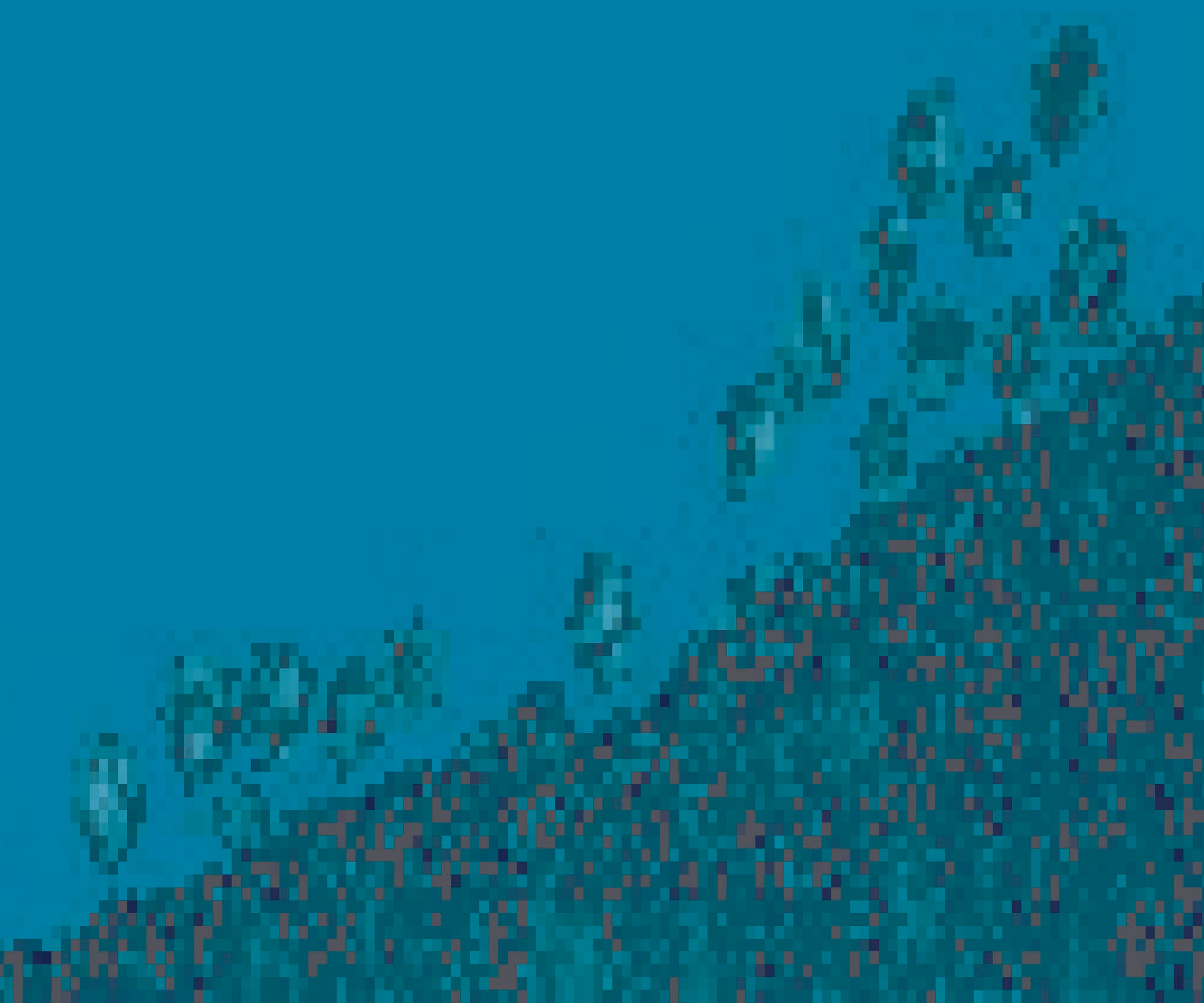


BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 4

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - OUTUBRO 1999



Índice

Mecanismos de ação	4
Composição e “nova geração”	5
Finalidades e características	6
Fases de pesquisa	6
História da imunização	7
É possível uma vacina	8
Obstáculos	10
Papel da Unids	11
Estágio atual	12
Posição dos franceses	16
Participação do Brasil	17
Coortes com homossexuais	20
Depoimento de voluntário	24
Ética em pesquisa	25
Desafio ético	28
Tabela de “candidatas”	29

Os três primeiros números do Boletim Vacinas foram publicados no ano de 1995, numa iniciativa conjunta das ONGs/Aids integrantes do Comitê Nacional de Vacinas Anti HIV/Aids da época.

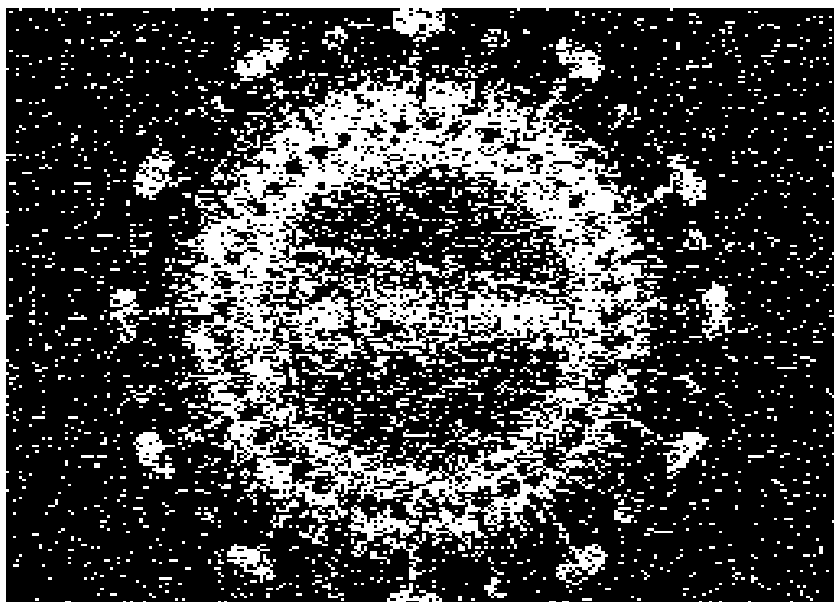
O mundo quer uma vacina contra a Aids

É com muita satisfação que apresentamos o novo *Boletim Vacinas Anti-HIV/Aids*, que volta a circular quatro anos após sua última edição, em agosto de 1995.

