP

O que fazer agora? Outros ensaios estão esperando a análise de dados do ensaio STEP para decidir seu futuro	4
Suspensão do ensaio STEP: a palavra é “decepção”	8
Como a falta de eficácia da candidata a vacina MRKA5 afetará o futuro desenvolvimento pré-clínico e o início do clínico?	10
IAVI e DNAMEC: parceiras na avaliação do vetor viral sendai	12
Suspensão do estudo STEP de candidata a vacina anti-HIV	13
BRASIL: Fase II de estudo de vacina anti-HIV da Merck é interrompida por falta de eficácia	15
Perguntas e respostas sobre o ensaio STEP em uma Conferência Telefônica	16
Release da Merck de 7 de novembro de 2007	19

Ética

Nigéria processa Pfizer por teste fatal de remédio	23
Índios do Amazonas enfurecidos com a venda de amostras de sangue colhidas anos atrás	24

Notícias Brasil

Acompanhamento de longo prazo para uma coorte de HSH/HIV negativos em Belo Horizonte, Brasil. Projeto Horizonte 1994-2007	27
Aprovados projetos para a segunda fase da vacina terapêutica contra a AIDS	28
Pesquisa da Universidade Federal comprova presença do subtipo C do vírus da AIDS em Santa Catarina	29

Prevenção

Prevenção biomédica para o HIV e a ciência social	31
Preservativo feminino é menos eficaz que o masculino, diz revista <i>American Journal of Epidemiology</i>	32
A circuncisão masculina não afeta o risco das mulheres	33
Carta do Presidente da AVAC	35

Vacinas

Conferência AIDS Vaccine 2007: Informe de um ativista, seletivo e com opiniões	37
Três variantes genéticas poderão ser a chave para vacina contra a AIDS, destacam agências internacionais	41
IAVI e parceiros, CDC e o USMHRP divulgam novos dados redefinindo padrões de referência laboratorial na África	42
Diretrizes da UNAIDS: Considerações éticas para ensaios de prevenção biomédica para HIV	43
Vacina sueca contra a AIDS	46

Glossário

Dicionário prático	47
--------------------------	----

SOB A SOMBRA DO STEP

A suspensão das vacinações do estudo STEP em setembro deste ano constitui um marco na pesquisa de vacinas preventivas anti-HIV. Os motivos de um fracasso tão prematuro não estão claros como você poderá ler nos artigos que transcrevemos. Os motivos podem ser muitos, entre os quais: a insuficiência da análise ELISPOT como indicador, o fracasso da imunidade celular como estratégia para uma vacina, etc. A suspensão precoce foi um ponto a favor dos ensaios de Fase IIb que puderam dar esta resposta rapidamente. A possibilidade de um efeito facilitador não está confirmada nem descartada. Os voluntários dos estudos STEP e Phambili serão informados se receberam vacina ou placebo. No Brasil até o momento não há voluntários infectados.

De qualquer modo há muito a ser analisado.

Na área de ética em pesquisa há artigos interessantes: o processo contra a Pfizer pela Nigéria por um ensaio clínico realizado lá e o uso e comércio do sangue de índios do Brasil estocado nos EUA. Vale lembrar que em muitos ensaios clínicos dos quais o Brasil participa – são coordenados dos EUA – o sangue brasileiro é estocado nos EUA. Alguém sabe o que acontece com ele?

Oferecemos um artigo sobre a Conferência de vacinas de AIDS de 2007 e uma carta do presidente da AVAC chamando para uma movimentação internacional pelo acesso a formas comprovadas de prevenção.

Nem tudo é sombrio no campo: o prestigioso Instituto Karolinska da Suécia acaba de anunciar que uma candidata a vacina entrará proxima-mente em Fase IIb.

A esperança concreta de uma vacina para controlar o vírus HIV con-tinua firme.

Até o próximo ano! ■

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

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

Mais de 60 candidatas já foram experimentadas, seja em Fase I ou II (antes do teste em larga escala, com muitas pessoas). Atualmente, há uma vacina em pesquisa de Fase III na Tailândia. Já houve duas pesquisas de Fase III na Tailândia e nos Estados Unidos, envolvendo 7.500 voluntários, que chegaram a resultados negativos. Mas mesmo assim muito se apreendeu com estes testes.

No Brasil há centros nacionais de pesquisas de vacinas anti-HIV, em Belo Horizonte, Porto Alegre, Recife, Rio de Janeiro e São Paulo, e mais dois em instalação em Curitiba e Ribeirão Preto.

COMO SE TESTA UMA VACINA?

Antes do teste em seres humanos, deve ser testada em tecidos humanos e em pequenos e grandes animais. Se os resultados forem promissores, é possível passar aos estudos em seres humanos, denominados ensaios clínicos. Eles se desenvolvem em FASES.

1. Os ensaios clínicos são realizados em seres humanos e visam mostrar que uma nova vacina é segura e protege contra a infecção ou doença.
2. Uma nova vacina deve passar por uma série de Fases de ensaios. Todas as Fases determinam até que ponto a vacina é segura. À medida que o ensaio passa para uma nova Fase, o número de voluntários aumenta.
3. As Fases I e II determinam a dose (quanto), o esquema (quantas vezes e com quais intervalos entre si), a rota (oral, subcutânea, injeção etc.) e a força e o tipo de resposta imunitária que produz no nosso corpo.
4. Os ensaios de Fase III, que testam a vacina em milhares de pessoas, determinam qual é o grau de eficácia da vacina para a prevenção de infecção e/ou doença.
5. Todos os ensaios clínicos envolvem riscos para os voluntários. Alguns podem envolver benefícios também.
6. Todos os ensaios clínicos devem ser cuidadosamente revisados e regulados por vários Comitês para assegurar que são conduzidos de forma ética e segura, e que têm valor científico.

Essas são as Fases I, II, III e IV. As vacinas preventivas são testadas em pessoas que não entraram em contato com o HIV.

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

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

Em alguns casos, o ensaio é desenvolvido num grupo maior de voluntários que representa uma população vulnerável (ao HIV no nosso caso). Estes ensaios são chamados de ensaios de Fase IIb. Eles podem fornecer dados importantes sobre segurança e podem dar alguma informação sobre se a vacina realmente funciona ou tem algum tipo de eficácia

Fase III: é a análise mais completa de segurança e eficácia para a prevenção da infecção pelo HIV. A eficácia é a habilidade da vacina candidata de proteger contra uma infecção ou doença. Por exemplo, num ensaio de vacina contra o HIV, a vacina deve prevenir contra a infecção pelo HIV ou contra a progressão para AIDS em voluntários que receberam a vacina, em contraste com aqueles que receberam o placebo (substância inativa). Envolve um número maior de voluntários em um grande estudo que inclui várias instituições de saúde, muitas vezes de países diferentes.

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

COMO CALCULAR A EFICÁCIA

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

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

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

CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA IDEAL

1. Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.

2. Eficácia na prevenção da transmissão do HIV por todas as vias conhecidas (oral, genital, anal e sangüínea) e em diferentes populações (independentemente de estado nutricional, doenças preexistentes, características étnicas etc.).
3. Proteção de longa duração contra todas as variedades de HIV-1 existentes.
4. Número mínimo de doses a serem tomadas e possibilidade de combinação com outros programas de imunização.
5. Estabilidade (fácil de transportar, resistente a mudanças de temperatura etc.).
6. Facilidade de administração (a via oral, por exemplo, é melhor do que a injetável).
7. Baixo custo e possibilidade de produção local.

POR QUE É POSSÍVEL UMA VACINA ANTI-HIV?

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.

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.

É POSSÍVEL CONTROLAR A INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

1. Existem pessoas infectadas há muito tempo e que não desenvolvem AIDS, permanecendo saudáveis.
2. A transmissão por meio da mucosa apresenta relativa ineficiência.
3. Já foi possível a proteção contra a AIDS em macacos, por meio do controle da carga viral.

OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

1. A resposta imunitária é medíocre e lenta.
2. Não se conhecem as reações que devem ser desenvolvidas pelo sistema imunitário contra o HIV, com capacidade de neutralizá-lo.
3. Há grande variabilidade do HIV-1. Existem três tipos: M, N e O. O tipo M tem vários subtipos (de A até D e de F até J). Há também os "vírus mosaico", com pedaços de subtipos diferentes.
4. Os modelos animais não são completamente satisfatórios. Nenhum macaco fica doente pelo HIV, apesar de haver relatos de um macaco ter ficado doente depois de vários anos, o que também não é suficiente. Os modelos utilizam a infecção pelo SIV (vírus de imunodeficiência dos símios) ou pelo SHIV, que é um vírus combinado entre o HIV e o SIV, criado em laboratório pelo homem. ■

O QUE FAZER AGORA? OUTROS ENSAIOS ESTÃO ESPERANDO A ANÁLISE DE DADOS DO ENSAIO STEP PARA DECIDIR SEU FUTURO

*Traduzido e adaptado de artigo
de Kristen Jill Kresge*, IAVI Report.*

A ciência é um processo empírico. “Tínhamos uma hipótese, ela foi testada e não funcionou”, afirmou Emilio Emini, chefe de pesquisa e desenvolvimento de vacinas no laboratório Wyeth, referindo-se aos resultados recentes do ensaio STEP, de Fase IIb para vacina de HIV. Este ensaio mostrou que a candidata a vacina da Merck baseada no adenovírus tipo 5 (Ad5) não foi eficaz.

Mas os resultados decepcionantes do ensaio mostraram que há muito que apreender sobre o desenvolvimento de uma vacina eficaz para o HIV. “Isso coloca o campo na posição de dizer ‘Eu não sei’”, continua Emini, que dirigiu o programa de pesquisa em vacinas para o HIV da Merck quando a candidata baseada no Ad5 – conhecida como MRKAd5 – estava sendo desenvolvida. “E esta posição é a pior porque pode levar à paralisia.”

O campo de vacinas para AIDS não entrou em um estado de inação, mas é válido dizer que está em um estado de reflexão. Depois da suspensão do estudo STEP, foram levantadas perguntas sobre a validade da abordagem de imunidade mediada por células (IMC) e a viabilidade do adenovírus como vetor. Para Stanley

Plotkin, um experiente vacinologista com longa lista de realizações, os resultados “colocam em questão a idéia de usar um vetor para induzir uma resposta imunitária mediada por células e a habilidade destas respostas para controlar a doença”. Estas são perguntas sérias.

Tony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), dos EUA, diz que “é o fracasso deste produto em particular, mas é muito cedo para determinar se é o fracasso do conceito de imunidade mediada por células T”. Porém, depois da súbita queda do MRKAd5, muitos se perguntam o que acontecerá agora com a variedade de outras candidatas baseadas em adenovírus em diferentes estágios de teste clínico ou desenvolvimento pré-clínico. Algumas destas também usam o Ad5, de modo levemente diferente, mas contêm imunôgenos e estão sendo testadas em esquemas primário-mais-reforço. Isto é diferente do ensaio suspenso que envolvia várias aplicações do mesmo produto. Outras candidatas utilizam diferentes tipos de Ad, incluindo o Ad35, Ad26, ou uma versão quimérica do Ad5. Há diferenças substanciais entre a MRKAd5 e estas outras candidatas,

e os pesquisadores questionam com diferentes argumentos por que estas deveriam ter também um ensaio clínico. Rick Koup, diretor do Programa de Imunologia Humana no Centro de Pesquisa em Vacinas (VRC) do NIAID, pensa que as análises do ensaio STEP dificilmente mostrarão de forma conclusiva porque a candidata falhou. “Você obterá algum indício de por que falhou, mas você não vai saber com precisão.” Ele e outros pensam que isto é uma razão para seguir em frente com ensaios clínicos de outros esquemas baseados em adenovírus.

“Este ensaio proporciona uma oportunidade importante para observar a qualidade e quantidade da resposta imunitária e depois enfrentar um grande espectro de questões.”

Outros observam que o ensaio STEP oferece um tesouro de dados chave que pode informar aos pesquisadores como estes futuros ensaios devem ser conduzidos, como também informações sobre como desenhar candidatas melhores. “O valor real virá de como os dados

são analisados”, afirma Emini. “Este ensaio proporciona uma oportunidade importante para observar a qualidade e quantidade da resposta imunitária e depois enfrentar um grande espectro de questões. Não devemos ficar correndo em círculos e às cegas.”

Maçãs e laranjas

Desde que o ensaio STEP foi suspenso de modo prematuro, as organizações envolvidas na testagem de outras candidatas baseadas em adenovírus enfrentam decisões inesperadas. O NIAID anunciou que atrasaria o início do ensaio de Fase IIb denominado PAVE 100. Ele envolve 8.500 voluntários e é um ensaio de primário-mais-reforço de uma vacina de DNA e outra baseada em Ad5 desenvolvidas no VRC.

A IAVI também atrasou o início do seu ensaio de Fase II, chamado V002, em Ruanda, Ouênia, Uganda e Zâmbia com as mesmas candidatas. Ela devia iniciar o recrutamento de voluntários só três dias depois do anúncio sobre o ensaio STEP.

Se por um lado estes ensaios estão em fase de espera, as diferenças entre as candidatas estão sendo ativamente discutidas. “Há diferenças substanciais entre o produto da Merck e o do VRC”, diz Gary Nabel, diretor do VRC, que se refere às candidatas como “maçãs e laranjas”. Ele afirma que o uso da vacina de DNA, seguida daquela baseada em Ad5, “suscita uma resposta imunitária quantitativamente e provavelmente qualitativamente diferente” daquela da vacina MRKAd5.

Uma das maiores diferenças deste esquema primário-mais-reforço é o fato de ele ser heterólogo. Tanto nos estudos pré-clínicos como clínicos, os pesquisadores no VRC informaram que a candidata de DNA parece

estimular efetivamente o sistema imunitário, resultando em uma resposta imunitária melhor depois da inoculação do Ad5. O mecanismo exato disto é desconhecido, mas Nabel diz que a combinação induz respostas mais diversificadas das células CD4+ e uma resposta maior das células CD8+ do que quando o Ad5 é utilizado isoladamente. Nabel sugere que as imunizações múltiplas como candidatas baseadas em Ad5 podem limitar este efeito de reforço porque depois da primeira injeção a maioria das respostas imunitárias pode ser dirigida contra o vetor Ad5 e não contra os imunógenos do HIV.

A combinação DNAAd5 do VRC também suscita anticorpos específicos para o HIV, e apesar de Nabel reconhecer que eles “não esperam [que os anticorpos] sejam protetores por neutralização”, ele diz que isto indica que as candidatas estão realmente agindo em modos diferentes e induzindo diferentes classes de respostas imunitárias.

Nabel também lembra da eficácia diferente observada entre a MRKAd5 e a combinação DNAAd5 quando avaliadas em primatas não humanos usando o vírus SIV. “A candidata da Merck realmente não funciona”, afirma, enquanto as candidatas DNAAd5 promovem uma longa sobrevivência nos primatas não humanos infectados e suprimem a carga viral durante os estágios iniciais da infecção pelo SIV (*Science* 312, 1530, 2006).

Outra diferença importante entre as duas abordagens é a seleção de imunógenos. A candidata da Merck carregava três genes do HIV – **gag**, **pol** e **nef** –, enquanto o vetor Ad5 do VRC inclui os genes **gag/pol** como também o **env** dos subtipos A, B e C. Dos dez imunógenos nos produtos de DNA e Ad5 do VRC,

Nabel diz que “somente um é homólogo – ainda que parcialmente – ao produto da Merck”.

As populações envolvidas no estudo STEP e no ensaio PAVE 100 também são diferentes. O STEP estudava voluntários HSH fundamentalmente. Só um terço dos participantes eram mulheres e nestas mulheres “houve poucas infecções”, declara Susan Buchbinder, da Universidade da Califórnia, San Francisco, e investigadora principal do ensaio STEP. Há duas possibilidades para este achado. Buchbinder sugere que é muito mais difícil recrutar mulheres em alto risco para a infecção pelo HIV nas áreas onde o estudo STEP foi conduzido. Mas Mark Feinberg, da Merck, diz que também é possível que existam diferenças específicas por sexo nas respostas imunitárias induzidas pela candidata a vacina.

O STEP estudava voluntários HSH fundamentalmente. Só um terço dos participantes eram mulheres e nestas mulheres “houve poucas infecções”, declara Susan Buchbinder.

Em outro ensaio patrocinado pelo NIAID com a MRKAd5 na África do Sul, chamado Phambili, a candidata a vacina estava sendo testada em uma população na qual circula o subtipo C do HIV, principalmente através da transmissão heterossexual. Neste estudo, agora suspenso, mais da metade dos voluntários recrutados até o momento é de mulheres. Glenda Gray, da Unidade de Pesquisa Perinatal em HIV de Soweto, África do Sul, e investigadora principal do estudo Phambili, afirma que a rota de infecção pode ser importante para determinar se as respostas imunitárias induzidas pela candidata a vacina são capazes

de proteger contra a infecção pelo HIV. Da mesma forma que o estudo da África do Sul, o ensaio PAVE 100 recrutará principalmente indivíduos heterossexuais e portanto pode ajudar a elucidar se há um papel importante para a rota de transmissão do HIV. “Esta vacina [DNA/Ad5] fornece outro teste independente das candidatas baseadas em células T”, concluiu Nabel.

Peggy Johnston, diretora da Divisão de AIDS (DAIDS) no NIAID, acredita que o ensaio PAVE 100 não iniciará até que os dados do ensaio STEP estejam integralmente avaliados, o que pode levar várias semanas. Nabel tem esperanças de que o processo de recrutamento inicie no princípio do próximo ano. Pat Fast, da IAVI, afirma que a data de início do V002 ainda está pendente. “Queremos estar seguros na oportunidade de discutir completamente os resultados do STEP com nossos parceiros da África antes de irmos em frente.”

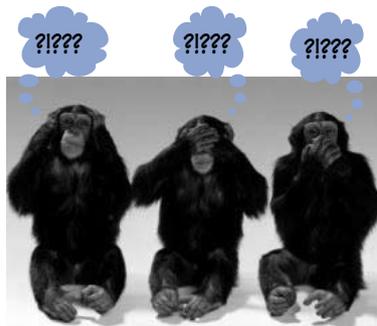
Enquanto a análise dos dados do estudo STEP continua, os pesquisadores têm a oportunidade de discutir os protocolos destes ensaios que ainda não estão em campo. Um subcomitê de pesquisadores do NIAID realizará uma reunião para discutir possíveis modificações do estudo PAVE 100, segundo Nabel, que afirma que pode haver uma emenda do protocolo para permitir que o Comitê de Monitoração de Dados e Segurança (DSMB) realize uma análise mais precoce dos dados, como foi feito no estudo STEP, para determinar rapidamente se a candidata é eficaz.

‘Ad’dendo

Entretanto, um ensaio de Fase I com outro tipo de vetor de adenovírus, conduzido pelo NIAID e pela HVTN, continuará como planejado. O estudo avalia a segurança de dife-

rentes doses de um vetor Ad35 que carrega um único gene, o **env**. O ensaio avaliará diferentes combinações primário-mais-reforço dos vetores Ad35 e Ad5, carregando o mesmo gene, uma vez determinada a dose ótima do Ad35.

Dan Barouch, professor de medicina de Boston, tem avaliado diferentes combinações de tipos de adenovírus para encontrar os esquemas mais imunogênicos. Barouch diz que o Ad5 induz respostas imunitárias desviadas em macacos rhesus, favorecendo as células CD8+ sobre as células CD4+, medidas por



interferon (IFN)- γ ELISPOT, e somente um número pequeno de células que segregam interleucina (IL-2), uma citocina produzida por células T citotóxicas ativadas. Um vetor Ad26 desenvolvido por Barouch e colegas induz mais células produtoras de IL-2 – e em geral mais células produtoras de múltiplas citocinas. Mas Barouch admite que “não sabemos ao certo o significado destas diferentes células funcionais”.

Ele sugere que o fracasso da candidata da MRKAd5 poderia ser o fracasso do esquema primário-mais-reforço homólogo [N.do T.: o esquema homólogo é aquele no qual o produto primário e o reforço utilizam o mesmo vetor]. Por isso é favorável à testagem de diferentes combinações de tipos de Ad, já que eles induzem respostas imunitárias qualitativamente diferentes. “Eles [os diferentes tipos de

Ad] são provavelmente tão diferentes quanto dois outros vetores virais entre si”, explica.

Nos estudos de Barouch com macacos rhesus, a combinação heteróloga Ad26/Ad5 [N. do T.: o esquema heterólogo é aquele no qual o produto primário e o reforço utilizam vetores diferentes] induz respostas imunitárias umas dez vezes mais potentes – medidas por (IFN)- γ ELISPOT – que os esquemas Ad5/Ad5. A combinação Ad26/Ad5 também controla a viremia em macacos vacinados e posteriormente desafiados com o vírus SIVmac251. Ele pensa que o Ad5 é um “bom vetor de reforço porque pode brindar boas respostas de CD8”, e este efeito seria perdido no esquema Ad5/Ad5 se a maioria das respostas imunitárias fosse contra o vetor. “A imunidade contra o vetor não foi quantificada com injeções subsequentes de Ad5”, declara Barouch, que está realizando atualmente vários estudos em primatas não humanos, comparando diferentes tipos de Ad e usando o Ad5/Ad5 como controle. Ele diz que o fracasso da candidata da Merck impactará o modo com que os futuros experimentos serão desenhados – “talvez possa levantar a barreira para as vacinas de células T”.

Barouch também pensa que outras combinações devem ser estudadas de forma mais extensa em seres humanos. Um ensaio de Fase I com seu vetor Ad26 deve começar no final deste ano e outro ensaio de Fase I com um vetor quimérico de Ad5, no qual regiões do Ad5 são substituídas por porções do Ad35, deve começar no início do próximo ano, dependendo da aprovação regulatória.

Acelerando ensaios

O NIH proporá uma reunião com várias organizações que trabalham atualmente em candidatas basea-

das no vetor Ad, a fim de discutir a possibilidade de realizar pequenos ensaios em humanos para identificar a melhor combinação heteróloga a ser levada adiante.

Um tema a ser debatido é quão grande devem ser esses ensaios. Muita gente elogiou a Merck por decidir avaliar a candidata Ad5 em um ensaio de teste de conceito Fase IIb e por planejar uma análise precoce pelo DSMB, que deu informação decisiva sobre a eficácia de modo mais rápido do que se tivesse sido realizado um teste maior de Fase III. “Na ausência de indicadores de proteção, a avaliação mais importante está nestes estudos de Fase IIb”, afirma Tomas Hanke, da Universidade de Oxford. Nabel diz que os ensaios de Fase IIb são importantes porque “estamos observando cada possível pista sobre como gerar imunidade protetora”.