Trata-se de uma resposta comunitária que vem juntar-se aos esforços mundiais em busca de uma vacina contra a Aids. Pretendemos com a publicação – a primeira de uma nova série – oferecer um instrumento de capacitação e atualização sobre o que há de mais relevante sobre o tema.

Neste número o leitor vai receber informações gerais sobre a vacina como meio mais seguro e eficaz de se prevenir uma doença, seus mecanismos de ação, a história da imunização, as fórmulas clássicas e a “nova geração” de vacinas. No campo do HIV/Aids percorremos o longo caminho que vem sendo traçado para a obtenção da vacina: as tentativas, as características ideais, as fases de uma pesquisa, os obstáculos técnicos e biológicos e os fatos que demonstram ser possível a grande descoberta.

São alentadoras as transformações no cenário internacional. Soam como compromisso as declarações do Presidente dos EUA, Bill Clinton, sobre o empenho de seu país em obter uma vacina no prazo de 10 anos. O apoio dos países ricos (G7) e do Banco Mundial, que acenam com investimentos vultosos, dão novo fôlego às pesquisas que pareciam abandonadas. Ao compromisso político somam-se



fatos concretos. Pela primeira vez entra em Fase III de pesquisa uma candidata a vacina. Apesar do produto ser pouco promissor, os testes em larga escala na Tailândia e EUA podem fornecer dados preciosos para futuras pesquisas.

O Brasil dá sua parcela de contribuição. Acaba de finalizar um novo Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV/Aids e um teste clínico de Fase II terá início no Rio de Janeiro. Estudos preparatórios com homossexuais masculinos soronegativos, em São Paulo, Rio e Belo Horizonte, têm contribuído com importantes dados, tanto epidemiológicos quanto comportamentais. O país demonstra, assim, ser um lugar de intensa pesquisa em Aids, com capacidade de desenvolver e monitorar grandes grupos de voluntários.

Outra lição brasileira é como compatibilizar a urgência das pesquisas com mecanismos capazes de assegurar princípios éticos essenciais, a exemplo da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que determina as regras para experimentos com seres humanos no país.

O mundo conta com mais de 30 milhões de infectados pelo HIV, 530 mil só no Brasil, de acordo com projeções do Ministério da Saúde. A descoberta de uma vacina, ao lado do tratamento com dignidade das pessoas já infectadas, tornou-se uma questão moral internacional e um desafio às políticas globais de saúde pública. O mundo quer uma vacina contra a Aids. Seguimos lutando por esta conquista.

Que todos tenham uma boa leitura!

Como agem as vacinas?

A vacinação é o modo mais simples, seguro e eficaz de prevenir muitas doenças. Uma vacina é um preparado de material biológico que se administra (geralmente mais de uma vez) pela boca ou através de injeções, para prevenir contra uma infecção. As vacinas auxiliam o organismo da criança e do adulto a se preparar para a luta contra patologias potencialmente fatais.

Os anticorpos combatem as doenças infecciosas e geralmente permanecem no organismo mesmo após a cura, protegendo o indivíduo de adoecer novamente. É a chamada imunidade.

Existem vacinas que protegem contra as doenças ligadas a bactérias (coqueluche e tuberculose, por exemplo) e outras eficazes contra as doenças provocadas por vírus (como a poliomielite, o sarampo, a rubéola e a hepatite B). Elas contêm o germe morto, atenuado ou, ainda, sua partícula sintetizada por engenharia genética. Vacinado, o organismo é estimulado a produzir defesas para lutar contra os germes “enfraquecidos” ou mortos, presentes na vacina. Em muitos casos, esta proteção é longa ou permanente.

Mecanismos

A inoculação de uma vacina estimula as células especializadas nas defesas imunitárias: os linfócitos. Entre eles, os linfócitos CD4 são os primeiros a serem estimulados. Em seguida eles irão forçar toda a resposta imunitária, permitindo o desenvolvimento de outras populações de linfócitos. A saber:

✓ Os linfócitos B que vão se multiplicar e se transformar para fabricar grandes quantidades de anticorpos contra o vírus. Estes anticorpos são os mesmos identificados nos organismos dos sujeitos infectados. Por isso, uma pessoa vacinada contra um vírus é igualmente “soropositiva” para este vírus, porque ela possui os anticorpos no sangue. Em compensação, estará protegido da infecção. O objetivo da vacinação é justamente dotar as pessoas de defesas capazes de protegê-las antes da infecção. Somente uma pequena fração dos anticorpos é capaz de neutralizar o vírus assim que ele entra no organismo. São os únicos anticorpos realmente importantes, chamados neutralizantes, que impedem a entrada do vírus na célula.

✓ Os linfócitos CD8 têm igualmente papel importante na proteção. Eles não fabricam anticorpos, mas são capazes de reconhecer as células já infectadas pelo vírus e matá-las. São os linfócitos “assassinos”. Ao destruírem as células já infectadas eles impedem que seja produzida uma nova geração de vírus que irão infectar outras células.

✓ Existe, ainda, um outro tipo de imunidade assegurada pelos linfócitos que ficam localizados nas mucosas (colo do útero, vagina, uretra e reto). Eles têm uma natureza química diferente dos anticorpos neutralizantes. Sua função é de impedir a passagem do vírus através das mucosas, bloqueando assim sua penetração no organismo. No caso do HIV, o problema é que não se conhece quase nada do papel dessa imunidade contra o vírus. Os cientistas ainda não conseguiram induzir esta imunidade e mantê-la por longo tempo. Supõe-se que uma imunidade mucosa forte é importante para reforçar a eficácia de uma vacina contra a Aids.

Do que são feitas?

As vacinas preventivas clássicas são fabricadas a partir de vírus mortos ou vírus vivos atenuados.

VACINAS “MORTAS”

As vacinas “mortas” são obtidas a partir do próprio vírus, inativado por tratamentos. Quando introduzidos no organismo não são perigosos e induzem a respostas imunitárias, particularmente dos anticorpos neutralizantes.

No caso do HIV, é pouco provável o desenvolvimento de uma vacina desse tipo, pelo seguinte:

- ✓ São decepcionantes os resultados obtidos sobre os modelos experimentais.

- ✓ A produção industrial de grandes quantidades de vacinas inativadas a partir do HIV será bastante difícil.

- ✓ Não há certeza de que todos os componentes do HIV estão inativados. E no caso dos retrovírus esta certeza é uma necessidade absoluta, pois um pequeno número de moléculas ativas (RNA do vírus e uma enzima, a transcriptase reversa) são suficientes para reproduzir a infecção.

Há, ainda, estudos de vacina terapêutica de vírus morto (ver Breves à página 15)

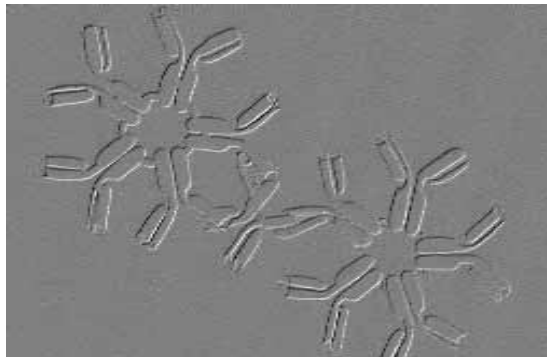
VACINAS DE VÍRUS VIVOS ATENUADOS

São aquelas preparadas com vírus mutantes, produzidos em laboratório. Hoje em dia isso é feito por métodos de engenharia genética, através da destruição de partes dos genes do vírus. Assim foi conduzido o experimento com macacos portadores do SIV (vírus semelhante ao HIV). Os animais receberam vacina com o vírus vivo atenuado, a partir

da eliminação do gene *nef*, o que conferiu certa proteção aos macacos. Mas a utilização no homem desse tipo de vacina traz riscos consideráveis. Isso porque o vírus atenuado é suscetível de se recombinar com outras sequências virais, podendo até produzir novos vírus. Além disso podem ativar genes não funcionais, chegando até a provocar tumores. Assim, de uma forma geral, é impossível prever o perigo a longo prazo

para os vacinados.

Existem também vírus vivos que não são mutantes atenuados, de outras espécies animais, sem perigo para o homem e capazes de induzir uma proteção contra um vírus humano com o qual ele se parece. É o caso da vacina contra a varíola. Mas infelizmente não existe um modelo animal que se possa utilizar no caso do HIV. (ver Breves à página 15)



“Nova geração”

Para o HIV tem-se tentado substituir as formas clássicas pelas “vacinas da nova geração”. Estas vacinas já existem na medicina veterinária, mas também direcionadas ao homem, como é o caso da vacina contra a hepatite B.

Proteínas virais: pode-se utilizar principalmente a proteína do invólucro do vírus. Elas não são perigosas porque não são preparadas a partir do próprio vírus, produzidas por engenharia genética

Peptídeos sintetizados: são minúsculos fragmentos das proteínas virais sintetizados quimicamente e ligados à proteína afetada. Esta vacina química não representa nenhum risco de infecção.

Vírus recombinantes: são os vírus completamente diferentes do

HIV, utilizados, por exemplo, o da varíola dos canários (*canarypox*). Neste caso é introduzido neste vírus, por meio de engenharia genética, uma parte do HIV. A vacina irá induzir o organismo a produzir proteínas. E estas proteínas provocam a formação de anticorpos ou de células T assassinas.

Vacinas de DNA: é uma outra possibilidade em estudo, não só para o HIV como para outros vírus. Consiste em introduzir no organismo vacinado fragmentos de DNA correspondentes a uma única parte dos genes do vírus. Estes fragmentos não são suficientes para a formação do vírus inteiro. Mas induzem a produção de proteínas virais imunizantes. Também não são perigosas.

Finalidades

Preventiva: administrada a pessoas sem HIV, visam prevenir a infecção ou a doença. Se suficientemente eficazes e econômicas, podem ser administradas em massa. Estas vacinas forneceriam a oportunidade de interromper ou diminuir a transmissão e desenhar estratégias de vacinação para controlar e até erradicar a doença.

Terapêutica: administrada às pessoas já com HIV, visando prevenir o desenvolvimento da doença. O objetivo é ativar a resposta imunitária contra o vírus. Se tivessem a propriedade de diminuir a carga viral, elas poderiam chegar até a diminuir a transmissão.

Perinatal: aplicada à mulher grávida, como vacina terapêutica e como preventiva para diminuir a chance de transmissão do HIV para o embrião.

Características ideais

a) perfil de segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos

b) eficácia na prevenção da transmissão do HIV por todas as formas conhecidas, em particular pela transmissão sexual

c) ampla proteção contra todas as variedades ou cepas de HIV-1 prevalentes

d) proteção duradoura

e) número mínimo de doses e possibilidade de combinação com outros programas de imunização

f) estabilidade (fácil de transportar, resistência à mudanças de temperatura, etc.) e facilidade de administração (por exemplo, é melhor a via oral do que a injetável)

g) custo baixo e possibilidade de produção local

Fases de uma pesquisa

Antes de uma vacina preventiva contra a Aids estar liberada ou disponível para comercialização diferentes etapas de pesquisa devem ser respeitadas.

PERÍODO PRÉ-CLÍNICO

São os estudos em laboratório ou *in vitro*, para comprovar a eficácia do produto sobre a célula. Além disso, são utilizados nesta fase animais para testes de toxicidade e eficácia, principalmente grandes primatas. O Brasil, por não dispor de tecnologia, raramente realiza essa primeira etapa.

FASE I

É o primeiro estudo em seres humanos - em pequenos grupos de pessoas voluntárias sem HIV e sem práticas de risco - de um novo princípio ativo. Esta fase se propõe estabelecer uma evolução preliminar da segurança. Dura cerca de um ano e envolve em torno de 50 pessoas.

FASE II

Realizada em voluntários sem HIV. Visa demonstrar a imunogenicidade (capacidade de induzir uma resposta do sistema imunitário) e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo. Realizada em um número limitado (pequeno) de pessoas e frequentemente seguida de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer a melhor dosagem, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos de eficácia.

FASE III

São estudos de grande porte realizados em grupos de pessoas sem

HIV com práticas de alto risco para avaliar:

- ✓ a eficácia
- ✓ o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo.

Exploram-se nesta fase também o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais da substância em teste e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade etc.

FASE IV

São pesquisas realizadas depois de comercializado o produto. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento.

Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores.

Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações) etc. são consideradas como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal.