No entanto, alguns argumentam que ensaios menores, uma idéia chamada de seleção de testes de conceito ou STOC, podem fornecer dados preliminares de eficácia para candidatas que induzam imunidade mediada por células ainda mais precocemente que nos ensaios de Fase IIb. Este novo conceito de ensaio clínico tem sido sustentado pela IAVI como forma de realizar testes mais rápidos, menos onerosos em muitos menos voluntários. Os ensaios envolveriam entre 500 e 1.000 voluntários em áreas com grande incidência de HIV, comparadas com os 3.000 participantes do estudo STEP de Fase IIb ou os 8.500 voluntários do PAVE 100. “Na IAVI sentimos que é importante andar rápido e ser tão eficiente quanto possível para obter dados clínicos que guiem o campo”, afirma Pat Fast, uma das autoras de um artigo que esboça o desenho STOC proposto, aceito para publicação na revista *AIDS*.

“Na IAVI sentimos que é importante andar rápido e ser tão eficiente quanto possível para obter dados clínicos que guiem o campo”, afirma Pat Fast.

Mas os ensaios STOC também fornecerão informações mais limitadas do que as que podem ser obtidas de ensaios maiores de Fase IIb. O desenho STOC atual não permitiria aos pesquisadores determinar se uma candidata protege contra a infecção pelo HIV. Porém, permitiria que eles detectassem uma diferença entre os voluntários que adquirem o HIV, apesar da vacinação. Emini acha que os ensaios STOC são um “bom desenho”, mas adverte que “você não pode cortar as arestas de modo bem preciso”.

“Se pensarmos que pode haver diferenças na aquisição da infecção, então não é esse o desenho a utilizar”, afirma Johnston. Mas muitos pesquisadores pensam que a melhor esperança para as candidatas para imunidade mediada por células que não suscitam anticorpos neutralizadores é a redução da carga viral nos indivíduos vacinados que depois se infectam pelo HIV, dados os resultados do ensaio STEP. Mas alguns ainda são cautelosos. “Ainda não sabemos se a suposição básica é correta”, afirma José Esparza, da Fundação Bill e Melinda Gates. “Depois destes resultados necessitamos ser muito cuidadosos com nossas suposições.”

Para Ian Gust, virologista da Universidade de Melbourne e membro do Conselho Diretor da IAVI, tanto os ensaios de Fase IIb como a STOC têm valor, mas ele vê o uso dos ensaios STOC como uma tentativa de levar o campo para a frente tão rápido quanto possível. “Não penso

que a IAVI devesse sustentar o ponto de vista atual ou mais conservador”, afirma.

Além do adenovírus

As pesquisas de vetores Ad alternativos continuam, e também muitos outros vetores virais estão sendo avaliados. Alguns deles são vetores virais replicantes derivados dos vírus da estomatite vesicular, sendai, ou sarampo. Os pesquisadores têm esperanças de que os vetores replicantes possam ajudar a estimular a imunogenicidade das candidatas e talvez ainda estimular anticorpos contra o HIV. “Esperamos que as respostas imunitárias induzidas sejam mais balanceadas”, diz Stanley Plotkin, conselheiro sênior de Sanofi Pasteur.

A Wyeth está preparando uma candidata baseada no vírus da estomatite vesicular (VSV) para ensaios clínicos, e a IAVI recentemente formou uma parceria com uma companhia japonesa de biotecnologia, DNAVEC, para desenvolver candidatas baseadas num vetor viral sendai. “O objetivo da IAVI permanece o de identificar candidatas que suscitem anticorpos amplamente neutralizadores e que confirmem um nível de proteção similar àquele observado nos controladores dos HIV de longo prazo e nos modelos de SIV vivos e atenuados”, diz Wayne Koff, vice-presidente para pesquisa e desenvolvimento da IAVI.

Plotkin admite que gosta de provocar os imunologistas celulares, mas ele tem a profunda convicção de que tanto a imunidade celular como humoral precisarão ser estimuladas para alcançar a proteção contra o HIV. “Os anticorpos permanecem sendo o modo pelo qual as vacinas previnem a doença”, afirma. ■

*Kristen Jill Kresge é escritora sênior de ciência do *IAVI Report*.

SUSPENSÃO DO ENSAIO STEP: A PALAVRA É "DECEPÇÃO"

MAS MUITOS CONCORDAM EM QUE PODERIA TRAZER LIÇÕES IMPORTANTES
PARA FUTURAS ESTRATÉGIAS DE VACINA

*Traduzido e adaptado de artigo
de Andreas von Bubnoff*, IAVI Report 11.*

“Como todos, eu me decepionei com o que aconteceu, mas o HIV nunca cessa de me surpreender.” É isto que Andrew McMichael, da Universidade de Oxford, disse que sentiu quando soube da suspensão do ensaio STEP.

Outros tiveram pensamentos semelhantes quando ouviram as notícias. Muitos no campo se surpreenderam e se decepcionaram com que a vacina não funcionasse, mas também enfatizam que isto não significa o fim das candidatas a vacina que suscitam imunidade mediada por células (IMC). “Este foi um resultado decepcionante para nós na Merck e para todos os que se preocupam com o desenvolvimento de uma vacina para o HIV, mas permanecemos comprometidos com nosso objetivo”, afirmou Mark Feinberg, da Merck. Peggy Johnston, da Divisão de AIDS no NIAID dos EUA, que supervisiona e financia a HVTN (Rede de Ensaio para Vacina contra o HIV, dos EUA), parceira da Merck na condução do ensaio, partilha da decepção. “Nós nos surpreendemos e até certo ponto ficamos chocados com os resultados”, ela afirma. “É surpreendente que foi tão ‘nada’. Ninguém espera que um ensaio pare na primeira análise intermediária. Isto, em si, é inusual.”

Tomas Hanke, da Universidade de Oxford, também esperava que a vacina mostrasse alguma eficácia, de acordo com as respostas imunitárias que esta candidata baseada no adenovírus tipo 5 (Ad5) apresentou previamente. “Eu esperava que este produto fizesse alguma coisa [porque] as respostas imunitárias foram boas e sustentadas.”

Mas Hanke e outros também dizem que o campo pode aprender com o ensaio. “É um ponto de partida e necessitamos continuar e tentar outras combinações de vacinas.” José Esparza, conselheiro sênior da Fundação Bill e Melinda Gates, diz que um resultado negativo é também um progresso. “Com este ensaio o campo progrediu de ‘no que acreditamos’ para ‘o que sabemos’.”

“Com este ensaio o campo progrediu de ‘no que acreditamos’ para ‘o que sabemos’.”

Para Emilio Emini, chefe de pesquisa e desenvolvimento de vacinas no laboratório Wyeth, o resultado foi “decepcionante mas não surpreendente”, acrescentando que o ensaio oferece uma oportunidade importante para abordar questões críticas. “Obtemos tanta informação quanto possível.”

Muitos dizem que o fracasso do MRKAd5 não deve levar ao abandono de vacinas para AIDS que suscitam IMC. “Como cientistas, devemos manter uma mente aberta à possibilidade de que este resultado pode ser um fracasso do conceito do IMC, mas no momento é muito cedo para concluir isto”, afirma Tony Fauci, diretor do NIAID. “Não podemos pular de uma vacina a outra e, porque ambas induzem células T e uma delas falha, dizer que todas vão falhar”, afirma Peggy Johnston. McMichael concorda. “Você poderia dizer: vamos jogar fora tudo e fazer outra coisa, [mas] arriscamos jogar fora o bebê junto com a água suja.”

Porém, Stanley Plotkin, conselheiro sênior de Sanofi Pasteur, diz que o fracasso da candidata da Merck salienta a necessidade de desenvolvimento de vacinas para AIDS que suscitem uma resposta de anticorpos.

Um aspecto positivo do fracasso do MRKAd5 foi que mostrou que o ensaio de Fase IIb para teste de conceito pode fornecer resultados mais rápidos com menos voluntários do que um ensaio de Fase III. “Ele nos permitiu obter uma resposta tão rápido quanto possível”, continuou Johnston. “Isso, em retrospectiva, provou ser uma decisão excelente.” “[Isto] provavelmente nos poupou de

esperar mais dois ou três anos e do custo”, concorda McMichael. “Talvez devamos realizar mais [destes] ensaios no lugar do ensaio de Fase III com 10.000 pessoas.”

Explorando os dados

Para muitos pesquisadores do campo é importante agora realizar uma observação cuidadosa dos dados e acompanhar os voluntários. “Eu gostaria de ver mais detalhes dos dados”, afirmou Barney Graham, do Centro de Pesquisa em Vacinas (VRC) do NIAID. Esparza diz que será essencial caracterizar por completo as respostas imunitárias induzidas pela vacina, e caracterizar os vírus que causaram infecções nos voluntários vacinados. “Isto pode nos informar sobre um possível subconjunto de vírus na população contra a qual a vacina não foi eficaz”, acrescenta.

“Nós estamos comprometidos a trabalhar com nossos parceiros para obter a análise dos dados e torná-los disponíveis assim que possível”, informa Feinberg, referindo-se aos parceiros da Merck, do HVTN e da DAIDS. “Vamos observar o aspecto das respostas imunitárias, quais vírus foram os infecciosos”, afirma Buchbinder. “Todos estes tipos de questões serão analisados nas próximas semanas e meses. Tomaremos nossas decisões sobre as análises adicionais que precisamos realizar.”

“Este ensaio será explorado para informações adicionais nos anos vindouros”, afirma Johnston. “Há muitas perguntas a serem feitas que dariam alguma perspectiva sobre o que uma vacina necessita e o que não necessita.” Ela diz que, por exemplo, os tipos de HLA poderiam ser checados, porque se sabe que as pessoas com certos tipos de HLA controlam melhor o vírus. Os pesquisadores também po-

deriam checar o equilíbrio da resposta entre células CD4+ e CD8+ e como os vírus que infectaram os voluntários se comparam com os da vacina.

Feinberg explica que é possível que existam diferenças específicas por sexo com respeito à eficácia de uma vacina. Mais de um terço dos voluntários do estudo eram mulheres, mas, segundo Buchbinder, muito poucas infecções ocorreram em mulheres. Ela diz que são necessárias mais análises para observar quaisquer diferenças entre as características dos participantes e avaliar seus comportamentos de risco.

McMichael informa que será importante acompanhar os voluntários, porque poderia haver uma diferença entre os grupos de vacina e placebo após um ano ou dois. Ele se referia a um estudo do último ano em primatas não humanos (PNHs) que apresentaram somente uma redução transitória da carga viral em até 112 dias, depois de um desafio com o SIV nos animais vacinados, mas apresentaram uma sobrevivência de até mais de 850 dias após o desafio (*Science* 312, 1530, 2006).

Mas Gary Nabel, do VRC, adverte que “devemos ter cautela na interpretação de dados deste estudo limitado”. Rick Koup, também do VRC, diz que os pesquisadores têm mais chances de aparecer com uma resposta quando há uma candidata, pelo menos parcialmente eficaz, que pode servir como controle positivo.

Fracasso, mas por quê?

Como não está claro por que a vacina candidata falhou, mas o desenho da vacina e do ensaio pode ter excluído algumas razões possíveis. De um lado, é improvável que tenha falhado por causa dos anticorpos preexistentes contra o Ad5, porque a análise intermediária foi realizada

em voluntários com baixos títulos de Ad5. A vacina também não continha o gene **env** como imunôgeno. “Isto foi um bom desenho”, fala Hanke, porque as respostas imunitárias específicas para o **env** não necessariamente correspondem ao controle da infecção do HIV, pelo menos na fase crônica, e há dados que sugerem que as respostas imunitárias específicas para o **env** podem ser danosas.

Mas já há várias sugestões sobre o que poderia ser melhorado na próxima vez. “Penso que muitas pessoas do campo acreditam que deve haver alguma combinação primário-mais-reforço heteróloga para induzir melhores e mais fortes respostas de células T”, afirma Hanke. Ele está usando na atualidade combinações tríplices como DNA, adenovírus e vírus vaccinia Ankara modificado (MVA). “Inicialmente pode ter agendas de imunização mais complexas, mas do ponto de vista da ciência é ainda importante alcançar, de qualquer modo, a proteção e depois podemos tentar torná-la mais simples.”

Hanke pensa que também pode ser uma boa idéia usar regiões conservadas do HIV no lugar de proteínas de um único subtipo como inserções no vetor. “Se usarmos regiões conservadas”, continua, “então a vacina tem mais chances de controlar os subtipos do HIV circulantes na região, no lugar de somente um único do qual é derivado”.

Por enquanto, a Merck não mais desenvolverá outras candidatas a vacina de AIDS sobre as quais esteve trabalhando. “Neste momento, nenhuma delas é suficientemente promissora para levar a estudos clínicos”, conclui Feinberg. ■

*Andreas von Bubnoff, PhD, é escritor sênior do *IAVI Report*.

COMO A FALTA DE EFICÁCIA DA CANDIDATA A VACINA MRKAD5 AFETARÁ O FUTURO DESENVOLVIMENTO PRÉ-CLÍNICO E O INÍCIO DO CLÍNICO?

Traduzido e adaptado de artigo de Simon Noble, IAVI Report 11.*

A luz do anúncio da suspensão do ensaio STEP, os pensamentos dirigiram-se rapidamente ao que pode ser aprendido do ensaio e às implicações gerais para a pesquisa de vacina da AIDS. “Obviamente são notícias decepcionantes, mas os dados do DSMB [Comitê de Acompanhamento de Dados e Segurança] são bem claros”, afirma Tony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos Institutos Nacionais de Saúde nos EUA. “Agora precisamos analisar os dados muito cuidadosamente. O NIAID será tão transparente quanto pudermos e assegurará que exista uma avaliação independente de todos os dados.”

As reverberações ainda estão sendo avaliadas, os dados estão sendo analisados e os pesquisadores discutem os próximos passos, mas algumas perguntas conhecidas estão sendo reprocessadas sobre o que pode ser feito de diferente para desenvolver as candidatas a vacina da próxima geração. “O fracasso do ensaio da Merck abre várias questões”, afirma Rick Koup, diretor do Programa de Imunologia Humana do Centro de Pesquisa em Vacinas (VRC) do NIAID, “não sabemos se foi uma falha dos genes inseridos, da plataforma, ou do conceito”.

“Tínhamos a esperança de que poderia ser mais fácil proteger humanos do que proteger macacos contra desafios pelo SIV; mas isto provou ser falso.”

O ensaio nos mostra de novo que “imunogenicidade não é eficácia”, enfatiza David Watkins, da Universidade de Wisconsin (EUA). “Tínhamos a esperança de que poderia ser mais fácil proteger humanos do que proteger macacos contra desafios pelo SIV; mas isto provou ser falso.”

Razão do fracasso?

Enquanto os pesquisadores da Merck e do NIAID analisam os dados e partilham-nos com a comunidade científica mais ampla, podem emergir pistas de por que a vacina não protegeu contra a infecção ou ainda, como amplamente esperado, não teve efeito algum sobre a carga viral nos vacinados que se infectaram. Mas duas possibilidades óbvias saltam à vista. Primeiro, a vacina candidata pode não ter sido suficientemente imunogênica devido aos genes inseridos ou ao vetor, e portanto a qualidade e/ou quantidade da resposta de células T suscitada foi inadequada. Segundo, a imunogenicidade da MRKAd5 pode ser realmente boa mas ainda

insuficiente para a diversidade do HIV no mundo real. “A diversidade da seqüência global sempre foi a questão fundamental, e todos sempre esperam que esta questão seja menos problemática do que possamos prever”, expressa John Moore, da Universidade Cornell.

A análise retrospectiva das infecções provavelmente fornecerá dados importantes sobre a diversidade da seqüência viral e o grau de desencontro entre os imunôgenos da vacina e os vírus infectantes, mas provavelmente será mais difícil conseguir entender o papel de uma imunogenicidade pobre.

Modelo animal

Koup pensa que é improvável que o ensaio STEP constitua um fracasso geral do conceito de imunidade mediada por células. “As vacinas baseadas em células T funcionam nos modelos animais; logo elas devem funcionar também em humanos”, continua. Como virtualmente de todos os modelos animais de doença humana, há opiniões diferentes sobre qual dos vários modelos animais reproduz mais fielmente a infecção pelo HIV em humanos. “Os modelos animais são modelos animais. A palavra-chave é modelo”, afirma Emilio Emini. “Todos os modelos são aproximações”, acrescenta Stanley Plotkin, de Sanofi Pasteur, “não é inusual no desenvolvimento de

vacinas achar que uma vacina não funciona tão bem em humanos como em animais”.

Um dos muitos temas com o qual os pesquisadores de vacina para AIDS têm lutado nos anos recentes está vinculado às especificidades dos vários modelos de primatas não humanos (PNH) e de vírus de imunodeficiência dos símios (SIV). Vírus como o patogênico SIVmac239 tem sido extensamente utilizado em estudos com desafios para testagem de conceitos de vacina, mas isso tem sido visto mais como um teste particularmente severo. O SIVmac239 se replica com um alto pico de carga viral e causa doença mais rapidamente nos macacos rhesus do que o HIV em humanos. Alguns anos atrás foram construídos os vírus híbridos de SIV e HIV, correspondentes à imunodeficiência dos símios e de humanos, chamados SHIV. O objetivo era produzir um tipo de desafio mais razoável contra o qual testar um conceito de vacina. O mais freqüentemente usado é o SHIV-89.6P que contém os genes **tat**, **rev** e **env** do HIV, mas sua patogênese é bem diferente. Ele causa a perda rápida e quase completa das células CD4+ em macacos, suscita anticorpos neutralizadores e usa o co-receptor CXCR4 no lugar do CCR5. Paradoxalmente, o desafio com SHIV-89.6P se comprovou relativamente fácil de obter com muitas abordagens vacinais, resultando em células CD4+ preservadas e viremia muito reduzida.

Desde a suspensão do ensaio STEP, o fato de que a MRKAd5 teve muito sucesso contra o desafio por SHIV-89.6P em PNHs (*Nature* 415, 331, 2002) é um ponto de discussão. Um teste posterior com uma candidata a vacina similar – o vetor Merck Ad5 com somente o gene **gag**, no lugar dos genes **gag**, **pol** e **nef** da candidata do ensaio STEP – com um desafio contra o SIVmac239 se comprovou ineficaz quando administrada isoladamente, e só marginalmente eficaz quando acompanhada por um primário de DNA (*J. Virol.* 79, 15547, 2005).

No passado existiram opiniões fortes sobre a veracidade relativa dos modelos de desafio com SIV ou SHIV. “O campo como um todo preferiu o modelo SIV”, informa Nabel, “sempre sentimos que o SIV é provavelmente uma melhor aproximação à doença humana”. Na verdade, Moore e Mark Feinberg da Merck advertiram há algum tempo que “SHIV-89.6P pode ser uma ovelha em pele de lobo, com o potencial de levar o esforço para desenvolvimento da vacina de AIDS pelo mau caminho” (*Nature Medicine* 8, 207, 2002).

A suspensão do ensaio STEP entrincheirou as posições de alguns pesquisadores.

A suspensão do ensaio STEP entrincheirou as posições de alguns pesquisadores. “Precisamos analisar com cuidado os dados mas já apreendemos algumas coisas muito importantes deste ensaio. Uma é que o modelo SHIV não tem um bom valor preditivo”, afirma Fauci. Watkins vai além e informa que “isto mostra que o modelo animal dos macacos é altamente relevante, mas apenas com um desafio rigoroso com SIV e não com o SHIV-89.6P”.

Examinando os exames

Em anos recentes há um desconforto crescente com o exame (IFN)- γ ELISPOT. Ele não seria bom para avaliar a eficácia relativa das candidatas a vacina. O problema é que o ELISPOT só mede a habilidade das células T para segregar (IFN)- γ (ou outro fator solúvel), e isto não é um indicador confiável de qualquer função biológica desta célula.

“Um ELISPOT é uma primeira checagem fácil da imunogenicidade. Penso que ninguém fica satisfeito com que ele seja o único exame a ser realizado”, diz Peggy Johnston, da

Divisão de AIDS no NIAID dos EUA. “O ELISPOT somente arranha a superfície”, afirma Emini, “sabemos que a ciência está muito além do ELISPOT”.

Os pesquisadores começaram a desenvolver exames que refletem acuradamente a função biológica – como a lise (N. do T.: desintegração ou dissolução) *in vitro* de células alvo infectadas pelo HIV e a conseqüente inibição viral, por exemplo – para avaliar melhor as candidatas a vacina em desenvolvimento pré-clínico e clínico. Watkins estabelece um paralelo com os anticorpos neutralizadores. “Você pode ter o anticorpo de ligação, mas se não tiver o anticorpo neutralizador será muito difícil proteger. Isto também pode ser verdadeiro com os linfócitos T citotóxicos (CTLs); os exames ELISPOTs são o equivalente de medir anticorpo de ligação com o envelope do vírus, mas não temos um exame de eficácia para as CTLs. Precisamos desesperadamente do equivalente de um exame de anticorpo neutralizador.”

Alguns pesquisadores negam-se a abandonar o exame ELISPOT – bem estabelecido e validado –, mas Watkins é da opinião de que “somente porque é difícil não significa que não seja a coisa certa a ser realizada. Devemos encontrar melhores exames, e a produção de citocinas não é o caminho – necessitamos de exames funcionais”.

“Não vimos os dados de ELISPOT deste ensaio; portanto estou relutante em dizer neste momento que o ELISPOT não é útil”. Koup considera que os exames ELISPOT ainda são essenciais se “você quer saber se sua vacina estimula a resposta de células T”, e diz que é impossível saber definitivamente se os ensaios de supressão viral avaliarão melhor a eficácia, até que exista uma candidata que suprima o vírus *in vitro*, mas que não dê uma forte resposta ELISPOT e mostre ser eficaz.

“Neste momento não podemos afirmar nada definitivo”, diz Fauci, “talvez necessitemos de melhores

ELISPOTs, mas neste momento a relação entre a intensidade do ELISPOT e o resultado não é conhecida. Precisamos de uma comparação; isto é só um ensaio.” José Esparza, da Fundação Bill e Melinda Gates, concorda com que os pesquisadores estão em uma situação complicada, afirmando que “o único modo de saber qual exame laboratorial é indicador de proteção será depois de realizar um ensaio que demonstre eficácia”.

Estratégias futuras

Além dos temas de modelos animais e exames imunológicos, alguns pesquisadores expressam opiniões sobre o que significará o ensaio STEP para futuras estratégias pré-clínicas e

clínicas iniciais no desenvolvimento de vacinas. Para Moore os pesquisadores “terão de demonstrar que sua vacina favorita é melhor do que a que veio antes; podemos discutir sobre o que pode significar ‘melhor’, mas não há vantagem em ir adiante com imunôgenos ou vacinas que não se comportam melhor do que as que já fracassaram”.