A imunização ao longo do tempo

A vacinação como forma deliberada de proteger seres humanos contra doenças é prática muito antiga, apesar de ter sido empregada rotineiramente entre grandes populações só no século XX. Oficialmente, foi o britânico Edward Jenner o primeiro estudioso a controlar uma doença infecciosa: a varíola humana. Para isso, ele inoculou o agente causador da varíola bovina em seres humanos. É claro que suas descobertas abriram as portas para a obtenção de vacinas que controlaram outras grandes epidemias da humanidade, entre elas a difteria, febre amarela e poliomielite. Mas há relatos de imunizações bem anteriores a ele.

Já no século VII, budistas indianos ingeriam veneno de cobra, numa tentativa de proteger-se contra os efeitos de eventuais picadas. Na China, desde 1695 “vacinava-se” contra a varíola, através de crostas de pústulas da doença colocada na mucosa nasal de indivíduos saudáveis – inaladas ou pulverizadas em pedaços de algodão.

Algumas experiências surgiam por mero desespero. Como a do criador de gados inglês Benjamin Jesty, do condado de *Yotminster* que, após ter contraído do seu rebanho *cowpox* (varíola bovina), inoculou o vírus em sua esposa e filhos, imunizando-os contra a forma humana da doença por mais de 15 anos. Lady Wortley - Montague, mulher do embaixador inglês em Constan-

tinopla, foi outra que testou vacinas em seus próprios filhos, introduzindo na Europa o método grego de imunização. Este consistia em fazer desenhos cruciformes no queixo e bochecha de pessoas saudáveis, utilizando uma agulha molhada no líquido dos doentes.

PASTEUR

Quase um século separa o trabalho de Edward Jenner de outro importantíssimo cientista na história da vacinação: o francês Louis Pasteur. Para desenvolver a vacina contra a raiva, entre 1880 e 1885, uniu as experiências do antecessor às de Lady Wortley - Montague - que empregava vírus enfraquecido no combate às doenças. O vírus da raiva era passado em série a cães e coelhos pela equipe de Pasteur e, quando inoculado, atenuava-se, imunizando as cobaias.

Poucos conhecem uma situação curiosa que liga o eminente Pasteur ao Brasil. Quando convidado pelo imperador D. Pedro II para estudos no país sobre a febre amarela, o francês desculpou-se, dizendo que até aquele momento não havia aplicado seus conhecimentos em seres humanos. E arrematou: “se eu fosse Rei ou Presidente da República, ofereceria a condenados, na véspera da execução, escolher entre morte iminente e uma experiência que constituiria em inoculações preventivas da raiva. A vida do preso seria poupada em caso de sucesso”.

II GUERRA

Depois da imunização anti-rábica, seguiram-se tempos promissores no campo das vacinas. Ainda no século IX, descobriu-se as primeiras contra o tifo, raiva e peste negra. No início do século XX, surgiram as que combatiam doenças como a tuberculose, difteria, tétano e febre amarela. A época “de ouro” para a introdução de novas vacinas, no entanto, começou após à II Guerra Mundial. Entre tantas outras, desenvolveu-se substâncias contra a poliomielite (empregadas de forma oral e injetável), sarampo, caxumba, rubéola, varicela, hepatite A e B, meningite e pneumonia.

Atualmente, a maioria das vacinas que vêm sendo desenvolvidas adotam novas tecnologias, que têm como foco proteínas purificadas e geneticamente modificadas. Aparentemente são mais seguras do que aquelas que usam organismos vivos, nem sempre totalmente conhecidos.

ALGUMAS DAS PRINCIPAIS VACINAS HOJE DISPONÍVEIS

- ✓ Gripe (vírus *Influenza*)
- ✓ Hepatite A e B
- ✓ Varicela (catapora)
- ✓ Tríplice Viral (sarampo, caxumba e rubéola)
- ✓ Poliomielite
- ✓ Hemófilus *Influenza* B (meningite e pneumonia)
- ✓ Tríplice Bacteriana (difteria, tétano e coqueluche)
- ✓ BCG
- ✓ Pneumonia

Por que é possível criar uma vacina anti-HIV?

Cientistas mais pessimistas chegam a pensar até que a meta de encontrar uma vacina contra a Aids é inatingível. Para contrapor e este raciocínio, Margaret Johnson, do NIH (Instituto Nacional de Saúde dos EUA), enumera algumas razões pelas quais ela e muitos outros colegas consideram ser cientificamente possível o desenvolvimento de uma vacina.

De acordo com Margareth, “só falta vontade e investimentos”.

AS VACINAS SÃO EFETIVAS CONTRA MUITAS DOENÇAS VIRAIS

Vacinações bem-sucedidas geram uma rápida e potente resposta imune quando em contato com um vírus em particular, pegando-o de surpresa e prevenindo todos os sinais de doença. Uma vacina eficiente terá o papel de impedir a infecção pelo vírus ou até mesmo evitar o aparecimento da doença através de uma considerável limitação da replicação do HIV.

VACINAS EXPERIMENTAIS TÊM PROTEGIDO CHIMPANZÉS

Diversas vacinas experimentais têm protegido os chimpanzés da contaminação pelo HIV. Se uma vacina anti-HIV conseguir bloquear também a infecção em humanos, vai certamente prevenir a doença. Sabe-se que o uso de chimpanzés em estudos de vacinas HIV é limitado porque eles não desenvolvem Aids. Por outro lado, os macacos

apresentam uma doença parecida com a Aids, causada pelo Vírus da Imunodeficiência Simia (SIV, sigla inglesa para *Simian Immune Deficiency Virus*), responsável pela doença poucos anos depois da infecção. Acredita-se que uma candidata a vacina anti-HIV que gerar uma resposta imune similar à da SIV pode proteger humanos.

O SISTEMA IMUNITÁRIO PODE, ÀS VEZES, CONTROLAR O HIV

A capacidade de algumas pessoas em barrar imunologicamente a infecção pelo HIV tem sido vista por pesquisadores como “chave” da questão. Esta “diferença” mostra como a estimulação imunológica traz resultados benéficos. Contribuem para este raciocínio fatores como:

✓ Crianças que nascem de mães infectadas e não desenvolvem a doença.

Em um número bem documentado de casos, crianças que nascem de mães infectadas têm um primeiro teste positivo, mas que fica negativo algum tempo depois. Como não existe ainda uma explicação definitiva para este assunto, muitos estudiosos tomam isso como a prova de que a recuperação após a infecção pelo HIV pode acontecer.

✓ Pessoas expostas mas não infectadas

Uma pequena porcentagem de indivíduos expostos repetidas vezes

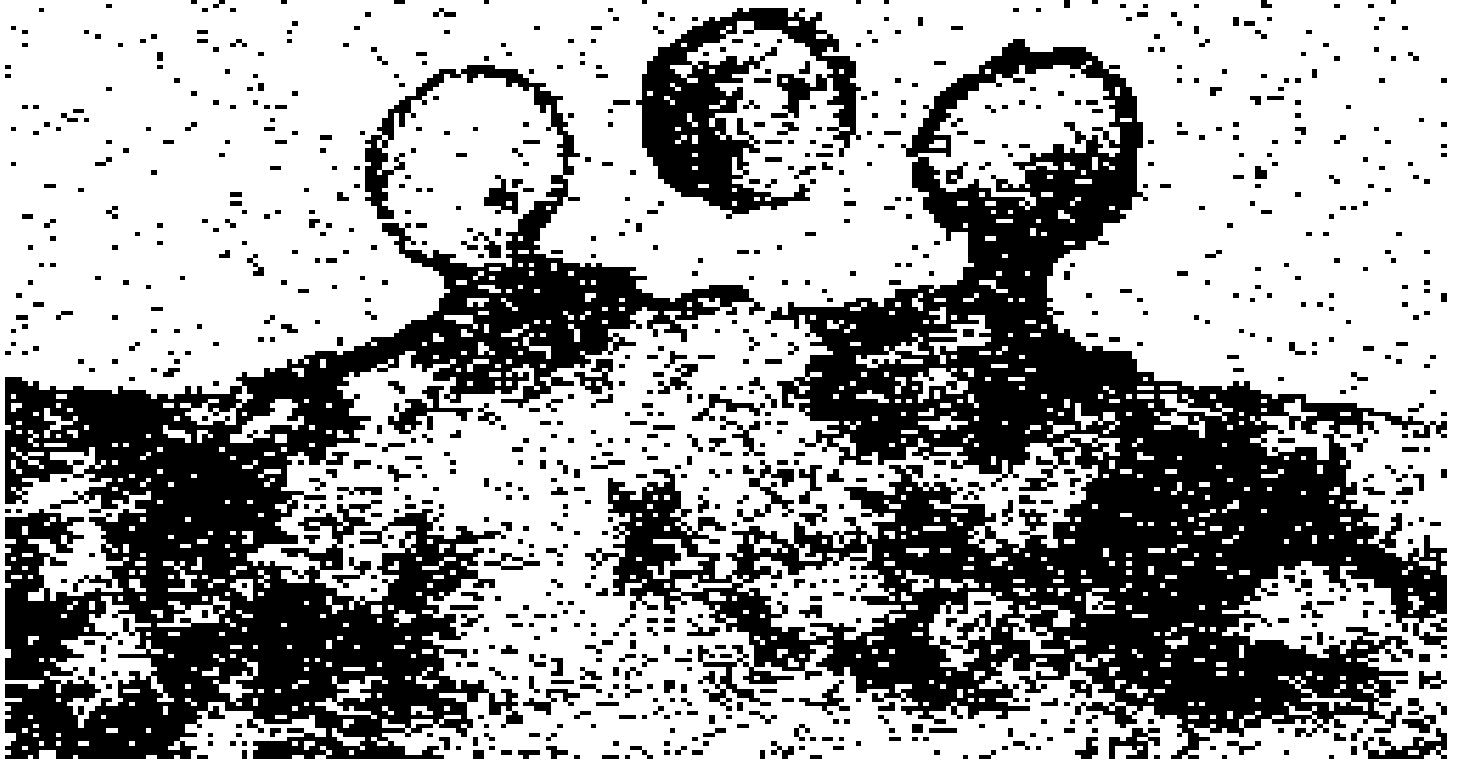
ao HIV continuam não sendo infectados. Alguns carregam em seu sangue substâncias conhecidas como linfócitos T citotóxicos - CTLs (sigla em inglês para *cytotoxic lymphocytes*), normalmente não produzidas sem uma infecção ativa. Elas promovem uma resposta celular imune específica, sugerindo que, apesar de estas pessoas terem sido contaminadas pelo HIV, estão aptas a curar a sua própria infecção. Algumas das atuais candidatas a vacinas querem provar que os CTLs são capazes de acabar com o HIV ou reduzir a infecção para níveis inofensivos.

✓ Infecção aguda pelo HIV

Logo após a infecção, muitas pessoas produzem uma vigorosa resposta imune que acaba substancialmente com boa parte do HIV do sangue. Isto é seguido por um longo período de latência da doença. Os defensores das vacinas acham que gerar através delas uma forte, rápida e diversa resposta imune pode bloquear a ação do vírus.

✓ Pessoas que demoram muito tempo para desenvolver Aids

Alguns soropositivos permanecem saudáveis por longos períodos de tempo, enquanto estão abrigando no sangue e sistema linfático níveis realmente pequenos de HIV. O mecanismo de uma progressão tão lenta ainda não é totalmente conhecido. Sabe-se, entretanto, que



estas pessoas têm uma forma de “memória” de respostas de CTLs, que pode contribuir para uma sobrevida longa e saudável.

✓ *Adultos infectados pelo HIV atenuado permanecem saudáveis*

Pesquisadores identificaram recentemente soropositivos que abrigam apenas cepas fracas ou atenuadas do HIV. O sistema imunitário destes indivíduos tem permanecido saudável por mais de 12 anos, apresentando níveis muito baixos ou indetectáveis do vírus. Como comprovou-se que - pelo menos - um destes soropositivos foi exposto ao vírus múltiplas vezes, é possível supor que a infecção inicial com uma cepa atenuada é capaz de proteger contra a contaminação pelas cepas patogênicas subsequentes. Uma provável vacina deveria seguir essa estratégia.

VACINAS EXPERIMENTAIS TÊM INDUZIDO FORTES RESPOSTAS IMUNES EM HUMANOS

Vacinas experimentais têm se mostrado capazes de utilizar anti-

corpos neutralizantes, dos quais, quando confrontados em laboratório contra cepas de HIV, diminuíram consideravelmente seus níveis. Também neste sentido, vetores recombinantes vivos (víruses inofensivas, que são geneticamente alteradas para carregar genes de HIV) têm produzido boa resposta celular imune em uma porcentagem significativa de receptores.