“Necessitamos de idéias criativas, radicalmente novas. Estas descobertas terão de vir de laboratórios de pesquisa básica; a abordagem científica de maior porte não será eficaz, ou pelo menos será mais difícil.”

“Devemos ser muito mais honestos e rigorosos sobre a avaliação pré-clínica das candidatas a vacina antes que elas entrem em ensaios de Fase IIb ou III, caros e longos”, afirma Watkins. “Necessitamos de idéias criativas, radicalmente novas. Estas descobertas terão de vir de laboratórios de pesquisa básica; a abordagem científica de maior porte não será eficaz, ou pelo menos será mais difícil.”

E, conclui, o ensaio STEP “nos mostra que se você não está protegendo contra o vírus SIVmac239 em um desafio autólogo, então nem pense em iniciar um ensaio clínico”. ■

*Simon Noble, PhD, é editor do *IAVI Report*.

IAVI E DNAVEC: PARCEIRAS NA AVALIAÇÃO DO VETOR VIRAL SENDAI

Kristen Jill Kresge

IAVI anunciou recentemente uma colaboração com a empresa japonesa de biotecnologia DNAVEC para desenvolver e testar uma nova candidata a vacina de AIDS baseada em tecnologia do vírus Sendai (SeV). É a primeira vez que o SeV será testado como vetor para vacina de AIDS e a candidata desenvolvida pela IAVI e DNAVEC será desenhada para estimular respostas imunitárias na mucosa, consideradas essenciais para o desenvolvimento de uma vacina preventiva para AIDS.

SeV é um retrovírus que se replica no sistema respiratório mas não causa doença em humanos. O vetor SeV é único porque é um vetor replicante, o que alguns pesquisadores pensam que pode melhorar a imunogenicidade da vacina candidata. Estudos pré-clínicos do vetor SeV carregando genes do vírus da imunodeficiência dos símios (SIV) indicaram que a candidata conseguiu proteger primatas não humanos contra a infecção pelo SIV. Estes estudos

foram conduzidos por DNAVEC e pelo Instituto Nacional de Doenças Infecciosas do Japão (NIID).

A colaboração entre DNAVEC e IAVI inclui mais testes pré-clínicos da candidata para obter mais dados de segurança e imunogenicidade em primatas não humanos antes de realizar um ensaio clínico de Fase I. Tanto a IAVI como o DNAVEC pensam em levar a candidata baseada em SeV para testes em seres humanos nos próximos três anos. ■

SUSPENSÃO DO ESTUDO STEP DE CANDIDATA A VACINA ANTI-HIV

Traduzido e adaptado do Release da Merck e da HVTN

A vacinação e o recrutamento em ensaios de Fase II da candidata a vacina da Merck são descontinuados. Análise intermediária mostra que a candidata a vacina não foi eficaz.

EUA, 21 de setembro de 2007. A vacinação num ensaio de Fase II da Merck para a candidata a vacina V520 está sendo suspensa porque a vacina não foi eficaz. O anúncio foi feito hoje pelos patrocinadores deste ensaio clínico: Merck e a Rede de Ensaios para Vacina anti-HIV (HVTN) financiadas pelo Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID) dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA.

O ensaio, denominado STEP, era um teste de conceito multicêntrico, internacional de Fase II em voluntários não infectados em alto risco para a infecção pelo HIV. O Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança (DSMB) do STEP revisou os dados de segurança e os resultados de uma análise intermediária de eficácia e recomendou que a vacinação fosse descontinuada porque o ensaio STEP não alcançará resultados de eficácia. Os pesquisadores do estudo foram instruídos a descontinuar a vacinação dos voluntários neste estudo e a acompanhá-los segundo o protocolo do estudo.

O recrutamento e vacinação de um segundo ensaio de Fase II desta vacina, que vinha sendo realizado pela HVTN na África do Sul, denominado Phambili, e mais dois ensaios adicionais de Fase I foram descontinuados.

O DSMB do ensaio Phambili avaliará os dados disponíveis.

A candidata a vacina da Merck é uma combinação de três componentes, cada um deles produzido com uma versão atenuada de um vírus comum (adenovírus tipo 5), que serve como transportador, ou vetor de entrega, junto com três genes do HIV produzidos sinteticamente conhecidos como **gag, pol e nef**.

O estudo STEP (HVTN 502, Merck V520 Protocolo 023) foi um ensaio de Fase II para teste de conceito multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo. O ensaio recrutou 3.000 voluntários sem HIV de diversos locais entre 18 e 45 anos de idade em alto risco para a infecção pelo HIV.

O estudo avaliou dois desfechos de eficácia primários: capacidade da vacina de prevenir a infecção pelo HIV e capacidade da vacina de reduzir a carga viral naqueles que desenvolvem a infecção. Uma análise intermediária de eficácia foi realizada, conforme planejado, em aproximadamente 1.500 voluntários. Esperava-se que eles mostrassem a melhor resposta à vacina porque tinham níveis baixos de imunidade preexistente ao adenovírus 5.

A vacina não preveniu a infecção: nos voluntários que receberam pelo menos uma dose da série de três doses da vacina, 24 casos de infecção pelo HIV foram observados nos 741 voluntários que receberam a vacina e 21 casos de infecção pelo HIV foram observados nos 762 participantes do grupo do placebo. No subgrupo que recebeu pelo menos duas doses e que permaneceram HIV negativos durante pelo menos as 12 semanas iniciais do teste, foram observados 19 casos de infecção pelo HIV nos 672 voluntários que receberam a vacina e 11 casos nos 691 que receberam placebo. Além disso, a vacina não reduziu a carga viral no sangue dos que se infectaram. Os níveis de RNA do HIV eram similares nos braços da vacina e do placebo aproximadamente de 8 a 12 semanas depois do diagnóstico.



tico da infecção. As médias geométricas dos níveis de RNA do HIV no sangue dos indivíduos infectados, que constituem a medida padrão sobre a replicação do HIV, foram de aproximadamente 40.000 cópias/mL no grupo da vacina e aproximadamente 37.000 cópias/mL no grupo de placebo. Serão realizadas análises adicionais em toda a população do estudo e compartilhadas com a comunidade científica.

Os voluntários do estudo foram acompanhados por aproximadamente 13 meses. As taxas gerais de eventos adversos foram geralmente similares entre os dois grupos, exceto por uma taxa maior de reações locais no lugar da injeção no grupo que recebeu a vacina.

“Hoje, compartilhamos a decepção das comunidades de pesquisa e do HIV. Infelizmente, o desenvolvimento de uma vacina eficaz para o HIV permanece uma das tarefas mais desafiantes da medicina moderna”, expressou Peter S. Kim, presidente dos Laboratórios Merck de Pesquisa. “O programa de pesquisa em HIV da Merck, que completou 20 anos, levou a uma compreensão científica melhor do HIV e a medicamentos verdadeiramente inovadores. Estamos comprometidos a analisar os dados cuidadosamente e partilhá-los com a comunidade científica para informar sobre a busca em andamento de uma vacina eficaz para o HIV.”

Larry Corey, investigador principal da HVTN, afirmou que a “HVTN é uma rede global de cientistas, administradores e membros da comunidade cuja missão é a de acelerar o desenvolvimento de uma vacina anti-HIV preventiva segura e eficaz. Este ensaio foi o primeiro teste de conceito que forneceu informação desta vacina mais rapidamente e eficientemente do que com o tradi-

cional ensaio de Fase III. Apesar de que estamos muito desapontados com a falta de demonstração de eficácia desta candidata a vacina, os dados deste ensaio fornecerão conhecimentos críticos para esta doença e para o desenvolvimento de futuras vacinas”.

“Esta é um grande decepção para todos nós que estamos envolvidos na busca de uma vacina para o HIV”, disse Glenda Gray, investigadora principal do ensaio Phambili, patrocinado pela HVTN. “O HIV está flagelando nossas comunidades, e todos os cientistas, participantes e comunidades envolvidas nos estudos de vacinas têm sido afetados pela epidemia. A comunidade científica deve continuar a carreira para encontrar uma vacina que ajude a ter uma geração livre de HIV no futuro.”



A vacina da Merck, baseada em adenovírus, usava uma abordagem que procurava uma resposta imunitária mediada por células. A hipótese era que os genes do HIV na vacina estimulariam o organismo a gerar uma resposta imunitária específica para o HIV através das células T CD8 do próprio corpo, que ficariam programadas para reconhecer e eliminar as células infectadas pelo HIV.

Os adenovírus estão entre as causas do resfriado comum. O tipo 5 do adenovírus utilizado nesta vacina em investigação tinha sido modificado de modo que não pudesse se replicar nem causar um resfriado. Também, como a vacina não continha vírus HIV

vivo e tinha somente três genes do HIV, os voluntários não podiam se infectar pelo HIV através da vacinação. Esta vacina foi previamente testada em vários ensaios clínicos menores, que mostraram que era em geral bem tolerada e capaz de induzir níveis significativos de respostas específicas ao HIV mediadas por células.

O estudo STEP incluiu vários locais de teste nas Américas do Norte e do Sul, no Caribe e na Austrália, onde o subtipo B é predominante. Os genes do HIV incluídos na vacina eram deste subtipo. Metade dos participantes do estudo recebeu três doses da vacina por seis meses, enquanto a outra metade recebeu três doses de placebo. O primeiro voluntário foi recrutado em dezembro de 2004 e o recrutamento foi completado em março de 2007.

O segundo ensaio de Fase II desta candidata a vacina, o ensaio Phambili, (HVTN 503, Merck V520 Protocolo 026) foi iniciado em 2007 na África do Sul pela HVTN para explorar se a vacina da Merck seria eficaz na prevenção da infecção, se reduziria a carga viral ou ambas as coisas, em relação ao subtipo C do HIV, mais comum na África Meridional.

Observação: O Brasil participou deste estudo junto com a Austrália, Canadá, Estados Unidos, Haiti, Jamaica, Porto Rico, Peru e República Dominicana. O estudo STEP recrutou 3.000 voluntários nestes países com idades entre 18 e 45 anos. No Brasil, o estudo é conduzido nas Unidades de Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS, da Secretaria de Saúde de São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e do Projeto Praça Onze, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Nestes locais, 132 voluntários participam do estudo. ■

BRASIL: FASE II DE ESTUDO DE VACINA ANTI-HIV DA MERCK É INTERROMPIDA POR FALTA DE EFICÁCIA

CRT-DST/AIDS, Projeto Praça Onze, UNIFESP.

A reunião ordinária de avaliação da segurança dos dados referentes ao estudo STEP, ocorrida no último dia 18 de setembro, recomendou a interrupção das vacinações relacionadas ao estudo clínico de Fase II do produto experimental anti-HIV desenvolvido pela Merck.

A decisão foi tomada porque a vacina não se mostrou eficaz para prevenir a infecção pelo HIV, nem diminuir a carga viral de pacientes que se tornaram infectados. Estes eram os dois principais objetivos do estudo. Não foram registrados efeitos colaterais sobre os voluntários.

A proposta de suspensão de novas vacinações foi prontamente aceita pelos patrocinadores do estudo, Merck e HVTN (HIV Vaccine Trials Network/ Rede de Ensaio Clínicos de Vacinas Anti-HIV), vinculada aos Institutos Nacionais de Saúde (NIH-EUA).

O estudo não será interrompido e os voluntários continuarão a ser acompanhados normalmente pelas equipes participantes.

O estudo STEP recrutou 3.000 voluntários nos EUA, Brasil, Peru, República Dominicana, Haiti, Canadá, Austrália e Porto Rico, com idades en-

tre 18 e 45 anos. No Brasil, o estudo é conduzido nas Unidades de Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS, da Secretaria de Saúde de São Paulo; da Universidade Federal de São Paulo; e do Projeto Praça Onze, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Nestes locais, 132 voluntários participam do estudo.

Nenhum voluntário brasileiro adquiriu a infecção pelo HIV durante o acompanhamento.

Estudo continua

Este estudo era considerado até o momento um dos mais promissores no campo de pesquisa de vacinas

preventivas contra o HIV. Embora esse resultado seja frustrante para a comunidade científica e para todas as pessoas integrantes do esforço, os pesquisadores brasileiros envolvidos no projeto reforçam que a busca por uma vacina contra o HIV e contra a AIDS continua a ser uma prioridade. Os dados deste estudo serão fundamentais para o planejamento dos novos passos a serem tomados para obter uma possível vacina efetiva. ■

Para mais informações, entrar em contato:

UNIFESP: Esper Kallás (11) 9121-7975
Projeto Praça Onze – UFRJ: Mônica Barbosa (21) 9795-3302 – CRT-DST/AIDS: Emi Shimma (11) 9624-9825



PERGUNTAS E RESPOSTAS SOBRE O ENSAIO STEP EM UMA CONFERÊNCIA TELEFÔNICA

Traduzido e adaptado da Versão integral em www.avac.org.

No dia 28 de setembro deste ano, a AVAC (Coalizão de Ativistas para uma Vacina da AIDS, dos EUA) organizou uma conferência telefônica com Mark Feinberg, da Merck, Susan Buchbinder, investigadora principal do ensaio STEP, e Glenda Gray, do ensaio Phambili, na África do Sul. Mais de 100 participantes estiveram nesta conferência. Mitchell Warren, diretor executivo da AVAC, deu as boas-vindas.

Mark Feinberg realizou as observações iniciais:

- A Merck está envolvida na pesquisa de vacinas de AIDS há pelo menos 20 anos e permanece comprometida com o objetivo de encontrar uma vacina para AIDS. O estudo STEP deu uma grande contribuição para o campo, apesar de que o resultado não é o que todos esperávamos. Foi um sucesso porque abordou uma questão e forneceu uma resposta que pensamos servirá para auxiliar a escolha de um caminho para uma futura vacina contra o HIV. Há ainda muitos dados a serem analisados, apesar de que, com base nos dados disponíveis, é claro que a vacina não é eficaz para nenhum dos dois resultados medidos pelo estudo [risco reduzido para infecção depois da imunização, ou redução da carga viral em indivíduos que receberam a vacina e se infectaram posteriormente]. A acumulação

de dados e a análise continuarão por um período de tempo, e uma informação mais completa não estará disponível até que os dados estejam devidamente analisados.

- O HIV é diferente de outros agentes infecciosos. O objetivo de desenvolver uma vacina é tentar ensinar o sistema imunitário a melhorar o que ele faz quando encontra a forma ativa de um agente infeccioso. Uma vacina eficaz ensina o sistema imunitário a se defender, prevenindo a doença. No caso do HIV, é um grande desafio desenvolver vacinas que suscitem anticorpos antes de infectar as células do hospedeiro. Esta é a abordagem usada em vacinas tradicionais. Uma razão para isto é que a estrutura e as proteínas da superfície do HIV dificultam a geração de anticorpos neutralizadores contra o vírus. Para termos sucesso, necessitaremos realizar coisas que nunca foram tentadas anteriormente.
- A vacina de adenovírus da Merck (MRKAd5) focalizou a indução de respostas imunitárias mediadas por células. Estas respostas reconhecem e matam as células que foram infectadas pelo HIV. Isto, por sua vez, pode levar a níveis virais inferiores (níveis de equilíbrio da carga viral que ocorrem depois da infecção aguda e refletem o balanço entre a replicação viral e a atividade imunitária). Estudos em pessoas com HIV mostraram que um nível de equilíbrio de

carga viral mais baixo pode levar a uma progressão mais lenta para a doença. Portanto, uma vacina que induz respostas imunitárias mediadas por células eficazes poderia, em teoria, retardar a doença e potencialmente ter o benefício adicional de tornar as pessoas menos infecciosas para seus parceiros ou parceiras sexuais. A candidata MRKAd5 testou uma abordagem baseada nesta hipótese. A Merck usou um vetor de adenovírus com inserções de genes do HIV sintéticos [o adenovírus é o vírus que causa o resfriado comum]. Esta versão do adenovírus era não replicante, ou seja, não podia crescer nem causar doença nos humanos, mas era uma boa forma de carregar o material genético do HIV inserido nele, de modo eficaz e seguro. [Não há possibilidade de pegar o HIV de uma vacina como esta.] Estudos de segurança e imunogenicidade mostraram que a vacina induziu boas respostas imunitárias [células CD4 e CD8] em voluntários. Os níveis observados nos voluntários foram mais altos do que os observados por qualquer outra candidata a vacina para HIV. Este era o fundamento dos ensaios STEP e Phambili.

- Os dois ensaios foram desenhados para avaliar dois desfechos primários – a prevenção da infecção e a redução do nível de equilíbrio da carga viral naqueles que se infectarem.

Susan Buchbinder, pesquisadora principal do ensaio STEP, deu um resumo do ensaio:

- O estudo STEP foi uma colaboração entre investigadores, funcionários e voluntários de mais de 20 sítios na América do Sul, Austrália, Caribe e nos EUA. O ensaio foi desenhado para responder a duas perguntas: poderia esta vacina proteger contra a infecção pelo HIV? e poderia levar a um nível inferior de equilíbrio da carga viral entre os vacinados que se infectaram posteriormente?
- Em dezembro de 2004, o estudo iniciou com 1.500 voluntários com pouca imunidade preexistente ao Ad5 [medida como título de anticorpos contra o adenovírus de tipo 5]. Depois que uma análise inicial mostrou que os voluntários com títulos de anticorpo mais altos tiveram fortes respostas imunitárias à MRKAd5, o STEP expandiu o recrutamento para mais 1.500 voluntários com altos níveis de imunidade preexistente contra o Ad5.
- Em meados de setembro, o DSMB do STEP revisou um subconjunto de dados dos primeiros 1.500 voluntários [aqueles com baixos níveis de anticorpos contra o Ad5]. Como resultado da revisão, o DSMB poderia apresentar alguma destas três conclusões:
 - A.** a vacina estava tendo um efeito em algum dos desfechos;
 - B.** ainda não havia dados suficientes para quaisquer conclusões; ou
 - C.** os dados mostram que é improvável que se observe qualquer efeito em qualquer desfecho.
- No encontro do DSMB foi determinado que a vacina provavelmente não mostraria qualquer efeito benéfico em nenhum dos dois desfechos. Isto ocorreu porque as taxas de infecção foram quase idênticas nos grupos vacinado e de placebo. O nível de equilíbrio da carga viral foi virtualmente idêntico entre os indivíduos que receberam o pla-

cebo e aqueles que receberam a vacina e depois se infectaram. Nesta base, o DSMB recomendou que o estudo STEP suspendesse as vacinações. (No momento da recomendação, a vasta maioria dos voluntários tinha recebido a série completa de três doses. Somente uma dúzia de voluntários estavam programados para uma imunização final no momento da suspensão.) Os sítios continuam o acompanhamento dos voluntários do estudo.

- Os pesquisadores estão analisando agora uma variedade de dados do ensaio, incluindo a amplitude das respostas imunitárias e os tipos de vírus que infectaram os voluntários. Estas análises podem ajudar a clarear os motivos da falha da vacina em fornecer benefícios, e auxiliará no futuro desenvolvimento de vacinas.

Glenda Gray, pesquisadora principal do ensaio Phambili, deu um resumo deste ensaio:

- Outro ensaio do MRKAd5, chamado Phambili, foi iniciado na África do Sul no começo de 2007. O ensaio está sendo realizado em uma população na qual o sexo heterossexual constitui o modo primário de transmissão, predomina o subtipo C e há altos níveis de imunidade preexistente ao Ad5 na comunidade. Em contraste, o STEP recrutou voluntários em áreas onde o subtipo B predomina e há baixos níveis de imunidade preexistente ao Ad5. Muitos voluntários do estudo STEP eram HSH. O ensaio Phambili foi iniciado pela Merck e pela Rede de Ensaio em Vacina de AIDS (HVTN) para apreender mais sobre a proteção cruzada da vacina, para obter dados adicionais sobre sua eficácia em mulheres e para entender mais sobre o impacto da imunidade preexistente ao Ad5 e sobre a imunogenicidade e a eficácia da vacina.

- Mais de 800 voluntários tinham sido recrutados quando o estudo foi suspenso em fins de setembro. Houve uma reunião do DSMB em 28 de setembro, que ajudará a guiar as decisões sobre como seguir. Alguns voluntários expressaram seu interesse em abrir os códigos, e aqueles que podem ter recebido placebo estão ansiosos para entrar em outro ensaio de vacinas.

As perguntas foram enviadas com antecedência e Emily Bass, da AVAC, realizou uma síntese.

Pergunta 1: O que acontecerá agora com a soropositividade induzida pela vacina? Como outras candidatas a vacina, o MRKAd5 induz anticorpos que podem levar a interpretações não convencionais para diagnóstico do HIV. Estas podem por sua vez levar a diagnósticos de falso positivo para participantes do ensaio. Quais sistemas estão organizados para minimizar o dano social para estes participantes nos próximos meses e anos?

Resposta: Os pesquisadores estão conscientes dos problemas sobre resposta imunitária e falsos positivos de alguns testes para HIV disponíveis. Todos os voluntários são encorajados a se testarem somente no sítio de vacinas, para evitar falsos positivos que podem resultar de outros testes.

P2: Quando serão revelados os códigos do ensaio?

R: As decisões a esse respeito serão tomadas depois que os investigadores tenham olhado os dados mais de perto. O DSMB do estudo STEP revisou os dados de somente 1.500 participantes. Há necessidade de observar todos os dados para tornar decisões inteligentes. O “primeiro olhar” do DSMB foi sobre um pequeno subconjunto de dados (um décimo do que foi examinado na análise final do VaxGen). Uma razão para prosseguir tão cuidadosamente é que os voluntários deram enorme contribuição e todos os envolvidos

no ensaio querem maximizar esta contribuição assegurando que todas as respostas sejam apreendidas dos dados.

P3: Como os participantes foram informados sobre a decisão de suspender o ensaio?

R: Os investigadores e patrocinadores se comprometeram a criar um plano de comunicação para levar a informação aos participantes do estudo depois de 72 horas da notificação. Os sítios foram contactados de modo que pudessem implementar planos de comunicação que informassem os voluntários sobre as notícias antes que fossem divulgadas pela imprensa. Quando foram notificados sobre a decisão de suspender o ensaio, os voluntários também foram lembrados de continuar com as visitas e foi dito que nenhuma decisão havia sido tomada sobre o tempo de acompanhamento nem sobre a perspectiva de revelação dos códigos.

P4: Há mais mulheres no ensaio Phambili comparado com o STEP, e relativamente poucas mulheres com relativamente poucas infecções foram incluídas nos dados analisados do estudo STEP pelo DSMB. Isto é um argumento favorável para continuar o ensaio Phambili para entender mais sobre a eficácia da vacina em mulheres?

R: Houve poucas infecções em mulheres no ensaio STEP. Ao todo, um terço das voluntárias eram mulheres em alto risco de infecção. Porém, não há dados suficientes para responder à questão do sexo no estudo STEP. Os ensaios futuros precisarão recrutar mulheres de modo que observemos o efeito do sexo sobre a imunização.

P5: Qual foi o conjunto de dados utilizado para calcular os níveis de carga viral entre os que receberam a vacina e os que receberam placebo?

R: Há mais dados a analisar, mas, no subconjunto que o DSMB revisou, a análise inicial de carga viral foi sobre os que tinham recebido pelo menos duas imunizações. Os pesquisadores estão observando agora se há diferenças

nas características dos participantes que se relacionam com as diferenças entre as respostas à vacina – estas poderiam ser: lugares de recrutamento, qual resposta imunitária tiveram com a vacina, padrões de comportamento de risco etc. Os pesquisadores tomarão decisões sobre testes adicionais que poderiam ser realizados sobre as amostras disponíveis para obter mais informação.

P6: Qual foi a incidência anualizada em homens *versus* mulheres?

R: Não a temos ainda, mas podemos divulgá-la quando estiver disponível.

P7: Há uma previsão de prazo para o completamento da análise dos dados e sua divulgação?

R: Não há prazo ainda. As discussões das próximas semanas ajudarão a determinar o tempo de acompanhamento necessário e quando os códigos serão abertos. Haverá comunicação com os interessados na vacina para AIDS sobre o prazo para a análise dos dados nas próximas semanas ou meses. É importante lembrar que há uma grande quantidade de dados e a necessidade de analisá-los rapidamente, mas com precisão.

P8: Como este resultado afetará o estudo PAVE 100 e outros ensaios de prevenção?

R: O PAVE 100 é outro ensaio para estudar outro produto baseado em adenovírus junto com uma vacina de DNA. O STEP testou uma vacina baseada em adenovírus que incorporava algumas proteínas do cerne do HIV. As vacinas do PAVE 100 são produtos desenvolvidos pelo VRC. A combinação consiste de uma vacina de DNA e uma vacina sobre adenovírus que usa componentes genéticos diferentes daquele do MRKAd5. O PAVE 100, planejado para as Américas, África do Sul e África Oriental, estava programado para o terceiro trimestre deste ano. Agora ele está à espera de dados adicionais do ensaio STEP. É importante que o campo use os resultados do STEP para tomar decisões adequadas e estratégicas sobre

ensaio futuros. E sobre como estes resultados afetarão outros ensaios, o campo necessita assegurar que os resultados sejam colocados no contexto adequado para que eles não sejam mal interpretados.

P9: Poderia esclarecer, pelo menos no subconjunto de dados apresentados ao DSMB, qual foi o total de infecções ocorridas e sua distribuição? É importante que as pessoas entendam o número de soroconversões no ensaio.

R: No estudo STEP, houve 45 infecções entre os primeiros 1.500 voluntários recrutados: 24 no grupo de vacina e 21 naquele de placebo. Alguns meios de comunicação salientaram que houve mais infecções no grupo vacinado do que no grupo de placebo. Mas este resultado não tem significação estatística. Os números são muito próximos do que se pode observar ao acaso.

P10: Quais são algumas prioridades do campo à vista dos resultados do ensaio?

R: Há a necessidade de trabalhar os dados com precisão e por completo. Esta é uma oportunidade para que os interessados se juntem para entender o que isto significa e como seguir em frente. O desenvolvimento de futuras vacinas deve ser mais coordenado e inter-relacionado do que no passado. Quando pensamos sobre os estudos de vacinas e suas implicações, há três pontos a considerar:

- desenho de vacinas;
- estudos em animais;
- ensaios clínicos em humanos.

O conjunto de dados do ensaio nos permitirá entender mais sobre modelos animais, respostas imunitárias, comportamento de risco, testagem de anticorpos e mais outros temas, o que nos auxiliará a tomar decisões informadas sobre o futuro dos três pontos acima.

Um quarto componente é como comunicar-se com os tomadores de decisão, financiadores, participantes e comunidades. ■

RELEASE DA MERCK DE 7 DE NOVEMBRO DE 2007

Traduzido e adaptado.

Dados do estudo STEP apresentados na Sessão Científica Aberta confirmam que a vacina candidata da Merck não foi eficaz.

SEATTLE, 7 de novembro de 2007 – No estudo STEP, um dos dois ensaios de Fase II da Merck & Co., Inc. a vacina candidata (V520) não foi eficaz nem para a prevenção da infecção em voluntários não infectados previamente pelo HIV ou para reduzir a carga viral nos voluntários que se infectaram durante o ensaio. As análises apresentadas hoje indicam que, nos voluntários com imunidade preexistente ao vírus do resfriado utilizado como transporte de genes sintéticos do HIV na vacina, houve mais infecções nos voluntários que receberam a vacina do que naqueles que receberam placebo. Muitas destas análises são consideradas exploratórias e as razões para este resultado ainda estão sendo estudadas. O estudo foi co-patrocinado pela Merck & Co., pelo Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID), que participa dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, e pela Rede de Ensaios de Vacina para HIV (HVTN), financiada pelo NIAID.

Dados da primeira análise interina planejada do STEP em uma das populações do estudo foram informados em 21 de setembro de 2007 pelos três patrocinadores. Novas análises dos dados de toda a população do estudo foram apresentadas hoje em uma reunião científica especial aberta da HVTN. As novas análises estão resumidas a seguir, e estarão disponíveis na página www.hvtn.org em 14 de novembro de 2007. Análises

adicionais estão em curso e serão compartilhadas quando mais informações se tornarem disponíveis.

A vacina não pode causar a infecção pelo HIV. A vacina foi criada usando um misto de três componentes, cada um produzido com uma versão defeituosa para a replicação de um dos vírus comuns do resfriado, adenovírus tipo 5 (Ad5), que servia como vetor ou transporte dos três genes do HIV produzidos sinteticamente.

Os resultados atuais do STEP sugerem que as pessoas que receberam a vacina podem ter uma suscetibilidade aumentada à aquisição da infecção pelo HIV, particularmente os voluntários que tinham maiores níveis de imunidade preexistente para o Ad5 devido à exposição natural prévia ao Ad5. Porém, há um número de fatores de confusão que torna muito difícil tirar uma conclusão deste achado.

Todas as infecções menos uma foram em homens, fundamentalmente em homens que informaram ter sexo com outros homens. Portanto, pouca informação está disponível sobre os efeitos da vacina em mulheres ou em homens heterossexuais.

Os voluntários do estudo estão sendo aconselhados sobre a possibilidade de que os que receberam a vacina possam ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de uma infecção pelo HIV quando expostos ao HIV.

“Os dados deste ensaio são notavelmente complexos. Estamos analisando os dados para tentar

determinar se os resultados se devem às respostas imunitárias induzidas pela vacina, diferenças nas populações do estudo, ou algum outro fenômeno biológico que ainda não entendemos, ou simplesmente devido ao acaso”, expressou o Dr. Gottesdiener, M.D., vice-presidente de Pesquisa Clínica de Vacinas e Doenças Infecciosas, da Merck. “Levará algum tempo antes que entendamos por que a vacina não funcionou e por que houve uma tendência para mais casos de infecção em voluntários que receberam a vacina. Reconhecemos que entender o STEP é importante para os voluntários do estudo, pesquisadores e para o campo de pesquisa em vacinas para HIV, e continuamos comprometidos em manter a análise cuidadosa dos dados e compartilhá-la tão amplamente e rapidamente quanto possível.”

“Somos muito gratos aos voluntários e pesquisadores do estudo, que dedicaram muito tempo e energia a estes ensaios”, afirmou o Dr. Larry Corey, investigador principal da HVTN. “Sabemos que os resultados do estudo STEP têm muita importância para nossos voluntários e para nossa rede mundial de pesquisadores. Talvez não possamos entender completamente os resultados do STEP até que mais pesquisa seja realizada. Estamos otimistas que este trabalho fornecerá evidências sobre como avançar na busca de uma vacina eficaz para o HIV.”

Mais análises estão em processo. Os parceiros do ensaio compartilharão os dados com a comunidade científica à medida que se tornarem disponíveis, em encontros científicos subsequentes e em publicações nos próximos meses. Uma apresentação está programada para a Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas em Boston, em fevereiro de 2008.

Resumo dos Dados e Análises do STEP apresentados no encontro da HVTN de 7 de novembro de 2007

As análises do STEP estarão disponíveis na página www.hvtn.org em 14 de novembro de 2007.

Sobre STEP e Phambili, estudos de Fase II desta vacina

A vacina candidata da Merck estava em estudo em dois ensaios clínicos de Fase IIb: STEP e Phambili. Nos dois estudos, metade dos participantes recebeu três doses da vacina em seis meses, enquanto outra metade recebia três doses de placebo. Todos os voluntários foram aconselhados sobre como reduzir seu risco para a exposição ao HIV em todas as visitas do estudo durante o ensaio.

O estudo STEP (HVTN 502, Merck V520 Protocolo 023) foi um ensaio clínico de teste de conceito multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de Fase IIb. Os 3.000 voluntários HIV negativos neste ensaio tinham entre 18 e 45 anos de idade, de diversas extrações, e em risco para a infecção pelo HIV por práticas de comportamento. O STEP incluiu muitos locais de ensaio clínico na América do Norte e do Sul, Caribe e Austrália, onde o subtipo B é predominante. Os genes do HIV incluídos na vacina eram deste subtipo. Aproximadamente 38% das participantes do estudo eram mulheres e 62% eram homens. O primeiro voluntário foi recrutado no estudo em dezembro de 2004, e o recrutamento

foi completado em março de 2007. Mais de 2.500 participantes (2.675) receberam as três doses da vacina ou placebo.

O STEP foi inicialmente desenhado para incluir apenas voluntários com baixos níveis de imunidade ao Ad5 (anticorpos para o Ad5 menores ou iguais do que 200 unidades), porque esperava-se que estes voluntários tivessem a melhor resposta para a vacina. Depois, também foram recrutados voluntários com níveis mais altos de imunidade ao Ad5 neste ensaio porque novos dados mostraram que a vacina era imunogênica em indivíduos com alta imunidade para o Ad5 (anticorpos para o Ad5 maiores do que 200 unidades), e porque, se a vacina tivesse funcionado, os programas globais de vacinação teriam de considerar qualquer efeito potencial na imunidade preexistente ao Ad5 sobre a eficácia da vacina. (A frequência da infecção natural prévia pelo Ad5 varia em diferentes regiões do mundo.)

O segundo ensaio de Fase II desta candidata a vacina, Phambili (HVTN 503, Merck V520 Protocolo 026), teve início em 2007, na África do Sul, pela HVTN. Visava explorar se a vacina da Merck seria eficaz na prevenção da infecção, redução da carga viral ou ambos, para o subtipo C do HIV, mais comum na África Meridional e em muitas outras partes do mundo com as maiores taxas de novas infecções pelo HIV. Como este estudo começou neste ano, somente 801 voluntários tinham sido recrutados e só 58 voluntários receberam as três doses da vacina ou placebo.

Análises de eficácia do estudo STEP em voluntários com baixa imunidade para o Ad5

O STEP avaliou dois desfechos primários de eficácia: se a vacina podia prevenir a infecção pelo HIV naqueles que eram HIV negativos no

início do estudo, e se a vacina reduzia a quantidade de vírus naqueles que se infectassem pelo HIV durante o curso do estudo. Estas análises primárias de eficácia foram baseadas em voluntários que tinham baixos níveis de imunidade preexistente ao Ad5.

Nesta análise planejada [realizada pelo DSMB do ensaio STEP em 18 de setembro] de voluntários que tinham recebido pelo menos uma dose de vacina ou placebo e eram HIV negativos no início do ensaio, denominados a população "modificada para intenção de tratamento" do estudo, foram observados 24 casos de infecção pelo HIV nos 741 voluntários com baixos níveis de imunidade preexistente ao Ad5 e que receberam a vacina. Já nos 762 participantes do grupo de placebo foram observados 21 casos de infecção pelo HIV. A análise de um subgrupo da população deste estudo, formado pelos que haviam recebido pelo menos duas vacinações e que permaneceram HIV negativos pelo menos nas 12 semanas iniciais do ensaio, mostrou 19 casos de infecção pelo HIV entre os 672 voluntários que receberam a vacina e 11 casos nos 691 voluntários que receberam placebo. (A maior parte dos casos não incluídos nesta análise mais restrita, mas incluídos na população "modificada para intenção de tratamento", foi de voluntários diagnosticados como tendo adquirido o HIV até a semana 12.)

Além disso, a vacina não foi eficaz baseada na análise do segundo desfecho primário, isto é, os níveis de carga viral em voluntários do estudo que se infectaram pelo HIV. Nos grupos de vacina e de placebo, os níveis de RNA do HIV, aproximadamente oito a 12 semanas depois do diagnóstico da infecção, foram geralmente similares na população "modificada para intenção de tratamento". As médias geométricas dos níveis de RNA do HIV no sangue dos voluntários infectados, a medida padrão da replicação do HIV,

foram de aproximadamente 40.000 cópias/mL nos 24 voluntários no grupo de vacina que desenvolveram a infecção pelo HIV e de aproximadamente 26.000 cópias/mL nos 21 voluntários do grupo de placebo que desenvolveram a infecção.

Análises *post-hoc* da população total do STEP, incluindo aqueles com altos níveis de Ad5

Foram realizadas e continuam sendo realizadas extensas análises adicionais para entender melhor os resultados do STEP. Estas são análises *post-hoc* exploratórias e estão sujeitas às limitações estatísticas inerentes a estas análises.

As análises *post-hoc* incluíram todos os casos de infecção pelo HIV observados na população total do estudo STEP até 17 de outubro de 2007, e também oito casos adicionais observados desde a análise interina inicial realizada pelo DSMB do estudo em 18 de setembro. Como todos os casos de infecção menos um foram em homens, as análises *post-hoc* sobre a população “modificada para intenção de tratamento” foram conduzidas somente em homens. Numa análise *post-hoc* da população total do estudo, foi observado um total de 49 casos de infecção pelo HIV entre os 914 voluntários do sexo masculino no grupo da vacina comparados com 33 casos de infecção pelo HIV entre os 922 voluntários do sexo masculino no grupo de placebo. Apesar de que o estudo não foi planejado para avaliar se os voluntários com alta imunidade para o Ad5 e que receberam a vacina tinham maior probabilidade de adquirir a infecção pelo HIV, a diferença no número de casos de infecção pelo HIV entre os grupos de vacina e de placebo foi mais pronunciada entre voluntários com alta imunidade para o Ad5. Entre os 778 voluntários masculinos

com altos níveis de imunidade preexistente ao Ad5 (mais do que 200 unidades), foram observados 21 casos de infecção pelo HIV naqueles que receberam a vacina e nove casos de infecção pelo HIV nos voluntários que receberam placebo.

Para entender melhor este achado, foram realizadas análises *post-hoc* adicionais baseadas nos níveis de imunidade preexistente ao Ad5:

- Nos voluntários que podiam ser considerados sem imunidade preexistente ao Ad5 no recrutamento (título de anticorpos para o Ad5 inferiores a 18 unidades), houve 20 casos de infecção pelo HIV em 382 voluntários no grupo de vacina e 20 casos nos 394 voluntários no grupo de placebo.
- Nos voluntários com imunidade ao Ad5 entre 18 e 200 unidades, houve oito infecções pelo HIV entre os 140 voluntários no grupo de vacina comparados com quatro casos nos 142 voluntários no grupo de placebo.
- Nos voluntários com imunidade ao Ad5 entre 200 e 1.000 unidades, houve 14 casos de infecção pelo HIV em 229 voluntários no grupo de vacina e sete casos nos 229 voluntários no grupo de placebo.
- Nos voluntários com níveis muito altos de imunidade ao Ad5, definidos como mais de 1.000 unidades, houve sete casos de infecção pelo HIV em 163 voluntários no grupo de vacina e 2 casos nos 157 voluntários do grupo de placebo.

Há mais análises em curso, incluindo diversos estudos de laboratório para definir se a variação genética do vírus HIV contribuiu para a falta de eficácia da vacina. Análises adicionais ajudarão a comunidade científica a entender a aparente associação entre níveis de imunidade para o Ad5 e o risco de aquisição da infecção pelo HIV. Entre as questões a esclarecer estão se o nível de imunidade para o Ad5 é responsável pela suscetibilidade aumentada ou se o nível de imunidade para o Ad5 é um marcador indireto para algum outro fator biológico ou comportamental.

Os níveis de carga viral também foram avaliados na população total, e não houve correlação óbvia entre níveis de imunidade para o Ad5 e a carga viral. Numa análise *post-hoc* dos voluntários masculinos com altos níveis de imunidade para o Ad5 que desenvolveram a infecção pelo HIV, as médias geométricas dos níveis de RNA do HIV foram aproximadamente 19.000 cópias/mL no grupo da vacina (baseado em 21 infecções) e 90.000 cópias/mL no grupo de placebo (baseado em nove infecções observadas). Na população total do estudo, incluindo voluntários do sexo masculino com níveis altos e baixos de imunidade ao Ad5, as médias geométricas dos níveis de RNA do HIV foram aproximadamente 29.000 cópias/mL para o grupo de vacina (baseados em 46 infecções) e aproximadamente 38.000 cópias/mL no grupo de placebo (baseados em 30 infecções).

Análises *post-hoc* realizadas só em homens

Imunidade ao Ad5	Vacina	Infectados	Placebo	Infectados	Total
Sem (até 18 u)	382	20	394	20	40
Baixa (19-200 u)	140	8	142	4	12
Alta (200-1000 u)	229	14	229	7	21
Muito alta (+ de 1000 u)	163	7	157	2	9
Total	914	49	922	33	82

Fatores de confusão que tornam mais complicado tirar conclusões sobre os dados do STEP

Há diversos fatores que tornam mais difícil tirar conclusões sobre o porquê aqueles que receberam a vacina com níveis mais altos de imunidade ao Ad5 desenvolveram mais infecções do que os que receberam placebo. Por exemplo, segundo algumas medidas, os voluntários infectados pelo HIV no grupo da vacina e no grupo de placebo informaram que incorreram em práticas de risco mais freqüentemente do que os voluntários não infectados dos dois grupos, apesar de que estes dados estão ainda sendo coletados e analisados. Também, menos homens no estudo com níveis mais altos de imunidade preexistente ao Ad5 eram circuncidados do que os homens com níveis mais baixos de imunidade preexistente ao Ad5. Houve também diferenças geográficas nas duas populações do estudo. Mais do que 70% dos participantes com menores níveis de imunidade preexistente ao Ad5 eram dos EUA, enquanto aproximadamente 41% dos participantes com maiores níveis de imunidade preexistente ao Ad5 eram dos EUA.

As características demográficas como idade e raça dos voluntários que receberam a vacina foram similares às daquelas dos que receberam placebo em cada um dos sítios do estudo, e não há evidências que sugiram que as diferenças demográficas expliquem as diferenças no número de infecções nos grupos de vacina e placebo.

A vacinação e o recrutamento foram descontinuados nos dois estudos

Como anunciado em 21 de setembro de 2007 depois de informar aos sítios do estudo, a vacinação foi descontinuada nos ensaios desta candidata a vacina depois que o DSMB

do STEP revisou dados numa análise interina do STEP em 18 de setembro de 2007. Esta análise planejada de dados da população com baixa imunidade ao Ad5 (o grupo do qual se esperava ter a melhor resposta no estudo) devia fornecer esclarecimentos assim que possível sobre se a vacina tinha chances de ser eficaz. Os resultados mostraram que era altamente improvável que a vacina fosse eficaz, e que havia mais casos de infecção pelo HIV no grupo de vacina do que no grupo de placebo.

Em outubro, o DSMB do Phambili revisou os dados do STEP, e recomendou que a vacinação e o recrutamento no ensaio Phambili fosse permanentemente suspenso, que os voluntários do estudo fossem

Importante: todos os voluntários do STEP e do Phambili serão logo informados se receberam vacina ou placebo.

informados se receberam vacina ou placebo, e que os voluntários do estudo fossem aconselhados sobre a possibilidade de que aqueles que receberam a vacina podiam ser mais suscetíveis ao desenvolvimento da infecção pelo HIV. Isto foi anunciado em 23 de outubro de 2007 depois de contatar os investigadores e voluntários. Apesar de que a vacinação foi descontinuada, os voluntários do estudo STEP estão ainda sendo encorajados a voltar aos sítios de ensaio clínico para visitas especificadas no protocolo. Detalhes de opções alternativas para o acompanhamento contínuo dos participantes do ensaio STEP, e o tempo no qual serão informados se receberam a vacina ou placebo, serão discutidos hoje depois da apresentação dos dados na sessão científica aberta do encontro da HVTN. A discussão incluirá pesquisadores clínicos e representantes

comunitários engajados nos esforços por uma vacina para o HIV e fornecerá a oportunidade de obter opiniões e conselhos de diversos interessados. Com base neste *feedback*, os co-patrocinadores do ensaio anunciarão a decisão sobre os planos futuros para os voluntários do STEP dentro de poucos dias por meio dos investigadores do ensaio.

Sobre a vacina

A vacina foi produzida pelos Laboratórios Merck de Pesquisa e estava em desenvolvimento por mais de uma década. A vacina da Merck, baseada em adenovírus, usava uma abordagem de imunidade mediada por células. A hipótese era que os genes do HIV na vacina estimulariam o organismo a gerar uma resposta específica para o HIV através das células T CD8, que se programam para reconhecer e eliminar as células infectadas pelo HIV. Como a vacina não continha vírus HIV vivo e continha somente três genes do HIV, os voluntários não podiam ser infectados pelo HIV pela vacinação. Esta vacina foi previamente testada em vários ensaios clínicos menores nos quais mostrou ser geralmente bem tolerada e capaz de induzir níveis significativos de respostas específicas para o HIV mediadas por células.

Post-hoc: relativo à falácia lógica que consiste em inferir uma relação de causalidade onde há apenas sucessão temporal (como em “se q segue-se a p , p é a causa de q ”). *Análise post-hoc:* refere-se a uma análise sobre os dados de um estudo cuja finalidade não era a de fornecer dados para essa análise. Isto limita a força das conclusões desta análise. ■

Observação: esta análise reforça a tendência para mostrar maior suscetibilidade dos vacinados para a infecção pelo HIV.

NIGÉRIA PROCESSA PFIZER POR TESTE FATAL DE REMÉDIO

Folha de S. Paulo, 1/6/2007.