A TRANSMISSÃO DO HIV ATRAVÉS DA MUCOSA PARECE SER RELATIVAMENTE INEFICIENTE

Considerando-se que o vírus da Aids geralmente penetra no corpo através de superfícies de mucosas e que, mesmo assim, a probabilidade da transmissão do HIV em cada relacionamento sexual é pequena, certos estudiosos acreditam na existência de barreiras naturais contra a infecção pelo HIV. Se a essas barreiras forem ainda acrescentadas efetivas respostas imunes, é possível que a ação do vírus possa ser barrada.

É quase certo, ponderam pesquisadores, que há na secreção vaginal anticorpos específicos, neutralizadores do HIV.

VACINAS QUE BAIXAM A CARGA VIRAL PODEM SER UM BENEFÍCIO À SAÚDE PÚBLICA

Muitos estudos sugerem que os níveis de carga viral constituem uma variável importante na transmissão do HIV e na progressão da doença. Trabalhos que envolveram mães infectadas e seus recém-nascidos têm demonstrado que o nível do HIV na mãe é um bom indicador da probabilidade da transmissão para o seu bebê. Nos adultos, o nível de vírus observado logo após a infecção é, geralmente, um bom indicador para prever-se o tempo para o desenvolvimento da Aids. Uma vacina que gere uma resposta imune capaz de baixar os níveis de carga viral das infecções recentes pode ter um benefício.

OBS: Reedição de texto publicado originalmente em *Cadernos Pela Vida* n° 22

No caso da Aids, quais são os obstáculos?

Não são poucos os obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina que proteja contra o HIV. Estamos diante de uma situação inteiramente nova, com a qual a ciência, em especial a imunologia, jamais se confrontou. Soma-se a isso o desinteresse dos laboratórios privados e a pouca alocação de recursos públicos para desenvolvimento de uma vacina.

A RESPOSTA IMUNITÁRIA É MEDÍOCRE E MUITO LENTA

No caso do HIV, é bastante lento o desenvolvimento da resposta imune do organismo. Ao contrário, nas infecções agudas como gripe, sarampo ou poliomielite, para as quais dispomos de vacinas, existe uma competição na rapidez entre a multiplicação do vírus e o desenvolvimento de respostas imunitárias.

As propriedades do HIV levam o sistema imunitário a perder o controle na maioria dos casos. Isto resulta numa infecção viral crônica. As defesas imunitárias reduzem parcialmente, mas jamais completamente. O papel da vacina seria de criar na pessoa vacinada respostas imunes fortes e rápidas, capazes de impedir a instalação de uma infecção

crônica ou eliminar o vírus.

Ainda há um desconhecimento dos parâmetros de imunidade, isto é, quais devem ser as reações desenvolvidas pelo sistema imunitário que garantem a reação contra o HIV-1.

HÁ MAIS PROBLEMAS DE ORDEM BIOLÓGICA

Além disso, a estrutura particular e dinâmica do invólucro do vírus HIV coloca um problema de acesso aos epítomos, pequenas zonas sobre as quais devem se fixar os anticorpos neutralizantes. Assim, é preciso uma concentração considerável de anticorpos para se obter uma proteção efetiva. Além disso, o vírus é tão mutante que os anticorpos que poderiam ser eficazes não o são para todas as variantes.

A seleção de múltiplos variantes é uma propriedade bem conhecida do HIV. A variabilidade do HIV-1 é tamanha que já foram classificados em tipos: M, N, O. O tipo M tem subgrupos de A até I. Há também o “vírus mosaico”, com pedaços de sub-tipos diferentes. O que se observa para um tipo pode não valer para outro, como no caso da gripe.

NO BRASIL

Uma vacina para ser eficaz no Brasil deverá levar em conta os quatro subtipos do HIV-1 que foram identificados no país (A, B, C e F). O mais prevalente (80%) é o subtipo B, que tem diferenças em relação ao mesmo subtipo norte-americano. Também há vírus mosaico circulando no Brasil.

DIFICULDADES TÉCNICAS

Parece estar demonstrado que é impossível utilizar para o HIV as fórmulas vacinais clássicas (com vírus vivo atenuado e vírus morto), o que obriga os cientistas a tentar desenvolver vacinas da “nova geração” (vacinas com DNA e vírus recombinantes, por exemplo).

Nenhum modelo animal permite estudar diretamente o HIV-1, pois nenhum animal é sensível à infecção e à doença, além do homem. O melhor modelo é o macaco infectado pelo vírus SIV, mas cujos resultados obtidos não são completamente transponíveis para o homem.

Entre as prioridades da Unaid

Por José Esparza

José Esparza é virologista e coordenador do Programa de Vacinas da Unaid

A longo prazo, o desenvolvimento de uma vacina segura, eficaz e acessível é a maior esperança para controlar a pandemia do HIV/Aids, em especial nos países de terceiro mundo. Por esta razão, trata-se de uma das prioridades temáticas da Unaid (Programa de Aids das Nações Unidas).

As primeiras vacinas preventivas experimentais contra o HIV começaram a ser testadas em seres humanos em 1987. Desde então, mais de 5000 voluntários soronegativos participaram dos estudos em Fase I e Fase II nos EUA e Europa, mas também em países em desenvolvimento (incluindo Brasil, Cuba, China, Tailândia e Uganda). Os testes demonstraram que tais vacinas não resultam em efeitos colaterais importantes, induzindo a diferentes graus de respostas imunitárias específicas para o HIV. A única forma de saber se realmente protegem contra a Aids, porém, é a realização de testes de eficácia em Fase III.

Em junho de 1998 tiveram início nos EUA os primeiros testes de vacinas anti-HIV em Fase III, criadas por Vaxgen e baseadas na gp120, a proteína que envolve o vírus. A pesquisa pretendia reunir cerca de 5000 voluntários soronegativos, que receberiam uma vacina bivalente, contendo proteínas de duas cepas do subtipo B. O segundo teste de eficácia, envolvendo 2500 voluntários, utilizaria também

uma vacina bivalente (incluindo subtipos B e E). Começou na Tailândia em março de 1999, e os resultados preliminares deveriam ser divulgados no final de 2001. O Instituto Nacional de Saúde dos EUA está planejando agora um ensaio onde seria adotado outro conceito de vacina, desenhado para induzir anticorpos e imunidade celular (canarypox-HIV seguido de gp 120).