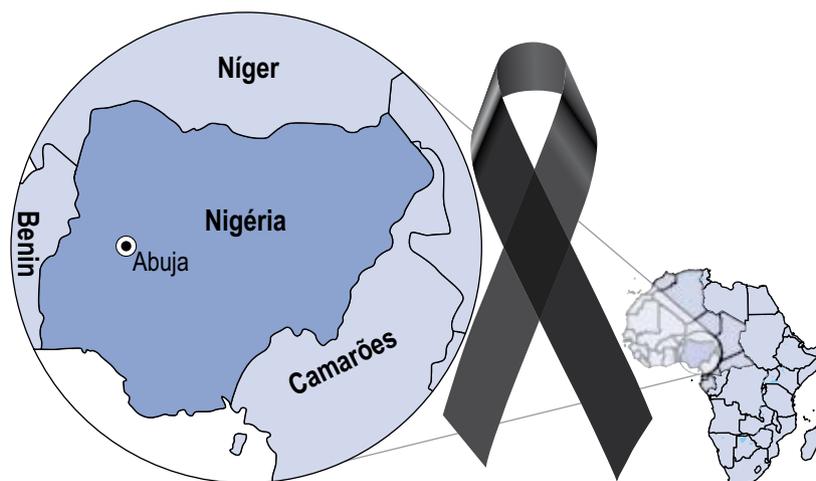
*Experimento teria matado ao menos 11 crianças; farmacêutica nega ter errado. Caso de 1996 inspirou o livro *O jardineiro fiel*, de John Le Carré; processo é o primeiro no continente contra grande farmacêutica.*

Foi aberto na Nigéria um processo criminal contra a gigante farmacêutica americana Pfizer, por um teste clínico que a empresa fez há dez anos com crianças durante uma epidemia de meningite. Os pacientes se tornaram cobaias involuntárias de um antibiótico novo, que ainda não tinha sido testado, e muitos deles morreram ou sofreram danos permanentes.

A Pfizer e seus representantes serão responsabilizados em um julgamento que começará em junho na Nigéria, onde a população local não confia mais no governo para imunizar seus filhos contra a poliomielite.

O episódio, que já motivou uma ação judicial em tribunais americanos, sem sucesso, inspirou o romance *O jardineiro fiel*, de John Le Carré. As autoridades nigerianas dizem que, em 1996, pesquisadores da Pfizer selecionaram 200 crianças e bebês vítimas da epidemia no Estado de Kano e deram a cerca de metade delas um antibiótico não testado chamado Trovan. A ação judicial alega que os pesquisadores não pediram o consentimento das famílias, apesar de saberem que o Trovan poderia ter efeitos colaterais e pôr a vida dos pacientes em risco.

A ação afirma, também, que os pesquisadores deram à outra metade dos pacientes uma droga de comparação produzida pela Hoffman-La



Roche, concorrente da Pfizer, mas propositalmente deram doses abaixo das necessárias para fazer seu próprio produto ter resultados melhores. Concluído o teste, a Pfizer deixou a região e “apagou quaisquer evidências” dele. Um relatório do governo nigeriano constatou anteriormente que a Pfizer em nenhum momento informou às crianças ou a seus pais que eles estavam participando de um teste, nem os informou da existência de tratamentos alternativos.

Esse relatório constatou que, das 11 crianças que morreram, cinco tinham tomado Trovan e seis tomaram doses baixas do medicamento de comparação, Ceftriaxone. Um número desconhecido de crianças desenvolveu surdez, cegueira, paralisia e outros tipos de invalidez. As autoridades de Kano acusaram a Pfizer por oito instâncias de conspira-

ção criminosa e por voluntariamente causar danos graves. Elas também abriram uma ação cível pedindo mais de US\$ 2,7 bilhões em indenização por danos. A Pfizer reagiu insistindo que não cometeu erro nenhum.

Em 1997, quando a Pfizer enfrentou uma auditoria do governo norte-americano, a empresa exibiu uma carta de um hospital de Kano dizendo que seu estudo tinha sido aprovado pelo comitê de ética do hospital. Os acusadores da empresa alegam que a carta foi forjada. A decisão da Nigéria é o primeiro caso conhecido de um país do Terceiro Mundo a processar uma multinacional farmacêutica. O Trovan nunca chegou a ser aprovado para uso em crianças nos EUA. Em 1997 seu uso foi autorizado em adultos, mas foi restringido mais tarde. A substância é proibida na Europa. ■

ÍNDIOS DO AMAZONAS ENFURECIDOS COM A VENDA DE AMOSTRAS DE SANGUE COLHIDAS ANOS ATRÁS

Larry Rohter, *New York Times*, 20/6/2007.
Em Kyowa, Brasil.

Como os Índios karitiana se recordam, os primeiros pesquisadores a extrair seu sangue vieram para cá no final dos anos 70, logo após sua tribo amazônica iniciar contatos constantes com o mundo exterior. Em 1996, outra equipe os visitou, prometendo medicamentos se os karitiana doassem mais sangue, de forma que obediência fizeram fila de novo.

Mas tais promessas nunca foram cumpridas e, de lá para cá, o mundo expandiu novamente para os karitiana com a chegada da Internet. Agora eles ficaram enfurecidos com uma simples descoberta: o sangue deles e DNA estão sendo vendidos por uma firma americana para cientistas de todo o mundo por US\$ 85 a amostra. Eles querem o fim da prática e estão exigindo indenização pelo que descreveram como violação de sua integridade.

“Nós fomos enganados e explorados”, disse Renato Karitiana, líder da associação tribal, em uma entrevista na reserva da tribo, no leste da Amazônia, onde 313 karitiana ganham a vida com agricultura, pesca e caça. “Tais contatos foram muito danosos para nós e estragaram nossa postura em relação à medicina e ciência.”



Agora os karitiana ficaram enfurecidos com uma simples descoberta: o sangue deles e DNA estão sendo vendidos por uma firma americana para cientistas de todo o mundo por US\$ 85 a amostra.

Os Índios suruí, cujas terras ficam ao sul daqui, e os ianomâmi, que vivem na fronteira entre o Brasil e a Venezuela, se queixam de experiências semelhantes e dizem que também querem o fim da distribuição de seu sangue e DNA pela firma americana, a Coriell Cell Repositories, uma entidade sem fins lucrativos em Camden, Nova Jersey.

A Coriell armazena material genético humano e o disponibiliza para pesquisa. Ela diz que as amostras foram obtidas legalmente por meio de um pesquisador e aprovadas pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos.

Joseph Mintzer, vice-presidente executivo da organização matriz, o Instituto Coriell para Pesquisa Médica, disse em uma entrevista por telefone: “Nós não estamos tentando lucrar com [as amostras] ou roubar os brasileiros. Nós temos uma obrigação de respeitar sua civilização, cultura e povo, o motivo de controlarmos cuidadosamente a distribuição destas linhagens de células”.

Como um centro semelhante na França, que também obteve amostras de sangue e DNA dos karitiana e outras tribos amazônicas, a Coriell disse que fornece espécimes apenas para cientistas que concordam em não comercializar os resultados de sua pesquisa ou transferir o material para terceiros.

Os povos indígenas da Amazônia são ideais para certos tipos de pesquisa genética, porque são populações isoladas e extremamente fechadas, permitindo aos geneticistas a construção de um *pedigree* mais completo e rastrear a transmissão de uma doença por gerações.

Mas a prática de coletar amostras de sangue dos índios da Amazônia tem provocado muita suspeita entre os brasileiros, que são zelosos em relação ao que chamam de “biopirataria”, desde que sementes de seringueiras foram exportadas da Amazônia há quase um século. O surgimento do mapeamento do genoma nos últimos anos apenas agravou tais temores.

Débora Diniz, uma antropóloga brasileira, argumenta que as experiências dos karitiana e de outras tribos mostram “como os cientistas



Antonio Karitiana, o chefe da tribo. (à direita)

ainda estão despreparados para um diálogo intercultural e como a ciência se comporta de forma autoritária com populações vulneráveis”.

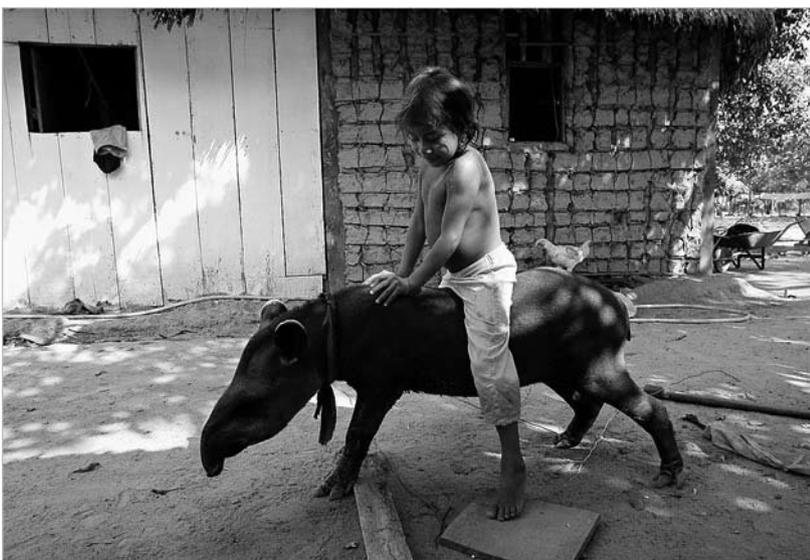
Mas a prática de coletar amostras de sangue dos índios da Amazônia tem provocado muita suspeita entre os brasileiros, que são zelosos em relação ao que chamam de “biopirataria”.

O centro do debate internacional que surgiu aqui tem a ver com o conceito de “consentimento informado”. Os cientistas argumentam que todos os protocolos apropriados foram seguidos, mas os índios dizem que foram enganados para permitir que seu sangue fosse coletado.

“É uma espécie de ato de equilíbrio”, disse Judith Greenberg, diretora de genética e biologia de desenvolvimento do Instituto Nacional de Ciências Médicas Gerais, parte dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA. “Nós não queremos fazer algo que deixe toda tribo ou população infeliz ou enfurecida.”

“Por outro lado, a comunidade científica está usando estas amostras, que foram aceitas e mantidas sob procedimentos perfeitamente legítimos, para benefício da humanidade.”

Mas os índios respondem que, na época em que as amostras foram coletadas, eles tinham pouco ou nenhum entendimento do mundo exterior, muito menos de como funcionava a medicina ocidental e a economia capitalista moderna.



Menino galopando.

Francis Black, o primeiro pesquisador a coletar amostras de sangue aqui, morreu recentemente, de forma que é impossível obter seu relato. Mas as autoridades da Fundação Nacional do Índio (Funai), o órgão do governo brasileiro que supervisiona os grupos tribais, disseram que sua presença na reserva violou os procedimentos desenvolvidos especificamente para proteger os índios de forasteiros.

“Nós nunca teríamos autorizado algo assim”, disse Osmar Ribeiro Brasil, que trabalhou na divisão regional do órgão em Porto Velho desde os anos 70, sobre a coleta de sangue.

“Nós nunca teríamos autorizado algo assim”, disse Osmar Ribeiro Brasil, que trabalhou na divisão regional do órgão em Porto Velho desde os anos 70, sobre a coleta de sangue. “Não há registro de qualquer autorização de pesquisa aqui ou em nossa sede em Brasília.”

Para a realização desta reportagem, todos os procedimentos exigidos foram seguidos. A Funai autorizou a visita aqui e enviou um funcionário para acompanhar o repórter e o fotógrafo. Mas tal funcionário não participou das entrevistas nem orientou os índios em suas respostas.

No caso da expedição de 1996, a permissão para entrada na reserva foi obtida, mas apenas para filmar um documentário sobre a natureza, disseram representantes da Funai. Mas assim que entraram na reserva, um médico brasileiro que acompanhava a equipe de filmagem, Hilton Pereira da Silva, e sua esposa começaram a realizar

pesquisa médica não autorizada, disseram representantes da Funai e moradores da reserva.

“Se alguém ficar doente, nós mandaremos remédios, muitos remédios”, é o que Joaquina Karitiana, 56 anos, lembra de ter sido informada, o que aliviou suas preocupações. “Eles extraíram sangue de quase todos, inclusive das crianças. Mas assim que conseguiram o que queriam, nós nunca recebemos remédio nenhum.”

Pereira da Silva não estava disponível para comentário. Mas em uma declaração que emitiu em resposta às queixas sobre seu trabalho, ele disse que explicou os propósitos de sua pesquisa “em linguagem acessível”



Crianças karitiana, em Kyowa.

e prometeu que “qualquer benefício possível resultante da pesquisa com o material seria revertido totalmente para aqueles que doaram”.

Em consequência das pressões legais exercidas pela tribo e pela Funai, os institutos brasileiros que coletaram amostras de sangue as devolveram às tribos. Mas as entidades estrangeiras têm resistido, dizendo que agiram legalmente e que não há lucros a serem compartilhados. “Eles querem dinheiro e não ganhamos qualquer dinheiro”, disse Mintzer, da Coriell. “Eu não conheço ninguém que ganhou dinheiro com isto.”

Os karitiana dizem que isto os inclui. Antonio Karitiana, o chefe da tribo, disse que o atendimento de

saúde, o saneamento e habitação são precários e o transporte é deficiente. Qualquer dinheiro seria investido “em benefício de toda a comunidade”, ele disse.

Orlando Karitiana, 34 anos, um líder tribal, disse: “Nós não queremos o sangue de volta, porque agora está contaminado. Mas estas amostras de sangue são valiosas na tecnologia de vocês, e achamos que cada família que foi enganada para doar sangue deve se beneficiar”.

Disse Davi Ianomâmi, um líder do grupo: “Ter o sangue de um morto preservado e separado do restante do corpo é inaceitável para nós.”

Mas a religião de alguns grupos tribais considera o tecido humano muito importante ou quase sagrado. Os ianomâmi, por exemplo, dizem que querem a devolução das amostras de sangue intactas. “Uma alma só pode descansar quando todo o corpo é cremado”, disse Davi Ianomâmi, um líder do grupo. “Ter o sangue de um morto preservado e separado do restante do corpo é inaceitável para nós.”

Mas Francisco Salzano, um dos principais geneticistas do Brasil, com mais de 40 anos de experiência na Amazônia e em lidar com grupos indígenas, argumenta que é aceitável ignorar tais preocupações.

“Mesmo se for uma questão de religião ou crença, ainda assim estaríamos na Idade da Pedra”, ele disse por telefone de seu escritório na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. “Nenhuma destas amostras foi usada de forma não ética”, disse Salzano. Quanto à questão do consentimento informado, ele acrescentou: “Isto é sempre relativo”. ■

ACOMPANHAMENTO DE LONGO PRAZO PARA UMA COORTE DE HSH/HIV NEGATIVOS EM BELO HORIZONTE, BRASIL. PROJETO HORIZONTE 1994-2007

D. Greco, M. Greco, J. Andrade, A. Silva, F. Cardoso, E. Oliveira et al., da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

*Este abstract foi apresentado na IV Conferência da IAS em Sydney, Austrália.
Apresentador: Dirceu Greco: greco@medicina.ufmg.br.*

Objetivos

O Projeto Horizonte é uma coorte de homens homo/bissexuais HIV negativos de idades variando entre 18 e 59 anos. O objetivo é a avaliação de incidência, o papel do aconselhamento, a preparação para ensaios de vacinas anti-HIV e verificar a possibilidade de acompanhamento de longo prazo.

Metodologia

1. Recrutamento: através da imprensa. Distribuição de fôlder em bares GLS pela equipe do projeto e por indivíduos já recrutados. Foi usada a metodologia de bola de neve.
2. Técnicas de adesão: cartões de aniversário, convite para encontros culturais e de prevenção, cartas e chamadas telefônicas para lembrar das visitas. Os voluntários foram encorajados a lembrar a seus

amigos para voltar nas visitas marcadas, que tinham periodicidade semestral, e para outras atividades.

3. O exame para HIV é realizado a cada seis meses, depois de um questionário sobre comportamento.

Resultados

De setembro de 1994 até fevereiro 2007, 1.154 indivíduos participaram através de bola de neve (73%) e informação em bares *gays* (9,7%). Noventa e sete (97) foram excluídos por uma variedade de motivos; outros 88 eram HIV positivos no ingresso. Houve 54 soroconversões (33 até a terceira visita) e 371 abandonaram (68% dos abandonos ocorreram até a visita 3). Na atualidade, 538 voluntários estão em acompanhamento. A incidência do HIV era de 2,2 por 100 pessoas/ano (intervalo de 1,0-2,4) para 48 meses.

Conclusão

Tal coorte é factível por longos períodos. Assim pode ser obtida informação sobre aconselhamento, comportamento e ética. A participação dos voluntários é crucial para o recrutamento, mas outras técnicas de recrutamento devem ser usadas para diversificar a população selecionada. A adesão é um problema desde que por definição os voluntários são sadios sem objetivos ou ganhos imediatos para participação. Por outro lado, a adesão torna-se muito boa depois da terceira visita. A participação nas atividades oferecidas (fóruns de sexo seguro, encontros culturais, discussão dos vários aspectos do HIV, oficinas de vacinas) cria um vínculo forte com o Projeto. Sobre a incidência, observamos que os números são relativamente pequenos, refletindo o aconselhamento e a distribuição de preservativos, obrigatórios em qualquer ensaio de medicamentos ou vacinas. ■

APROVADOS PROJETOS PARA A SEGUNDA FASE DA VACINA TERAPÊUTICA CONTRA A AIDS

Paula Lourenço

 Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPqAM), unidade técnico-científica da Fiocruz em Pernambuco, conseguiu aprovar, junto ao Ministério da Saúde (MS), recursos para iniciar a segunda fase da vacina terapêutica contra a AIDS. A primeira etapa reduziu em até 80% a presença do HIV em brasileiros infectados pelo vírus, em 2004. A nova fase, coordenada pelos pesquisadores responsáveis pelo início dos estudos e pela Fiocruz, terá cerca de R\$ 2 milhões para as atividades.

A verba será garantida pelo processo licitatório nº 769/2006, voltado a projetos de pesquisas em vacina anti-HIV. Os recursos são do Programa Nacional de DST/AIDS, da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS, que liberou mais de US\$ 100 mil para 19 projetos nessa área no Brasil. Do CPqAM foram aprovados os seguintes projetos voltados à segunda fase da vacina: Estudo da Fase II da vacina terapêutica para HIV com células dendríticas autólogas primadas com vírus autólogos inativados, coordenado por Luiz Cláudio Arraes; e Direcionamento de seqüências de aminoácido de HIV-1 conservadas imunogeneticamente ao compartimento do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe 2 com sinal de tráfego celular da pro-

teína da membrana do lisossomo (LAMP-1), coordenado por Ernesto Marques Júnior.

De acordo com Arraes, a segunda fase, que deverá ser iniciada em breve, terá o objetivo de aumentar a potência do tratamento e será aplicado não só em brasileiros, mas também em voluntários da França, da Bélgica e dos Estados Unidos. Eles virão ao Brasil se submeter aos testes. Na primeira etapa, 18 pacientes soropositivos se submeteram aos testes com a vacina no Recife durante três anos. Após o tratamento, o vírus sequer foi detectado em oito deles, por quase 24 meses. Os resultados foram publicados, em dezembro de 2004, na revista *Nature Medicine*. À época, o documento foi assinado por Jean Marie Andrieu, Luiz Cláudio Arraes, Wei Lu e Wylla Tatiana Ferreira. Agora, serão 40 pacientes que receberão o tratamento com a dosagem mais concentrada.

Se ela realmente surtir efeito e for produzida em escala comercial - o que só poderá ser dito em dez anos -, os soropositivos poderão tomar somente a vacina, em vez de vários remédios.

A vacina é obtida a partir do sangue e do vírus retirados das próprias pessoas infectadas pelo HIV e subme-

tidas ao tratamento. Dessa porção, os pesquisadores isolam o vírus, fazendo sua desativação e junção com as células responsáveis pela defesa do organismo, chamadas células dendríticas. Por ser terapêutica, a vacina não tem caráter preventivo e é testada em pacientes soropositivos que ainda não se submeteram às drogas do coquetel anti-AIDS. Se ela realmente surtir efeito e for produzida em escala comercial - o que só poderá ser dito em dez anos -, os soropositivos poderão tomar somente a vacina, em vez de vários remédios.

A segunda fase da pesquisa terá o apoio da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A nova etapa também contará com projetos parceiros com a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), aprovados pela seleção do MS com base na primeira fase da pesquisa da vacina terapêutica. São eles: Estudo sobre imunômica funcional de células dendríticas derivadas de monócitos pulsadas com vírus autólogo ou antígenos de HIV, coordenado por Alberto José da Silva Duarte; e Indução de imunidade de mucosa pela vacina de DNA quimérica LAMP/p55-gag do HIV associada à oligodeoxinucleotídeos CpG em neonatos murinos: influência das células dendríticas na ativação de células T CD4+ e TDCD8+, de Maria Notomi Sato. ■

PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL COMPROVA PRESENÇA DO SUBTIPO C DO VÍRUS DA AIDS EM SANTA CATARINA

6/7/2007

Um estudo recente desenvolvido na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) foi aceito para publicação em um conceituado jornal da área de virologia – o *Journal of Medical Virology* – e confirma cientificamente o panorama de prevalência do subtipo C do vírus HIV em Santa Catarina. O estudo foi realizado pelo Laboratório de Imunologia Aplicada, ligado ao Departamento de Microbiologia e Parasitologia do Centro de Ciências Biológicas da UFSC. O mesmo laboratório participa de pesquisas para desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS e este ano submeteu ao Ministério da Saúde projeto para estudar a resistência de subtipos do vírus HIV aos coquetéis de medicamentos.

Uma das principais características do vírus HIV é sua diversidade genética, sendo classificado em tipos, grupos, subtipos e formas virais recombinantes. Assim como acontece na América Latina, Europa Ocidental e Estados Unidos, no Brasil existe um predomínio do subtipo B. Em

São Paulo, por exemplo, 90% dos indivíduos soropositivos apresentam esse vírus.

Na região Sul, no entanto, há indicações de que prevalece o vírus do subtipo C – mas essa premissa é baseada em estudos feitos principalmente com amostras coletadas no Rio Grande do Sul. Levantamentos específicos para o Paraná e Santa Catarina são raros até o momento.

A pesquisa da UFSC aceita para publicação no *Journal of Medical Virology* comprova que o subtipo C está presente no Estado. O estudo foi realizado a partir de 100 amostras de sangue coletadas em pacientes atendidos no Hospital Regional de São José, que recebe pacientes de todo o Estado. Entre as amostras analisadas, 48% apresentaram esse subtipo, 23% foram classificadas como subtipo B e o restante das amostras são formas recombinantes, ou seja, um misto entre os subtipos B e C. Trata-se da primeira descrição científica do subtipo de vírus HIV circulante em

Santa Catarina. Nos estudos foram utilizadas técnicas de biologia molecular e seqüenciamento genético do vírus.

Segundo o professor Aguiinaldo Roberto Pinto, esse tipo de conhecimento é também importante para proteção contra a AIDS, pois a grande diversidade entre os subtipos tem representado um desafio para o desenvolvimento de vacinas.