É importante assinalar que as primeiras vacinas contra o HIV provavelmente terão pouca eficácia e não serão capazes de substituir outras estratégias de prevenção. Na verdade, considero que quando uma substância eficiente for criada, poderá até revitalizar nossas atividades de controle, quebrando a cadeia de transmissão do vírus. Mas será administrada como parte de um “pacote” preventivo complexo, que incluirá intervenções comportamentais. De qualquer maneira, é óbvio que precisamos trabalhar intensamente para acelerar a produção de vacinas anti-Aids. Isto é particularmente verdadeiro no caso da África, já que a maior parte das candidatas a vacina existentes estão baseadas em variedades do vírus prevalentes nas Américas e Europa (subtipo B).

Através do seu Comitê Assessor de Vacinas (que conta com um representante brasileiro, o Dr. José da Rocha Carvalho), a Unaid endossou recentemente a nossa estratégia de vacinas. Esta estratégia

é voltada à promoção do desenvolvimento de vacinas apropriadas; facilitação de sua avaliação ética e científica e exploração de mecanismos para aumentar o acesso às futuras vacinas.

Trata-se de plano muito ambicioso, que somente poderá ser colocado em prática com a colaboração de múltiplos parceiros. Inclui cinco componentes:

1. Advogar por um maior empenho na pesquisa de vacinas contra o HIV entre os órgãos públicos e privados dos países desenvolvidos e em desenvolvimento;
2. Guiar e coordenar os esforços internacionais, incluindo assessoria aos países na criação de consensos, políticas e/ou recomendações em diferentes aspectos (desde ética até a seleção de cepas virais para sua inclusão nas vacinas);
3. Promover a elaboração de produtos que sejam apropriados para avaliação e uso futuro, especialmente em países no terceiro mundo (incluindo as atividades da rede de isolamento e caracterização do HIV e a ênfase a novos conceitos de vacina);
4. Facilitar a avaliação de vacinas em países em desenvolvimento, apoiando as atividades de treinamento, pesquisa e reforço institucional;
5. Estudar mecanismos para facilitar o acesso a futuras vacinas, sobretudo nos países em desenvolvimento.

A retomada das pesquisas

Após uma fase de pessimismo, tudo indica que as pesquisas em busca de vacinas estejam avançando. Dois grandes estudos em larga escala, utilizando o mesmo produto, o gp 120, estão sendo realizados na Tailândia e Estados Unidos. Soma-se ao fato as recentes declarações do presidente Bill Clinton de que “em dez anos deve ser produzida uma vacina eficaz contra a Aids”. Também o G7, grupo dos países ricos, e o Banco Mundial estão agora interessados em financiar a produção de vacinas anti-HIV.

A retomada das atenções às vacinas chegou em um momento crítico. As companhias farmacêuticas vinham se retirando das pesquisas com estas substâncias por uma variedade de razões. Os produtos obtidos a partir da glicoproteína gp 120, até então, não demonstravam o poder de neutralizar as cepas do vírus HIV extraídas de pessoas infectadas. O resultado: em junho de 1994 o governo dos EUA decidiu continuar - mas não expandir - os ensaios com estas vacinas. Conseqüentemente, as companhias farmacêuticas e de biotecnologia reduziram seu compromisso com a pesquisa e desenvolvimento no setor.

O FOCO AGORA É O TERCEIRO MUNDO

Neste momento, o foco da testagem de vacinas deslocou-se para os países em desenvolvimento. Na Tailândia, as taxas crescen-

tes de infecção criaram a decisão política de testar vacinas candidatas que certamente não serão 100% efetivas. Porém, estima-se que mesmo uma taxa modesta de proteção poderia ter um impacto importante na diminuição de novas infecções.

Um estudo de fase III de uma vacina bivalente gp 120 começou naquele país em março. Pesquisadores esperavam envolver 2.500 usuários de drogas intravenosas provenientes de 17 centros de tratamento de Bangkok durante 30 meses de pesquisas. A vacina é produzida com pedaços do envoltório do HIV, o gp 120. De acordo com José Esparza, da Unaid, o ensaio “fornece uma boa lição sobre como estudos de vacinas podem ser conduzidos de uma maneira aberta e unida”. O laboratório VaxGen divulgou que a meta é envolver 5.000 participantes na versão norte-americana da fase III do estudo gp 120.

O baixo custo e o modo de administração fácil estão entre as preocupações iniciais para a produção de uma vacina a ser utilizada nos países em desenvolvimento. Infelizmente, os produtores potenciais escolheram direcionar seus esforços de pesquisa para outros rumos, temendo eventuais perdas financeiras.