De acordo com o professor Aguiinaldo Roberto Pinto, um dos coordenadores dos trabalhos relacionados à AIDS na UFSC, estudos do gênero são estratégicos para conhecimento da doença. Há especulações entre os estudiosos de que a diversidade do vírus pode estar associada a maior ou menor capacidade de transmissão da doença. O subtipo C seria uma linhagem mais facilmente transmissível.

vel – quantidades menores de vírus já possibilitariam sua transmissão. “São indicações sobre a epidemiologia da doença que fazem com que alguns pesquisadores acreditem que a AIDS está mudando no Brasil e pode ser que o vírus do subtipo B seja substituído pelo C”, comenta o professor.

Segundo ele, esse tipo de conhecimento é também importante para proteção contra a AIDS, pois a grande diversidade entre os subtipos tem representado um desafio para o desenvolvimento de vacinas. A expectativa entre os pesquisadores é de que no futuro estes estudos possam colaborar com o desenvolvimento de vacinas específicas para os diferentes subtipos do vírus. Há também possibilidades de que estas informações possam colaborar com tratamentos específicos, permitindo a escolha de diferentes coquetéis com base no tipo de vírus que atinge o paciente.

Resistência a medicamentos

O grupo que integra o Laboratório de Imunologia Aplicada da UFSC quer ampliar as pesquisas e submeteu este ano um novo projeto ao Programa Nacional de DST/AIDS, do Ministério da Saúde. A idéia é dar continuidade aos estudos sobre o subtipo de vírus HIV prevalente em Santa Catarina, estendendo a pesquisa também para o Paraná. Se for aprovado, o financiamento vai ainda permitir que a UFSC estude a resistência de diferentes subtipos do vírus HIV aos medicamentos.

A equipe da UFSC alerta no projeto que Santa Catarina é um dos estados brasileiros que apresenta uma das mais elevadas taxas de incidência de AIDS, mas nenhum estudo foi realizado até o momento para detectar a presença de mutações que tornam o vírus resistente aos anti-retrovirais. Com esse projeto o grupo espera obter informações que respondam a duas perguntas: “Quais os subtipos de HIV que estão circulando nos Estados do Paraná e Santa Catarina” e “Quais as principais mutações que conferem resistência primária a anti-retrovirais e estão presentes no HIV circulante nos Estados do Paraná e Santa Catarina”.

Se aprovado, o novo projeto vai permitir a cooperação científica entre UFSC, Universidade Estadual de Londrina, Universidade Estadual de Maringá e Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo.

A proposta prevê o envolvimento de 200 pacientes que ainda não começaram a receber medicações e que são atendidos em três cidades: São José (SC), Maringá (PR) e Londrina (PR). Unidades de saúde nestes municípios já foram contatadas e concordaram em participar do estudo.

O novo projeto envolve uma série de instituições, sendo coordenado pela UFSC. Se aprovado, vai permitir a cooperação científica entre UFSC, Universidade Estadual

de Londrina, Universidade Estadual de Maringá e Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo. Vai também promover a integração entre as universidades e os serviços clínicos que atendem indivíduos soropositivos. Os dados serão utilizados em trabalhos acadêmicos e permitirão a formação de recursos humanos capacitados na área de epidemiologia molecular do HIV.

Diversidade

- O HIV sofreu algumas modificações genéticas, desde que, provavelmente, passou do macaco para o homem, formando diferentes subtipos de vírus.
- O HIV-1 é o causador da epidemia mundial de AIDS e pode ser dividido em três grupos: M, O e N.
- O grupo M é responsável por 99% dos casos de AIDS no mundo e pode ser subdividido em distintos subtipos (A, B, C etc.).
- No Brasil, existe um predomínio do subtipo B, semelhante ao que acontece em toda a América Latina, Europa Ocidental e Estados Unidos. – A região Sul do país, porém, apresenta incidência crescente de HIV-1 do subtipo C, variante presente em 83% dos indivíduos infectados na China, Índia e África sub-saariana. ■

Fonte: UFSC

Dica para entrevista:
professor Aguinaldo Roberto Pinto
Tel. (0XX48) 3721.5206;
e-mail: pintoar@ccb.ufsc.br

PREVENÇÃO BIOMÉDICA PARA O HIV E A CIÊNCIA SOCIAL

John Imrie, Jonathan Elford, Susan Kippax, Graham Hart, j.imrie@unsw.edu.au
Traduzido e adaptado de *The Lancet*, v. 370, 7 de julho de 2007.

A euforia sobre intervenções biomédicas para a prevenção do HIV (ver boxe) que explodiu na Conferência Internacional de AIDS de 2006 está prestes a recomeçar. A Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS) sobre Patogênese, Tratamento e Prevenção na Austrália (2007) tem uma Seção (*Track* em inglês) inteira dedicada à prevenção biomédica. A Conferência será fundamental durante um ano que é importante para os cientistas da prevenção.

Durante os últimos doze meses, dois ensaios sobre circuncisão masculina foram suspensos porque resultados de análises intermediárias foram tão positivos que foi considerado antiético continuá-los. Por outro lado, dois ensaios de um microbicida foram suspensos precocemente porque houve a sugestão de dano em um deles. Os participantes da Conferência da IAS 2007 com certeza ouvirão mais sobre diafragmas, preservativos femininos, microbicidas, tratamento supressivo de DSTs concomitantes e profilaxias pré e pós-exposição com anti-retrovirais, cada uma delas com graus variáveis de eficácia. Estes desenvolvimentos são certamente estimulantes e bem-vindos, porque por muitos anos a prevenção primária do HIV teve lugar secundário, enquanto o acesso a tratamento teve lugar de destaque. Ensaios com sucesso trarão mais apelos para soluções de alta tecnologia. As agências internacionais e

os doadores oferecerão dinheiro extra para ensaios de novas intervenções e para a implementação e aumento de acesso de outras. Mas há que considerar cuidadosamente o que pode acontecer depois.

1. Diafragmas (e outros dispositivos intra-uterinos).
2. Profilaxia pré-exposição com anti-retrovirais.
3. Profilaxia pós-exposição com anti-retrovirais.
4. Supressão de DSTs concomitantes.
5. Microbicidas vaginais e retais.
6. Vacinação contra infecções virais como hepatites A e B, HPV, herpes simples.
7. Preservativos femininos ou masculinos.
8. Terapia com anti-retrovirais para todas as pessoas com HIV imediatamente após o diagnóstico.
9. Circuncisão masculina.
10. Vacinas contra o HIV (improvável no futuro próximo).

É importante lembrar que eficácia não é a mesma coisa que eficiência. Todos os ensaios de intervenções para prevenção biomédica para o HIV têm como desfechos a redução da transmissão ou marcadores biológicos. Eles visam mostrar eficácia (melhora da saúde em condições ideais, em mãos de especialistas) mais do que efetividade (impacto sobre a saúde,

em condições do mundo real, para populações inteiras). Mas a demonstração de eficácia pode ser problemática. Eventos inesperados, como os voluntários que não usam os produtos conforme indicado e os participantes no grupo de controle que adotam outras estratégias de prevenção, têm minado ensaios recentes.

A efetividade da prevenção biomédica é algo do qual sabemos pouco ainda. Até o momento, não foi desenvolvida intervenção alguma cujos impactos na saúde de populações inteiras possam ser estimados. Mesmo grandes ensaios só coletam dados limitados sobre a aceitabilidade cultural ou social e a percepção e procura da intervenção para além do contexto do ensaio. Em muitos contextos, sabemos escassamente o que é necessário para o aumento do acesso ou o suporte que existe, ou quais conseqüências comportamentais podem acompanhar as intervenções. Quase não existem campanhas educativas que expliquem a intervenção. A divulgação de conceitos como “parcialmente efetivo” ou “a proteção derivada da combinação das intervenções com preservativos” precisa do trabalho de cientistas sociais que trabalhem com as comunidades para auxiliar a captar a natureza do risco e da proteção. Antes do aumento do acesso, necessitamos de pesquisa social e comportamental de alta qualidade que prepare o terreno, saliente as armadilhas potenciais e as-

sinale as conseqüências inesperadas. Precisamos também de coragem para aprender com a experiência.

As conseqüências do uso de anti-retrovirais como intervenção de prevenção na população dos homens que têm sexo com homens (HSH) ilustram o porquê da necessidade de que a pesquisa social e comportamental preceda o aumento do acesso. Teoricamente, o uso amplo de anti-retrovirais poderia reduzir a carga viral geral na população infectada pelo HIV, limitando assim a transmissão, com ou sem mudança de comportamento. Porém, dados de vigilância epidemiológica internacional mostram somente exemplos isolados de estabilização da incidência do HIV entre HSH, em que a terapia com anti-retrovirais está amplamente disponível. Uma conclusão de uma revisão sistemática da pesquisa em HSH entre 1996 e 2003 foi que a probabilidade de informar sexo des-

protegido era mais alta entre os que pensavam que a terapia com anti-retrovirais reduzia a transmissão pelo HIV ou tinham menor preocupação sobre o HIV, em vista da disponibilidade dos anti-retrovirais. A mensagem é simples: devemos levar a sério as conseqüências potencialmente inesperadas e a desinibição no contexto das intervenções de prevenção.

As intervenções de prevenção biomédica constituem uma grande promessa, mas não são uma panacéia.

As intervenções de prevenção biomédica constituem uma grande promessa, mas não são uma panacéia. Intervenções eficazes devem ser acolhidas, incorporadas a nosso repertório e seu acesso deve aumentar rapidamente. Mas, com aqueles que podem se beneficiar destas intervenções, temos o dever de realizar tudo

o que for possível para maximizar o benefício no nível da população. Deveríamos começar por responder a perguntas sobre a aceitabilidade individual *versus* a social e cultural, aumentar a factibilidade e a disponibilidade e estabelecer mecanismos de acompanhamento comportamental para avaliar o impacto, as mudanças ao longo do tempo e os resultados esperados e inesperados. Estes são assuntos de todos os dias para os cientistas sociais e comportamentais. Como melhorar as relações entre o trabalho dos que realizam ensaios e os cientistas sociais, como empreender a pesquisa social necessária para apoiar qualquer aumento do acesso enquanto os ensaios estão em curso, e como liberar os recursos financeiros e as capacidades para realizar isto tudo são questões que os participantes da Conferência da IAS podem querer analisar na viagem de volta da Austrália para seus lares. ■

PRESERVATIVO FEMININO É MENOS EFICAZ QUE O MASCULINO, DIZ REVISTA AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY

 O preservativo, também conhecido como “camisinha”, é classificado como um método contraceptivo de barreira, uma vez que impede o contato do sêmen com o aparelho reprodutor feminino. Além do seu papel contra o surgimento de gravidez indesejada, o preservativo possui importância destacada na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, tais como a AIDS.

O preservativo está atualmente disponível para uso masculino e feminino, sendo este último lançado mais

recentemente. Com o objetivo de testar a eficácia de cada um dos preservativos, um grupo de cientistas publicou estudo na revista *American Journal of Epidemiology*. A pesquisa constou na aplicação de um questionário a um grupo de usuários do método, bem como na avaliação da presença de sêmen no órgão reprodutivo feminino, após uma relação sexual protegida.

Os resultados apresentados demonstraram que 9% dos usuários de preservativo masculino reclamaram de problemas mecânicos, fato que motivou queixas de 34% das usuárias

da “camisinha” feminina. A avaliação da presença de sêmen no trato reprodutivo feminino, após o coito, foi positiva em 3,5% das relações com uso de preservativo masculino, e em 4,5% das relações protegidas por preservativo feminino.

Com isso, os autores concluíram que o uso de preservativo feminino está associado com maior risco de problemas mecânicos e de falha do método contraceptivo. ■

Fonte: *American Journal of Epidemiology* 2007 / UOL Ciência e Saúde, 6/7/2007.

A CIRCUNCISÃO MASCULINA NÃO AFETA O RISCO DAS MULHERES

Michael Carter, 24 de agosto de 2007.

A circuncisão masculina (CM) tem “pouca influência” sobre o risco de uma mulher para o HIV, segundo um estudo realizado em Uganda e Zimbábue e publicado no número de agosto da revista *AIDS*. Porém, o estudo mostrou que as mulheres com alto nível de risco sexual tiveram uma pequena redução na probabilidade de contrair o HIV se seus parceiros fossem circuncidados, e os pesquisadores sugerem que este achado deve ser avaliado em estudos futuros.

Três ensaios randomizados e controlados (ver *Boletim 17*) mostraram que homens circuncidados podem ter um risco significativamente menor para a infecção pelo HIV do que homens não circuncidados. Porém, não está claro se a circuncisão masculina tem efeito protetor contra a infecção pelo HIV em mulheres. Os estudos que examinaram esta questão deram resultados conflitantes até agora.

É biologicamente plausível que as mulheres de homens circuncidados tenham um risco menor para a infecção pelo HIV. Os homens não circuncidados podem ter mais chance de transmitir o HIV, porque o prepúcio, além de conter células capazes de replicar o HIV, fornece um

ambiente em que os microorganismos podem crescer. Alguns estudos mostraram também que os homens não circuncidados têm mais chance de desenvolver úlceras genitais, o que pode facilitar a transmissão do HIV.

É biologicamente plausível que as mulheres de homens circuncidados tenham um risco menor para a infecção pelo HIV.

Neste estudo, foi avaliado o efeito da CM no risco das mulheres para o HIV mediante a análise do Estudo para Contracepção Hormonal e Risco de Aquisição do HIV (HC-HIV).

Nas análises dos pesquisadores, foram incluídos dados de 4.417 mulheres sexualmente ativas entre 18 e 35 anos em Uganda e Zimbábue. A população do estudo tinha 2.231 mulheres do Zimbábue (50% da população) e 1.793 de Uganda avaliadas como de baixo risco para o HIV (41%).

Além disso, foram analisadas 393 mulheres de Uganda com alto risco para HIV, incluindo pacientes de clínicas de ETS, trabalhadoras sexuais, e esposas de militares.

No início foi perguntado às mulheres se seu parceiro era circuncidado ou não. Também foram solicitadas para fornecer detalhes do *status* a respeito da circuncisão de quaisquer novos parceiros sexuais.

No recrutamento, também foram obtidas entrevistas estruturadas sobre detalhes dos comportamentos reprodutivo, contraceptivo e sexual. As visitas de acompanhamento tinham lugar a cada doze semanas e incluíram exames físicos e coleta de tecidos. Todas as mulheres eram HIV negativas no recrutamento.

Quase três quartos das mulheres (3.249, 74%), no início, informaram que seu parceiro não era circuncidado. Um total de 989 (22%) disse que seu parceiro era circuncidado, e 166 (4%) informaram que elas desconheciam se o parceiro era circuncidado ou não.

A circuncisão era mais comum entre os parceiros das mulheres de Uganda (36%) do que entre os parceiros das mulheres do Zimbábue (9%). Mas as mulheres do Zimbábue eram 98% das que afirmaram desconhecer se o parceiro era circuncidado.

As mulheres com parceiro circuncidado tinham antecedentes de maior risco sexual, apresentando uma mé-

dia de idade de iniciação sexual mais precoce (17 anos *versus* 18 anos, $p < 0,001$), maior média de parceiros sexuais na vida (cinco *versus* três, $p < 0,001$), e maior média de noites nas quais seu parceiro não esteve na casa no último mês (nove *versus* seis, $p < 0,001$).

A mediana de acompanhamento foi de 23 meses.

De modo consistente com os achados de início do estudo, as mulheres de parceiros circuncidados tinham maior nível de risco sexual durante o acompanhamento, apresentando mais chances de referir uma DST do que as mulheres de parceiros não circuncidados (6% *versus* 4%, $p < 0,001$), de apresentar sintomas de DST (26% *versus* 20%, $p < 0,001$), e de ter um parceiro sexual de risco (um homem com sintomas de DST, ou com HIV; 23% *versus* 14%, $p < 0,001$). As mulheres de parceiros circuncidados também tiveram uma média menor de atos sexuais protegidos (8,6 *versus* 8,3 por mês, $p < 0,001$).

Um total de 210 mulheres se infectou durante o acompanhamento (34 mulheres de parceiros circuncidados e 167 mulheres de parceiros não circuncidados, e nove mulheres que desconheciam se os parceiros eram circuncidados ou não). Assim foi obtida uma incidência para HIV sem ajustes de 2,03 por 100 pessoas/ano para mulheres de parceiros circuncidados, de 2,96 por 100 pessoas/ano para mulheres de parceiros não circuncidados, e de 3,51 por 100 pes-

soas/ano para mulheres de parceiros que desconheciam se o parceiro era circuncidado.

Os pesquisadores realizaram depois várias análises estatísticas. No primeiro modelo sem ajustes, observaram que o risco de infecção para o HIV foi reduzido para mulheres de parceiros circuncidados comparadas com mulheres de parceiros não circuncidados (RR, 0,69; IC 95%, 0,48 – 0,99). A diferença esteve no bordo da significação estatística ($p = 0,06$).

Mas o efeito protetor de ter parceiros circuncidados se enfraqueceu quando os pesquisadores ajustaram o modelo para incluir idade, idade de iniciação sexual, uso de anticoncepcionais, *status* de emprego do marido, nível de educação e número de parceiros sexuais nos três meses anteriores (RR, 0,78; 95% IC, 0,53 – 1,14, valor do p não indicado). Ao acrescentarem outros ajustes, levando em conta os subgrupos populacionais, o efeito protetor da circuncisão desapareceu por inteiro (RR, 1,03, 95% CI, 0,69 – 1,53).

No primeiro modelo sem ajustes, os pesquisadores observaram que o risco de infecção para o HIV foi reduzido para mulheres de parceiros circuncidados comparadas com mulheres de parceiros não circuncidados.

Em análises posteriores, foi levado em conta o grupo de risco para HIV das mulheres. Os investigadores acharam que as mulheres de baixo risco de Uganda e Zimbábue tiveram um risco similar para a infecção pelo HIV, independentemente do estado de circuncisão do parceiro. Porém, as mulheres em alto risco de Uganda apresentaram um efeito protetor não significativo de ter parceiros circuncidados (RR 0,16; IC 95%, 0,02 – 1,25).

“Após os ajustes, não observamos um efeito protetor significativo da CM ao todo; ...para um pequeno grupo referido em contextos de alto risco, encontramos uma sugestão de menor risco para o HIV em mulheres de parceiros circuncidados”, escrevem os pesquisadores, acrescentando que este achado para este subgrupo de alto risco “está baseado em poucas infecções pelo HIV (19 no total, e somente duas em mulheres de parceiros circuncidados) e, portanto, a sugestão de que a circuncisão masculina pode ser protetora para estas mulheres em alto risco deve ser interpretada com muita cautela”. Porém, eles concluem que este achado “necessita de mais pesquisas”. ■

Referência

Turner, A. N. et al. Men's circumcision status and women's risk of HIV acquisition in Zimbabwe and Uganda. *AIDS* 21: 1779-1789, 2007.

CARTA DO PRESIDENTE DA AVAC

*Traduzido e adaptado da Versão integral em www.avac.org.br
(Agosto de 2007)*

Fundada em 1995, a Coalizão de Ativistas de Vacinas para AIDS (AVAC, EUA) é uma organização sem fins lucrativos, de base comunitária que usa a educação, análise política, atividades de lobby e a mobilização comunitária para acelerar o desenvolvimento ético e o acesso global para vacinas de AIDS e outras opções de prevenção para o HIV. Este artigo foi escrito em agosto de 2007, antes da suspensão das vacinações do ensaio STEP.

Aqui na AVAC, não lembramos de um período de pesquisa em prevenção do HIV que se compare com os últimos doze meses.

As notícias – tanto boas como ruins – têm chegado sem interrupção. Em dezembro de 2006, confirmamos que a circuncisão pode diminuir o risco de infecção pelo HIV através do sexo vaginal. Tão somente um mês depois, ouvimos que ensaios do candidato a microbicida de sulfato de celulosa seriam suspensos porque ocorreram mais infecções no braço ativo do que no braço de placebo. No mesmo mês, um ensaio de teste de conceito para uma candidata a vacina de AIDS foi iniciado na África do Sul. E em julho aprendemos que um grande estudo de eficácia do diafragma não achou evidências de que esta barreira particular para o colo do útero reduziu o risco de infecção pelo HIV em mulheres.

Acompanhar estes resultados e entender suas implicações pode parecer uma tarefa árdua. Mas os dados mais críticos, divulgados em junho de 2007, vieram do Grupo de Trabalho Global para Prevenção do HIV, que informou taxas absolutamente pequenas de acesso a estratégias de prevenção já confirmadas e forneceu novos dados de modelagem sobre como o verdadeiro acesso universal para a prevenção poderia mudar a epidemia.

E assim, após passar pelas manchetes, *releases* da imprensa e conferências telefônicas, é isto que vemos:

- O campo da pesquisa em prevenção para o HIV está a muitos anos de providenciar uma vacina ou microbicida, mesmo que sejam parcialmente eficazes.
- A resposta à circuncisão masculina – que fornece proteção parcial – nos lembra que as notícias sobre este produto virão junto com preocupações, perguntas e ambivalência.
- As estratégias de prevenção comprovadas na atualidade não estão atingindo as pessoas que precisam delas. Cálculos globais sobre novas infecções comparadas com acesso a tratamento mostram que, a cada ano, para cada pessoa que inicia o tratamento com anti-retrovirais seis pessoas se infectam pelo HIV. Estas taxas colocam uma alta tensão sobre a frágil infra-estrutura disponível para assistência e tratamento para o HIV.

É um estado de coisas problemático e desafiante, que exige dos ativistas da prevenção para o HIV a revisão de

suas mensagens, de sua missão e de seus objetivos pelos próximos cinco a dez anos.

A AVAC tem trabalhado sobre isto. Há uma década, havia um senso de urgência para determinar se seria possível produzir uma vacina que prevenisse completamente a infecção pelo HIV. Dez anos de investigação científica e ensaios clínicos têm nos demonstrado o quanto esta empreitada é difícil.

Uma vacina acessível e globalmente aplicável que fornecesse a imunidade esterilizante poderia ter um profundo impacto na epidemia. Este é o ponto favorável das vacinas ao longo da história: elas comprovaram um potencial de alterar dramaticamente, e até erradicar, a presença de patógenos persistentes e devastadores, mesmo aqueles que flagelam os mais pobres.

Hoje sabemos com desafortunada certeza que será muito difícil – e talvez até impossível – criar esta vacina. Porém, as vacinas que estão em ensaio clínico na atualidade, que quase com certeza não serão 100% eficazes, podem ainda constituir ferramentas importantes.

Com um claro sentido de que novas estratégias biomédicas podem emergir nos próximos 10 a 15 anos, nosso senso de urgência também se desloca. A questão não é mais tão simples quanto: podemos produzir uma vacina para a AIDS? Com base no conhecimento que temos hoje, a pergunta é:

O que precisa acontecer para mobilizar e energizar as atividades de prevenção para o HIV, de modo que o conjunto completo de ferramentas

hoje disponíveis seja fornecido e utilizado por todos aqueles que delas necessitam – enquanto sustentamos o compromisso e o investimento em vacinas e outras opções de prevenção para o futuro?

A resposta é: muito mais do que está acontecendo atualmente. Não existe um movimento com energia, multifacetado para a prevenção nos níveis comunitário, nacional, regional e global. Há divisões desnecessárias entre os ativistas para as formas de prevenção comprovadas e para os que advogam novas estratégias. Aqueles de nós que advogam pela pesquisa em prevenção nos concentramos em intervenções específicas – particularmente vacinas e microbicidas –, sem investir energia suficiente na discussão das implicações de outras áreas de pesquisa como profilaxia pré-exposição, tratamento para o HSV-2 (vírus do herpes simples tipo 2) ou circuncisão masculina.

Se por um lado isto constitui um estado de emergência, por outro carrega dentro de si um leque de possibilidades. Tomando por base o trabalho forte de tantos grupos, podemos começar a cuidar destes temas, construir um movimento e quebrar falsas dicotomias que solapam nossa força e efetividade para ganhar vitórias na prevenção do HIV.

Recebemos da Fundação Bill e Melinda Gates uma grande doação que nos ajudará a ter um papel no trabalho de transformação que enfrentamos.

É um trabalho duro, mas vai além do necessário: ele é imperativo.

Acompanhando a mudança do campo neste ano, também a AVAC mudou. Recebemos da Fundação Bill e Melinda Gates uma grande

doação que nos ajudará a ter um papel no trabalho de transformação que enfrentamos. Isto inclui:

- Campanhas coordenadas para gerar vontade política de mudança substancial nas abordagens e financiamento das formas de prevenção comprovadas.
- Recalibrar as expectativas de estratégias experimentais. Em nossas comunicações precisamos expressar de forma honesta, transparente e sem disfarces a realidade sobre o longo caminho para uma vacina ou microbicida parcialmente eficazes. Qualquer outra coisa pode diminuir a credibilidade do campo num tempo em que ele precisa de compromissos sustentáveis.
- Desenvolvimento de redes energizadas e interconectadas de ativistas globais, regionais e comunitários que tragam paixão, estratégia e clareza para uma agenda de prevenção do HIV com o mesmo escopo e ambição que a agenda de acesso a tratamento.

Os novos recursos são um desafio para que a AVAC expanda suas metas sem perder os princípios de nossa missão. Publicamos um *Informe* que representa nosso pensamento atual sobre muitos pontos-chave que afetam a pesquisa de vacinas para HIV/AIDS. E, ao mesmo tempo que avançamos, permaneceremos comprometidos com o ativismo para uma vacina de AIDS eficaz. Também continuamos comprometidos com a educação, ativismo, provocação e crítica aos tomadores de decisão que influem no curso deste trabalho.

Ao mesmo tempo, aspiramos a realizar **mais**.

- **Mais** para gerar uma agenda compartilhada para ter acesso às formas comprovadas de prevenção que existem hoje – e procurar o que pode auxiliar amanhã.

- **Mais** para conscientizar e, quando justificado, exigir novas estratégias de prevenção que possam emergir nos próximos anos.
- **Mais** para inflamar, na liderança política, o planejamento e a ambição sobre a programação da prevenção e pesquisa nos lugares onde a epidemia é mais devastadora.

Estes são objetivos ambiciosos, e sabemos que não podemos alcançá-los agindo de forma isolada. O trabalho duro e importante que muitos grupos estão realizando nesta arena deve continuar e ser fortalecido. Nossos esforços de expansão só terão sucesso por meio da colaboração com muitas organizações parceiras. Procuraremos fortalecer e sustentar estas relações. Nenhum interessado no campo pode esperar alcançar o nível necessário de mudança de forma isolada.

A verdade é que, se a cura de AIDS fosse um copo de água potável, hoje o mundo ainda teria problemas de deter a epidemia.

A altura de nossos objetivos não pode ser inferior, se pretendemos ter algum efeito sobre a prevenção do HIV agora ou no futuro. O mundo exige isto de nós todos.

Este vírus se desenvolve em lugares onde as necessidades mais básicas de subsistência – água potável, abrigo, comida – estão em vergonhosa falta. Ele se expande em lugares onde direitos humanos básicos – dignidade, saúde, proteção legal – são igualmente escassos.

Tentar mudar estas realidades é tentar mudar o mundo. A altura de nossos objetivos não pode ser inferior, se pretendemos ter algum efeito sobre a prevenção do HIV agora ou no futuro. O mundo exige isto de nós todos. ■

Mitchell Warren, Diretor Executivo

CONFERÊNCIA AIDS VACCINE 2007: INFORME DE UM ATIVISTA, SELETIVO E COM OPINIÕES

Traduzido e adaptado da Versão integral:

http://avac.org/pdf/reports/2007_Report/section_2.pdf

A Conferência de Vacinas deste ano não teve muita atenção dos meios de comunicação. Alguns jornais de Seattle, EUA, onde a Conferência ocorreu entre 20 e 23 de agosto, publicaram artigos com dizeres familiares: uma vacina para AIDS é, potencialmente, uma ferramenta crítica para acabar com a epidemia; os primeiros dados sobre ensaios de teste de conceito fornecerão percepções importantes para o campo de vacinas; os desafios científicos atuais indicam que estamos muito distantes de uma candidata que vise a imunidade esterilizante.

Notadamente, alguns destes temas bem conhecidos foram apresentados em novas manchetes. Um artigo do jornal *Seattle Times* tinha uma manchete que sugeria que o foco da vacina de AIDS tinha passado para a “suspensão da transmissão”. Isto se refere à esperança de que uma vacina que diminua a carga viral possa reduzir a possibilidade de que alguém que foi imunizado e depois se tornou HIV positivo transmitisse o vírus a seu parceiro ou parceira. Mas será que os objetivos do campo realmente passaram para a redução da infectividade? Não ainda. (Este foi um dos tópicos da agenda de uma reunião sobre desfechos em ensaios de vacinas da qual a AVAC (Coalizão de Ativistas de Vacinas para AIDS) participou em Paris no mês de agosto.) É essencial que acompanhe-

mos e trabalhemos em conjunto para influenciar os modos em que os meios de comunicação divulgam, embrulham e inevitavelmente simplificam mensagens complexas sobre o que podemos esperar ou não das gerações atuais de vacinas de AIDS.

Saindo das manchetes e voltando à Conferência, a AVAC, junto com aproximadamente mil participantes, assistiu a sessões que continham muito mais detalhes do que a cobertura da imprensa. Os temas que ouvimos foram bem familiares. As sessões mais importantes incluíram informes sobre trabalhos com anticorpos, variações de candidatas a vacina baseadas em vetores virais sem muitas novidades. Isto não é surpreendente – é a realidade do lento e constante trabalho sobre fragmentos dos principais desafios científicos que o campo se comprometeu a realizar nestes últimos anos.

Neste informe, realizamos um *tour* através de algumas das áreas mais importantes discutidas no encontro e depois abordamos duas apresentações que versaram sobre desafios que nós todos do campo de vacinas de AIDS deveremos enfrentar nos próximos meses.

Estratégias para vacina

As sessões orais para *abstracts* forneceram dados sobre conceitos e desenhos de vacina e sobre ensaios clínicos. Também houve atualizações

sobre o trabalho em curso, incluindo ensaios clínicos em seres humanos e esforços de ciência básica.

As apresentações sobre projetos relacionados a anticorpos descreveram como várias equipes tentam dar maior precisão aos desenhos da estrutura das proteínas do HIV (*) e aos anticorpos neutralizadores que se ligam a elas. Outros descreveram trabalhos com vírus HIV isolados pouco tempo depois da infecção. Nos dois casos a intenção é gerar figuras sobre o vírus quando ele é vulnerável à neutralização, de modo a poder desenvolver antígenos que induzam a produção de anticorpos para futuras vacinas. Mas, como sempre, não há novos antígenos para ensaios clínicos – um lembrete do longo e incerto caminho que enfrentaremos.

E agora sobre o que está em andamento em ensaios para humanos: aqui também a maior parte das apresentações da Conferência cobriram áreas familiares. Diversas explicações forneceram dados de segurança e imunogenicidade de estudos de Fase I de candidatas novas. Todas elas eram variações de vetores virais isolados ou em combinação com vacinas de DNA. Os vetores incluíram o MVA entre outros. Informes sobre estudos em animais trataram do uso do vetor vivo atenuado do sarampo e do BCG (Bacilo Calmette Guerin), para a tuberculose.

Diversas explicações da Conferência forneceram dados de segurança e imunogenicidade de estudos de Fase I de candidatas novas.

Algumas apresentações examinaram diferentes modos de medir a imunogenicidade. Várias medidas da amplitude, especificidade e funcionalidade das respostas imunitárias estão cada vez mais em uso para definir melhor o que significa uma vacina ser “imunogênica”. Como em encontros prévios, a ênfase esteve na mensuração da “polifuncionalidade” das células T, induzida pelas vacinas. Muitos testes da funcionalidade das células T, tradicionalmente, examinam a secreção de uma substância denominada interferon gamma, usando-a como indicador da atividade celular.

A polifuncionalidade se refere à habilidade da célula T de realizar várias funções-chave, incluindo a secreção de outras substâncias, além do interferon gamma. Apesar de podermos argumentar sobre o que e como medir, provavelmente só saberemos qual é o exame mais útil quando tivermos uma vacina eficaz. Se houver um achado de eficácia, o campo poderá vincular tipos específicos de respostas imunitárias com alguma forma de benefício relacionado com a vacina, identificando assim um indicador de proteção.

Entre os tópicos familiares, houve alguns novos pontos de interesse. Entre eles, informes a respeito de estudos em primatas não humanos sobre uma estratégia de vacinação chamada eletroporação, que usa níveis controlados de corrente elétrica na administração da vacina. Os estudos sugerem que este método leva a respostas imunitárias aumentadas, comparadas com a injeção tradicional da mesma vacina.

Houve também apresentações sobre vacinas terapêuticas. Vários pôsteres trouxeram dados atuais do primeiro ensaio pediátrico, iniciado em outubro de 2006. O ensaio visa avaliar a segurança e a imunogenicidade de uma candidata a vacina AL-VAC-vcp1521 em crianças. O próximo passo poderia ser o de avaliar se uma vacina neonatal reduz o risco que os bebês se infectem pelo HIV através de amamentação.

A linha de fundo desde a perspectiva de um ativista

– A linha do tempo até uma vacina indutora de anticorpos é longa e incerta – e isto deve ser comunicado honestamente. E, como a AVAC argumenta no Informe AVAC deste ano, é necessário realizar abordagens realmente novas: selecionar a testagem de produtos potencialmente similares, chamados de “eu também” (como, por exemplo, outro DNA-MVA), foco em vetores vivos replicantes e acompanhamento de estratégias inovadoras de entrada e adjuvantes que possam melhorar as candidatas atuais. Parte disto está ocorrendo – mas é preciso realizar mais.

Ensaio clínico

A capacidade para ensaios clínicos, condução, engajamento comunitário e outros pontos foram abordados em uma série de sessões de *abstracts* e plenárias na Conferência de Vacina para AIDS do ano passado. No encontro deste ano, o programa oficial encerrou estes tópicos em sessões de discussão de pôsteres, com um único Simpósio para cobrir uma ampla variedade de tópicos.

Os encontros futuros deveriam considerar a possibilidade de dedicar tempo de sessões para uma discussão mais extensa de tópicos com taxas de gravidez e uso de contraceptivos entre as mulheres voluntárias de

ensaio (*abstract P06-31* e *abstract P07-12*). A soropositividade induzida pela vacina também foi abordada, tangencialmente, num pôster interessante (**P06-04**) sobre o uso de *kits* para teste nos centros de saúde da Tailândia, em áreas em que o ensaio primário-mais-reforço estava acontecendo.

Os assuntos relacionados com as ciências sociais e de comportamento, o envolvimento comunitário e a condução geral de ensaios clínicos foram discutidos em sessões satélite: “Conectando os pontos em P&D de vacinas de AIDS”, patrocinado por AVAC, HVTN e NIAID, e “Expandindo a capacidade e promovendo a colaboração em rede para acelerar o desenvolvimento de vacinas para o HIV em países em desenvolvimento”, organizado pelo Programa Africano de Vacina da AIDS.

Entre os assuntos relacionados com as ciências sociais e de comportamento, o envolvimento comunitário e a condução geral de ensaios clínicos foram discutidos em sessões satélite.

Uma sessão patrocinada pela IAVI, realizada antes da cerimônia de abertura, discutiu os fundamentos do estabelecimento de padrões locais de referência para laboratórios (padrões “normais” de variação para diversas análises químicas de sangue), antes de iniciar os esforços de seleção e recrutamento. Aqui, o ponto é que, quando os padrões de referência dos EUA ou da Europa são utilizados como base para a seleção dos interessados em entrar num ensaio clínico na África, muitos participantes potencialmente elegíveis podem ser

excluídos simplesmente porque o que é padrão “normal” de sangue para os EUA não é normal no mundo em desenvolvimento (ver pag. 42).

Apesar de eles lidarem com tópicos realmente díspares, tanto a apresentação tailandesa sobre o uso de *kits* de testagem como o encontro da IAVI sobre padrões laboratoriais salientam a necessidade de os patrocinadores de ensaios fazerem investimentos em pesquisas específicas do contexto antes de iniciar estudos importantes.

Outros assuntos de interesse: atualização sobre os ensaios em curso (STEP, Phambili e o estudo primário-mais-reforço da Tailândia, **abstracts P06-03; P06-41**), que abordaram as taxas de retenção, estratégias de engajamento comunitário e taxas de comportamento de risco. Sobre este último, um pôster do estudo STEP (**P06-07**) informou sobre tendências de taxas de risco comportamental (uso de drogas, número de parceiros sexuais, taxas de sexo anal ou vaginal desprotegido) entre os voluntários do ensaio, 66% dos quais tinham sido acompanhados por seis meses no momento da análise. Ao todo, as atividades sexuais de alto risco e o uso de drogas decresceram desde o início até a semana 26. Num grupo menor de participantes, acompanhado por um ano, o comportamento de risco aumentou levemente depois da redução inicial – mas não excedeu o nível inicial.

A linha de fundo para os ativistas – Os ensaios STEP, Phambili e o tailandês de primário-mais-reforço estão todos no caminho esperado em termos de recrutamento, retenção e taxas de incidência para dar as respostas nos próximos dois anos. O comportamento de risco no estudo STEP segue uma tendência similar ao informado para o estudo VaxGen.

Os comportamentos de risco caem após o recrutamento e aumentam levemente depois – sem contudo exceder os níveis iniciais.

Apresentações importantes

Houve algo inteiramente novo? De forma geral, não. Duas apresentações – uma de Mark Feinberg, da Divisão de Vacinas da Merck, e outra de Scott Hammer, da Universidade de Columbia e chefe do Comitê de Protocolo para o ensaio PAVE 100, em planejamento, lançaram dois desafios. Tanto Feinberg como Hammer cobriram áreas familiares sobre o planejamento de futuros ensaios e dados potenciais de eficácia. Estes tópicos não são completamente novos. Eles foram o foco de muita discussão recentemente e estão abordados no informe da AVAC deste ano. Porém, estas apresentações foram singulares na explicitação dos desafios vindouros.

A apresentação de Feinberg, “Do teste de conceito para o acesso global: necessidades e perguntas”, lançou um amplo e duro olhar sobre os assuntos que podem advir do anúncio dos resultados de um ensaio de teste de conceito.

A vacina poderia mostrar impacto na carga viral mas não na prevenção da infecção. Nenhuma outra vacina foi licenciada com base neste tipo de efeito e, como Feinberg descreveu em detalhes, o caminho para obter este licenciamento é enormemente vago.

Uma das áreas mais nebulosas tem a ver com as autoridades regulatórias. Feinberg identificou várias perguntas, incluindo: que tipos de dados as autoridades regulatórias de países em desenvolvimento ou desenvolvidos desejam ou necessitam? Como ele explicou, se a vacina mostrar impacto na carga viral,

poderia levar alguns anos de acompanhamento para determinar se isto se traduz em “benefício clínico” em termos de uma progressão mais lenta para a doença. Acompanhar as contagens de células CD4 dos indivíduos vacinados e infectados depois poderia ser uma alternativa – mas este indicador (ou seja, contagens preservadas de células CD4 como evidência indireta de progressão mais lenta para a doença) seria aceitável para as autoridades regulatórias?

Outras questões difíceis serão levantadas no campo da ética. E aqui, nem AVAC nem nenhum outro grupo que realize tarefas de educação e informação pode ser complacente. Todos temos realizado trabalho duro, juntos e separadamente, explicando o que um ensaio de teste de conceito pode nos dizer ou o que não pode nos dizer; salientando a necessidade de estudos adicionais para confirmar resultados positivos; e esquematizando as perguntas sobre durabilidade e benefício clínico de um efeito sobre a carga viral, que permanecerão quando os ensaios iniciais finalizarem.

Mas, apesar de todo o trabalho realizado, devemos estar preparados para a atenção global de um amplo espectro de interessados que podem estar familiarizados ou não com estas informações, quando os resultados do ensaio forem divulgados. Se houver um achado positivo, haverá perguntas sobre por que a vacina não pode ser licenciada sem ensaios adicionais; por que ela é (ou não é) imediatamente administrada a todas as pessoas das comunidades onde o ensaio foi realizado. E se o produto deveria ser um controle (ou seja, um produto para comparação) para todos os estudos futuros.

Apesar de todo o trabalho realizado, devemos estar preparados para a atenção global de um amplo espectro de interessados que podem estar familiarizados ou não com estas informações, quando os resultados do ensaio forem divulgados.

Estas são perguntas que o campo relativamente insular da pesquisa para vacina de HIV não tem respondido internamente – e que quase com certeza ocupará um lugar central se houver um resultado positivo. Neste momento, não estamos com as respostas prontas – nem na AVAC nem no campo mais amplo. Há trabalho crítico a ser desenvolvido em discussões éticas, fóruns comunitários, planejamento de comunicação e desenho de ensaios futuros nos próximos meses. E tudo isto deveria ser realizado de modo coordenado. Como Feinberg disse, “Idealmente, uma coalizão efetiva deveria ser estabelecida antes que seja necessária”.

Feinberg continuou examinando temas que podem aparecer se uma vacina parcialmente eficaz fosse licenciada. Quem pagaria pela distribuição, perguntou – mesmo se a Merck oferecesse a vacina a preço de custo para os países pobres, haveria custos enormes associados aos programas de distribuição e acesso. (**)

A outra apresentação que chamou nossa atenção foi a de Scott Hammer, da Universidade de Columbia e chefe do Comitê de Protocolo para o ensaio PAVE 100, em planejamento. Ele visa recrutar 8.500 pessoas para testar uma estratégia primário-mais-placebo com vacinas de DNA e adenovírus em desenvolvimento pelo Centro de Pesquisa em Vacinas do NIH (VRC, EUA).

A apresentação de Hammer foi a tentativa mais detalhada que vimos para quantificar os modos em que os

ensaio de prevenção para HIV podem ter de mudar quando novas tecnologias de prevenção forem incorporadas. Usando o tamanho de amostra planejado, taxa de incidência e divisão por gênero do estudo PAVE, Hammer mostrou projeções teóricas do que pode acontecer se várias novas intervenções forem incorporadas. Por exemplo, mostrou como o tamanho da amostra crescerá em 80% se os homens forem circuncidados (em contraste com a taxa de 40% de circuncisões das projeções dos ensaios atuais): o ensaio pode pular de 8.500 para 9.945 participantes, afirmou. A introdução do tratamento do HSV-2 (vírus do herpes simples do tipo 2) também reduziria a incidência e, portanto, necessitaria de ensaios maiores. Neste caso passaríamos de 8.500 para 11.305 participantes. (***)

A apresentação de Hammer foi a tentativa mais detalhada que vimos para quantificar os modos em que os ensaios de prevenção para HIV podem ter de mudar quando novas tecnologias de prevenção forem incorporadas.

Estes foram cálculos iniciais e ilustrativos, que poderão mudar com o tempo e com novas informações disponíveis. Mas são absolutamente indispensáveis para o planejamento de futuros ensaios de prevenção. Sem uma idéia clara de mudanças no tamanho da amostra e, por extensão, do custo do ensaio, não podemos realizar estimativas precisas dos recursos necessários para ensaios de eficácia de grande escala.

Mensagem para os ativistas – Agora é o momento de desenvolver estas posições e para acelerar a preparação de notícias boas, ruins ou indeterminadas dos ensaios de vacinas de hoje.

Um ponto de interseção entre Hammer e Feinberg é a pergunta sobre quando e como devem ser acrescentadas novas estratégias de prevenção aos ensaios clínicos. Estamos vendo uma variedade de abordagens sobre a circuncisão masculina – e uma desafortunada falta de políticas claras provenientes de quaisquer patrocinadores importantes. Esta não é uma área para decisões *ad hoc*. Do mesmo modo que o campo deveria ter um consenso claro e público sobre o acesso a anti-retrovirais para os participantes do ensaio, ele deve ter com uma abordagem clara e informativa para a comunidade para redefinir o padrão de prevenção à luz de novos achados de pesquisa. No *Informe AVAC* lançado na Conferência, apresentamos nossa posição (disponível em: http://avac.org/pdf/reports/2007_Report/section_2.pdf).

* No esboço padrão do HIV, há “estacas” na superfície de cada partícula viral. Estas estacas são proteínas, grandes compostos moleculares. Entre as proteínas da superfície do HIV estão a gp120 e a gp41. Ambas têm estruturas complexas e desempenham papéis essenciais na infecção viral das células alvo. A estrutura e composição das proteínas virais são determinadas pelos genes virais. Nos vírus, como nas pessoas e em todos os seres vivos, os genes são o plano ou projeto da vida desses seres.

** A AVAC concorda em que este é um ponto importante. Esperamos que a Merck torne o compromisso com preços diferenciados explicitamente como parte de seu planejamento para o futuro de vacinas de AIDS, visto que a falta de uma clara estrutura de preços para sua vacina de HPV continua sendo um obstáculo para contextos de poucos recursos.

*** Em comunicação depois da Conferência, Hammer salientou que estas são estimativas preliminares e devem ser utilizadas e citadas como tais. ■

TRÊS VARIANTES GENÉTICAS PODERÃO SER A CHAVE PARA VACINA CONTRA A AIDS, DESTACAM AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

20/7/2007

A divulgação do estudo foi feita nesta quinta-feira (19/7) pela revista *Science*. Segundo as conclusões de um estudo feito por cientistas norte-americanos, três variantes de genes do DNA de 486 pacientes, que já desenvolveram a doença, poderão ter um componente decisivo para, além de deixar o desenvolvimento do vírus mais lento, barrar sua atuação. A equipe de especialistas internacionais trabalhou durante 18 meses para conseguir os promissores resultados divulgados.

Os pesquisadores estão confiantes de que sua descoberta poderá levar à criação de uma vacina, cujo mecanismo de funcionamento potencializaria os efeitos protetores de um ou mais destes genes e ajudaria o próprio sistema imunológico a superar a infecção. A premissa é a de que a capacidade do sistema imunológico de combater o vírus no início da infecção tem a ver com a velocidade

com que a doença evolui. Alguns genes poderiam controlar o rápido desenvolvimento da enfermidade. Uma dessas variantes genéticas é especialmente promissora, destacaram os cientistas.

“Esses resultados não só quase duplicam nossa compreensão dos fatores que influenciam as variações incidentes entre os indivíduos e em como controlam o HIV-1, mas também apontam para novos mecanismos de controle do vírus”, disse David Goldstein, coordenador da pesquisa do Duke’s Institute for Genome Sciences and Policy da Universidade Duke, da Carolina do Norte (EUA).

A equipe internacional de especialistas em genética trabalhou durante 18 meses. Depois de selecionar cuidadosamente os pacientes, os cientistas utilizaram a mais recente tecnologia disponível para estudar o genoma, chegando à descoberta dos três genes.

A pesquisa revelou que alguns pacientes com variantes genéticas específicas em células chave do sistema imunológico parecem controlar muito melhor a proliferação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) logo após a contaminação.

“À medida que expandirmos a quantidade de pacientes para estudos futuros por pesquisadores do CHAVI (Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology), esperamos descobrir ainda mais tipos de polimorfismos que poderiam explicar por que alguns pacientes são capazes de controlar o vírus melhor do que outros”, explicou Goldstein.

Cerca de 40 milhões de pessoas são HIV positivas no mundo, enquanto outras 11 mil contraem o vírus diariamente, a maioria nas nações mais pobres do mundo, segundo o Instituto Nacional de Alergia e Enfermidades Infecciosas (NIAID).

Fonte: AFP/IG (com outras Agências Internacionais). ■

IAVI E PARCEIROS, CDC E O USMHRP DIVULGAM NOVOS DADOS REDEFININDO PADRÕES DE REFERÊNCIA LABORATORIAL NA ÁFRICA

Seattle, 21 de agosto de 2007.

No momento em que o campo de vacinas caminha para ensaios de eficácia, as descobertas poderiam redefinir o recrutamento em países em desenvolvimento.

Pesquisadores da Iniciativa Internacional para uma Vacina da AIDS (IAVI), do Centro de Controle de Doenças (CDC) dos EUA e do Programa Militar de Pesquisa dos EUA (USMHRP) apresentaram hoje resultados finais de uma variedade de estudos independentes reexaminando os critérios médicos para inclusão de voluntários africanos nos ensaios de vacinas para AIDS. Estas novidades, divulgadas na Conferência AIDS Vaccine 2007, em Seattle, sugerem que muitos africanos do Sul e do Leste foram no passado excluídos da participação em ensaios, com base em padrões de laboratório desenvolvidos para populações ocidentais e que podem não ser apropriados nesses locais. A implementação dos resultados dos estudos deveria melhorar a participação de voluntários africanos em ensaios clínicos para novos medicamentos e vacinas, contra doenças infecciosas emergentes que na atualidade castigam a África, entre as quais AIDS, TB e malária. Também permitiriam

aos médicos o melhor acompanhamento e definição de eventos adversos dos ensaios.

Nos primeiros estudos de padrões de referência realizados em larga escala, os pesquisadores das organizações envolvidas analisaram os exames de sangue de aproximadamente 5.500 voluntários clinicamente saudáveis, HIV negativos de doze sítios de pesquisa clínica em quatro países da África. Para alguns marcadores, os estudos revelaram diferenças entre as normas usualmente encontradas nos africanos saudáveis e os valores de referência desenvolvidos para populações da América do Norte e Europa.

“Estes estudos são importantes para uma variedade de pesquisas sobre doenças negligenciadas, de vacinas para HIV à terapia medicamentosa para malária e TB”, expressou Anatoli Kamali, epidemiologista do Conselho de Pesquisa Médica do Instituto de Pesquisa Viral de Uganda e chefe do protocolo do estudo patrocinado pela IAVI. “Pela primeira vez, voluntários africanos dispostos a participar de ensaios serão avaliados segundo padrões de referência sanguíneos que refletem suas populações com precisão. Mais ainda, agora seremos capazes de interpretar as anormalidades laboratoriais de-

tectadas durante ensaios clínicos de vacinas ou medicamentos com maior precisão na África.”

“Pela primeira vez, voluntários africanos dispostos a participar de ensaios serão avaliados segundo padrões de referência sanguíneos que refletem suas populações com precisão.”

“Estamos muito satisfeitos com estes resultados. Os parâmetros locais de referência poderiam nos ajudar significativamente a melhorar o recrutamento para ensaios clínicos em nações menos industrializadas, como também avaliar melhor a saúde de nossos voluntários ao longo destes estudos”, expressou Mark de Souza, diretor do Programa Internacional de Laboratório do USMHRP. Em um destes ensaios em Uganda, o USMHRP eliminou 58% dos participantes potenciais em razão de anormalidades laboratoriais usando padrões ocidentais. Em um segundo ensaio, a taxa de eliminação decresceu para 23% usando um padrão local para o sítio do ensaio. Além disso, afirmou Souza, “com padrões locais, podemos detectar melhor as reações às candidatas, alistar uma coorte mais típica no

ensaio e assim testar no grupo mais representativo de voluntários, possivelmente acelerando de modo significativo a busca de uma vacina para o HIV para aqueles países mais castigados pela epidemia”.

Como parte de seu estudo de dois anos, a IAVI e seus parceiros examinaram parâmetros químicos e hematológicos do sangue, como também avaliaram as funções renal e hepática e a saúde imunitária de milhares de voluntários. Indivíduos com sintomas clínicos ou exames físicos anormais e qualquer pessoa infectada pelo HIV, hepatite B ou C, ou sífilis não tratada foram excluídos do estudo. “Estes estudos devem ter valor para qualquer pessoa que vá desenhar ensaios de medicamentos ou vacinas preventivas para estas regiões

da África”, concluiu Pat Fast, diretora executiva de Assuntos Médicos da IAVI. “Melhorar a participação em ensaios de vacinas para AIDS entre as populações que têm forte necessidade de novas tecnologias para a AIDS é o primeiro passo para finalmente alcançar o objetivo de terminar com a crise da AIDS.”

A IAVI e seus parceiros, como também o CDC e o USMHRP e outras organizações internacionais planejam ensaios de maior escala de candidatas a vacina promissoras nos próximos anos nas regiões Leste e Sul da África e em outros lugares.

Na atualidade, a África permanece sendo o epicentro da epidemia de AIDS com 2,8 milhões de novas infecções anuais. Em 2006, quase dois terços (63%) de todas as pessoas infectadas pelo HIV moravam na África sub-saariana. A IAVI e seus parceiros, como também o CDC e o USMHRP e outras organizações internacionais planejam ensaios de maior escala de candidatas a vacina promissoras nos próximos anos nas regiões Leste e Sul da África e em outros lugares. ■

Para mais informação sobre estes fatos e sobre o Simpósio, visitar <http://www.hivresearch.org/news/news-03.html>.

DIRETRIZES DA UNAIDS CONSIDERAÇÕES ÉTICAS PARA ENSAIOS DE PREVENÇÃO BIOMÉDICA PARA HIV

Traduzido e adaptado do documento da Unaid's.

Versão preliminar

Em julho deste ano a UNAIDS realizou em Genebra uma reunião para elaborar estas Diretrizes, cuja versão preliminar foi apresentada na Conferência da IAS em Sydney, Austrália, em julho de 2007. Desta reunião participou o Dr. Dirceu Greco da UFMG. A Diretriz 14 mereceu uma moção no II Encontro da RNP+ em Manaus, para eliminar quaisquer exceções.

Transcrevemos essas Diretrizes, sem os comentários que as acompanham.

Diretriz 1: Desenvolvimento de intervenções biomédicas para o HIV

Dada a severidade humana de saúde pública, social e econômica da epidemia de HIV, os países, os parceiros de desenvolvimento e as organizações internacionais relevantes devem promover o estabelecimento e fortalecimento de capacidade suficiente e incentivos para encorajar o desenvolvimento

precoce e ético de métodos de prevenção biomédicos para o HIV adicionais seguros e eficazes. Isso deve ser feito tanto do ponto de vista dos países e comunidades que fazem parte dos ensaios de prevenção biomédica, como do ponto de vista dos patrocinadores e pesquisadores dos ensaios.

Diretriz 2: Participação comunitária

Para assegurarem a qualidade científica e ética e os resultados da pesquisa proposta, bem como sua relevância e aceitação pela comunidade afetada, os pesquisadores e patrocinadores do ensaio devem consultá-la por meio de um processo participativo, transparente e significativo, que a envolva de modo precoce e sustentado no desenho, no desenvolvimento, na implementação e na distribuição dos resultados de ensaios de prevenção biomédica para o HIV.

Diretriz 3: Construção de capacidades

Os parceiros de desenvolvimento e as organizações internacionais relevantes devem colaborar com os países e apoiá-los em estratégias que aumentem a capacidade de modo que os países e comunidades nos quais os ensaios estão sendo considerados possam praticar uma autodeterminação significativa nas decisões sobre a condução científica e ética dos ensaios de prevenção biomédica para o HIV e possam funcionar como parceiros iguais aos patrocinadores do ensaio e outros, em um processo colaborativo.

Diretriz 4: Revisão científica e ética

Os pesquisadores e patrocinadores do ensaio devem realizar ensaios de prevenção biomédica para o HIV apenas em países e comunidades que tenham a capacidade apropriada para conduzir uma revisão científica e ética independente.

Diretriz 5: Fases dos ensaios clínicos

Desde que todas as Fases I, II e III no desenvolvimento clínico de uma intervenção de prevenção biomédica para o HIV têm seus requisitos científicos particulares e seus desafios

éticos específicos, os pesquisadores e patrocinadores do ensaio devem justificar antecipadamente a escolha das populações do estudo em cada Fase do ensaio, em termos científicos e éticos em todos os casos, sem levar em conta a localização da população do estudo. Geralmente, as Fases iniciais da pesquisa de prevenção biomédica para o HIV devem ser realizadas em comunidades menos vulneráveis ao dano ou exploração, usualmente dentro do país patrocinador. Porém, alguns países podem escolher, por motivos científicos e de saúde pública válidos, a realização de ensaios de qualquer Fase em suas populações, se puderem assegurar infra-estrutura científica e salvaguardas éticas suficientes.

Diretriz 6: Protocolos de pesquisa e populações para estudo

Para a realização de um modo eticamente aceitável de ensaios de prevenção biomédica para o HIV, os pesquisadores e entidades relevantes de vigilância devem assegurar que o protocolo de pesquisa seja cientificamente apropriado e que as intervenções utilizadas nos braços experimentais e de controle sejam eticamente justificáveis.

Diretriz 7: Recrutamento de participantes

Para a realização de um modo eticamente aceitável de ensaios de prevenção biomédica para o HIV, a participação dos indivíduos deve ser voluntária e a seleção das comunidades e indivíduos participantes deve ser clara e justificada em termos dos objetivos científicos da pesquisa.

Diretriz 8: Populações vulneráveis

O protocolo de pesquisa deve descrever os contextos sociais da população proposta para a pesquisa

(país ou comunidade) que criam condições para a possível exploração ou vulnerabilidade aumentada entre os participantes potenciais do estudo, como também os passos que serão dados para superá-las e proteger os direitos, a dignidade, a segurança e o bem-estar dos participantes.

Diretriz 9: Mulheres

Pesquisadores e patrocinadores de ensaios devem incluir mulheres em ensaios clínicos de modo a verificar a segurança e a eficácia, e também a imunogenicidade, no caso de ensaios de vacinas, desde sua especificidade, porque as mulheres, ao longo de sua vida, incluindo aquelas que ficarem grávidas, estejam grávidas ou amamentando, devem receber no futuro intervenções biomédicas seguras e eficazes para a prevenção do HIV. Durante tal pesquisa, para tomarem decisões, as mulheres devem receber informações adequadas sobre os riscos para elas, como também para seus fetos ou crianças em amamentação, quando aplicável.

Diretriz 10: Crianças e adolescentes

As crianças e adolescentes devem ser incluídos em ensaios clínicos de modo a verificar a segurança e eficácia específicas, além da imunogenicidade no caso de vacinas, porque devem receber no futuro intervenções biomédicas seguras e eficazes para a prevenção do HIV. Os pesquisadores, patrocinadores de ensaios e os países devem realizar esforços para desenhar e implementar programas de desenvolvimento de produtos para a prevenção biomédica do HIV, que abordem as considerações particulares relevantes sobre segurança, ética e legislação para crianças e adolescentes, e salvaguardar seus direitos e bem-estar durante a participação.

Diretriz 11: Anos potenciais

Os protocolos de pesquisa devem especificar, da maneira mais completa possível, a natureza, magnitude e probabilidade de todos os danos potenciais resultantes da participação em um ensaio de prevenção biomédica do HIV, como também as modalidades através das quais minimizam, mitigam ou remediam esses danos.

Diretriz 12: Benefícios

O protocolo de pesquisa deve enunciar com precisão os benefícios previstos nos procedimentos e intervenções requeridos para a condução científica do ensaio. Além disso, o protocolo deve esboçar quaisquer serviços, produtos e outras intervenções subsidiárias fornecidas durante a pesquisa que têm chances de beneficiar as pessoas participantes dos ensaios.

Diretriz 13: Padrão de prevenção

Os pesquisadores, a equipe de pesquisa e os patrocinadores do ensaio devem assegurar, como componente integral do protocolo de pesquisa, que o aconselhamento apropriado e todos os métodos de redução de risco para o HIV que compõem o estado da arte sejam fornecidos aos participantes durante toda a duração do ensaio para a prevenção biomédica do HIV. Devem ser acrescentados novos métodos de redução de risco, com base em consultas entre todos os interessados na pesquisa incluindo a comunidade, desde que sejam cientificamente validados ou aprovados pelas autoridades relevantes.

Diretriz 14: Assistência e tratamento

Os participantes que adquirirem a infecção pelo HIV durante a realização de um ensaio de prevenção

biomédica do HIV devem ter acesso a esquemas de tratamento entre os reconhecidos internacionalmente como ótimos, e qualquer desvio desse padrão deve ser justificado. Antes da iniciação de um ensaio, todos os interessados na pesquisa devem chegar a um acordo através de processos participativos sobre os mecanismos de fornecimento e sustentação da assistência e tratamento relacionado ao HIV.

Diretriz 15: Grupos de controle

Os participantes nos braços de controle e de intervenção devem receber todas as medidas eficazes para a redução do risco pelo HIV. O uso de um braço de controle por placebo é eticamente aceitável em um ensaio de prevenção biomédica do HIV somente quando não há modalidade de prevenção para o HIV do tipo sendo estudada que tenha mostrado eficácia em populações comparáveis.

Diretriz 16: Consentimento informado

Cada voluntário selecionado para elegibilidade na participação em um ensaio de prevenção biomédica do HIV deve dar seu consentimento informado voluntário com base em informação veiculada e entendida de modo completo, preciso e apropriado antes de ser recrutado para o ensaio. Os pesquisadores e a equipe de pesquisa devem realizar esforços para assegurar, durante todo o ensaio, que os participantes continuem entendendo e participando livremente à medida que o ensaio progride. O consentimento informado, com aconselhamento pré e pós-teste, deve também ser obtido para qualquer testagem para HIV realizado antes, durante e depois do ensaio.

Diretriz 17: Monitoramento do consentimento informado e das intervenções

Antes do início de um ensaio, os pesquisadores, patrocinadores, países e comunidades devem acordar um plano de monitoramento da adequação inicial e continuada do processo de consentimento informado e das intervenções de redução de risco, incluindo o aconselhamento e os métodos comprovados para a redução de riscos para o HIV.

Diretriz 18: Confidencialidade

Os pesquisadores e a equipe de pesquisa devem assegurar respeito total pelo direito à confidencialidade de participantes potenciais ou recrutados sobre a informação revelada ou descoberta no processo de recrutamento e de consentimento informado e durante a condução do ensaio. Os pesquisadores têm obrigação continuada para com os participantes de desenvolver e implementar procedimentos para manter a confidencialidade e segurança da informação coletada.

Diretriz 19: Disponibilidade de resultados

Durante os estágios iniciais do desenvolvimento de um ensaio de prevenção biomédica para o HIV, os patrocinadores do ensaio e os países devem acordar responsabilidades e planos para tornar disponíveis, assim que possível, quaisquer intervenções biomédicas preventivas para o HIV que demonstrarem segurança e eficácia, junto com outros conhecimentos e benefícios que ajudem a fortalecer a prevenção para o HIV, para todos os participantes dos ensaios nos quais elas foram testadas, assim como também para outras populações em alto risco de exposição ao HIV no país, potencialmente por transferência de tecnologia. ■

VACINA SUECA CONTRA A AIDS

6/10/2007 – uOL

Cientistas do Instituto Karolinska da Suécia, uma das mais respeitadas instituições de pesquisa do mundo, anunciaram na TV sueca que esperam obter uma vacina eficaz contra o vírus da Aids dentro de dois a três anos.

Os testes clínicos da vacina – fruto de um estudo iniciado há sete anos – mostraram que 97% dos 40 voluntários inoculados desenvolveram resposta imunológica contra o vírus HIV.

A vacina agora está sendo testada em 60 voluntários na Tanzânia, e os primeiros testes indicam a possibilidade de obter resultados semelhantes aos alcançados na Suécia.

“Os resultados das Fases I e II dos testes têm sido extremamente promissores”, disse em entrevista à BBC Brasil a cientista Britta Wahren, responsável pelo projeto da vacina no Instituto Karolinska.

Durante os últimos 20 anos, cerca de 200 vacinas foram desenvolvidas em diferentes países, mas nenhuma conseguiu, até agora, obter resultados eficazes nos testes com humanos em larga escala.

Falhas

Em setembro passado, foram suspensos os testes de uma vacina experimental que era considerada uma das mais avançadas, após falhas registradas nos resultados preliminares.

O estudo, conduzido pelo laboratório Merck em nove países, incluindo o Brasil, mostrou depois de 13 meses de testes que a vacina não conseguiu impedir a contaminação de voluntários com o vírus HIV.

Em princípio, diz Britta Wahren, os estudos para o desenvolvimento de vacinas contra o vírus HIV são semelhantes, mas a cientista aponta duas particularidades no projeto sueco: “O vírus da AIDS é um vírus cruel, que possui vários subtipos. Por isto, decidimos criar uma vacina contra vários tipos do vírus HIV”. “Nossa vacina foi desenvolvida de forma a proteger as pessoas contra as variantes mais comuns do vírus em circulação na África e no Ocidente como um todo”, explicou Wahren à BBC Brasil.

“Outro diferencial é que a vacina é complementada por um segundo tipo de vacina, que aumenta a resposta imunológica do paciente. Este princípio foi demonstrado em diversos estudos pré-clínicos”, acrescentou.

A vacina desenvolvida pelo Instituto Karolinska, em cooperação com o Instituto Sueco para Controle de Doenças Infecciosas (SMI), combina, portanto, dois tipos de vacinação.

Primeiro, o paciente recebe várias doses de uma vacina elaborada a partir de genes de diversas variantes do vírus HIV em circulação no mundo. Em seguida, é aplicada uma segunda vacina, destinada a ampliar a resposta imunológica.

Esta segunda vacina contém um vírus vaccinia – usado para erradicar a varíola – modificado e outros genes do vírus HIV. A segunda vacina foi produzida pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, e doada para utilização no estudo sueco.

Larga escala

No próximo ano, o estudo sueco entrará na chamada Fase IIB, com os testes clínicos em larga escala. Será uma fase crucial, com duração prevista de dois anos. A etapa final será a Fase III, que vai determinar o grau de proteção da vacina.

Para Eva Maria Fenyö, do Departamento de Microbiologia e Virologia da conceituada Universidade de Lund, no sul da Suécia, a vacina representa uma nova esperança para conter a propagação da AIDS.

“O estudo do Instituto Karolinska combina todo o conhecimento atual e tenta diferentes vias de administração da vacina”, disse a pesquisadora à BBC Brasil.

As diferenças em relação à vacina desenvolvida pelo laboratório Merck são muitas, observa Fenyö.

“Por exemplo, na vacina da Merck um vírus diferente (adenovírus) carregava os genes do HIV-1, e uma ou duas doses eram aplicadas. O estudo do Karolinska aplica três doses iniciais com diversos subtipos de vírus HIV-1, seguidas por uma segunda vacina destinada a reforçar a resposta imunológica”, ressaltou a pesquisadora.

Contactado pela BBC Brasil, o Diretor Médico do laboratório Merck na Suécia, Roger Juhlin, não quis comentar o projeto sueco.

“Todos nós temos esperanças de que uma vacina eficaz seja descoberta. Mas em nossa empresa, adotamos a prática de não comentar outros projetos desenvolvidos nesta área”, disse Juhlin. ■

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 **gp 41**. (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 se não pode ser atribuído ao estudo.

Fowlpox: membro da família dos poxvírus (que inclui os vírus da varíola humana e da varíola bovina (vacínia)). O fowlpox, como também o canarypox são membros da subfamília “avipox”, que infecta 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 AVG. 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 subunidade 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

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

**Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS
Dezembro de 2007**

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/Editor

Jorge A. Beloqui

Colaborador

João Gonçalves Abrantes Filho

Jornalista responsável

Alessandra Nilo - 1876

Copidesque

Carol de Araujo

Conselho Editorial

Alexandre do Valle, Liandro Lindner, Roberto Chateaubriand, Rubens Raffo, Sandra Perin, Willian Amaral e Wladimir Reis

Diretoria do GIV

Presidente: Cláudio T. S. Pereira
Tesoureiro: Luiz Donizeti Rocha
Tesoureiro suplente: Hugo Hagstrom
Secretário: Jorge A. Beloqui
Secretário 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: (11) 5084-0255 Fax (11) 5084-6397
e-mail: giv@giv.org.br
Home page: www.giv.org.br

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

Phone-fax number: (55 11) 5084-0255
Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145
(04017-000) São Paulo – SP
Brazil
www.giv.org.br