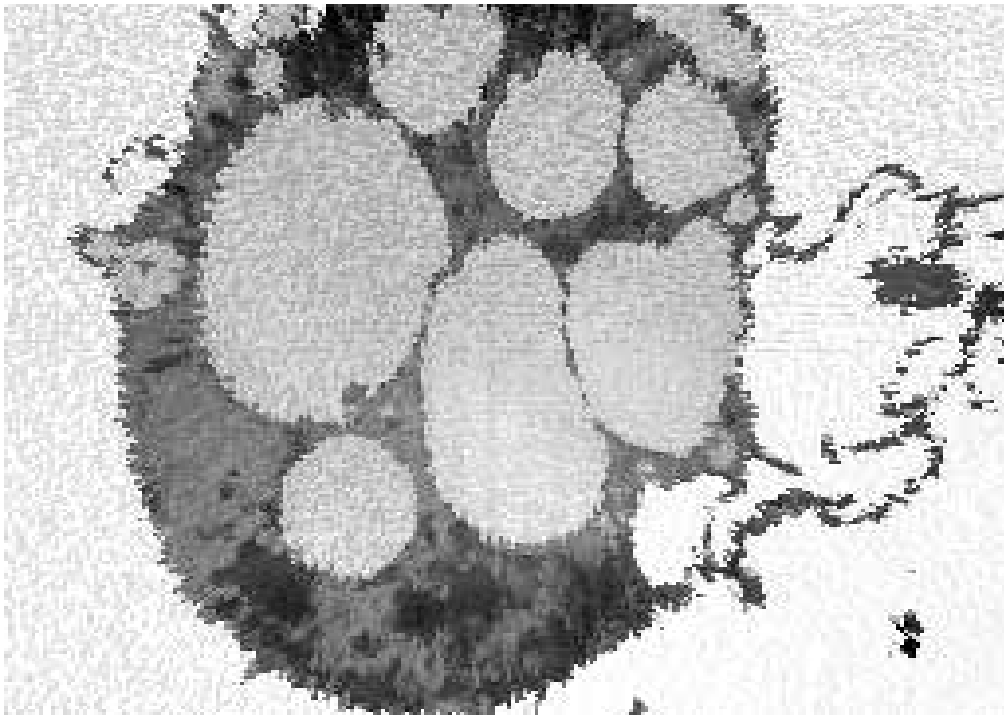
VARIAÇÃO DO HIV

Uma outra preocupação, já abordada nesta edição, é a grande variabilidade do HIV, tanto em pessoas infectadas (se conhece mais

de 660 variedades), quanto em populações infectadas (subtipos). O HIV-1 está classificado em dois grupos: M e O. O grupo M tem até o momento 9 subtipos. Os subtipos dentro de um mesmo grupo diferem geneticamente entre si em pelo menos 30%. Uma vacina ideal deveria suscitar a imunidade a todos os subtipos de HIV que pudessem afetar o vacinado.

O setor de pesquisa em Aids do Instituto Nacional de Saúde dos EUA anunciou a liberação de maiores fundos para a pesquisa em vacinas e um “programa de pesquisa em vacinas reestruturado e redirecionado”. Mais ainda, deram frutos os esforços de Seth Berkley da Fundação Rockefeller em Nova York, para levantar fundos em curto prazo, dirigidos pelo IAVI - Iniciativa Internacional para Vacinas contra a Aids.

O IAVI planeja também o trabalho conjunto com o Banco Mundial, governos, indústria privada, agências doadoras e agências reguladoras para aumentar o investimento na pesquisa e desenvolvimento de vacinas. Sua missão mais importante é a de estimular e guiar a criação de um esforço global coordenado para produzir vacinas que possam ser eficazes e baratas, para uso em países em desenvolvimento. Também é relevante o trabalho que vem sendo desenvolvido pela Unaid (ver artigo de José Esparza nesta edição).



PARÂMETROS DE PROTEÇÃO

Uma vacina preventiva contra o HIV deveria proteger o vacinado por diferentes vias de transmissão: intravenosa e sexual. A transmissão sexual pode ser subdividida entre as transmissões por via oral, retal e vaginal. Dados publicados mostram que a imunização que protege os macacos contra o SIV injetado na veia, não os protege contra o SIV aplicado na vagina. Isto sugere que a imunidade da mucosa difere da imunidade sistêmica e apoia a criação e testagem de combinações híbridas que induzam proteção da infecção pelas vias sexuais e intravenosa.

Estas diferenças mostram que é necessário conhecer mais a fundo o que é que realmente protege as pessoas da infecção pelo HIV. Muitos pesquisadores tentaram encontrar correlações entre várias células do sangue, citocinas e outros fatores, e a proteção contra a infecção pelo HIV. Estudos da Tailândia e Zâmbia revelam que não há diferenças aparentes nas contagens de CD4, CD8 ou as percentagens correspondentes entre as pessoas que estão em risco e se soroconvertem

e as que não se tornam soropositivas. Em resumo, segundo o Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID), “ainda se desconhece se pode existir um estado natural de proteção contra o HIV”.

PLANOS FUTUROS

É muito importante, além do engajamento dos grupos organizados, o apoio da opinião pública para o desenvolvimento de uma vacina anti-HIV eficaz. Existem poucas companhias que produzem vacinas. O patrocínio privado pode auxiliar na abertura do campo e trazer mais pesquisadores nesta cruzada. Com mais pesquisas, aumentará a chance de aparecer alguma idéia nova e inusitada. Mas talvez já existam os meios de se desenvolver uma vacina anti-HIV eficaz, sobretudo agora que tiveram início estudos de fase III.

É claro que faltam mais pesquisa nesta área crítica da Aids. O cenário ideal requer mudanças fundamentais no financiamento das pesquisas, desenvolvimento de novas parcerias e envolvimento comunitário.

Breves

FASE II NOS EUA COM ALVAC E GP120

Dados preliminares do primeiro ensaio de Fase II da combinação de duas candidatas a vacina anti-HIV, administradas a voluntários de alto risco para a infecção pelo HIV, demonstraram que a terapia é segura e capaz de suscitar respostas imunitárias em um terço dos imunizados, segundo Robert Belshe, da Universidade de Saint Louis. A informação foi apresentada em 13 de Julho de 1999, no Encontro da Sociedade Internacional para Pesquisa em DSTs.

O estudo envolve 14 centros de voluntários nos EUA e é conhecido como AVEG 202/HIVNET 014. Uma das candidatas utilizadas nesta combinação foi a ALVAC vCP205 produzida a partir de um vírus da varíola dos canários e desenhada de forma a estimular as respostas imunitárias celulares, especialmente os linfócitos T citotóxicos (CTL). Já a gp 120 é manufaturada pelo laboratório Chiron, e seu objetivo é estimular a produção de anticorpos contra o HIV.

O pesquisador acrescentou que mais de 90% dos que receberam a combinação desenvolveram anticorpos. O estudo começou em maio de 1997 e recrutou 435 voluntários sem HIV e de alto risco para a infecção. Destes, 11 se infectaram com o HIV através de

comportamento de alto risco. Seis deles eram do grupo de placebo (não recebiam a vacina), três do grupo que só recebia o vCP205 e dois do grupo que recebeu a combinação. De qualquer modo, há alguns pontos a serem esclarecidos sobre os vetores de varíola dos canários. Os estudos em andamento, incluindo o AVEG 202, mostram que um número significativo dos voluntários imunizados não geram respostas CTL detectáveis em momento algum do teste.

Há três modelos de vetores da varíola em estudo: VcP205, VcP1433 e VcP 1452, considerados como os mais avançados. Este último será estudado no Brasil.

COMEÇA EM UGANDA ESTUDO COM CANARYPOX

O primeiro ensaio de vacinas em Uganda foi lançado oficialmente em fevereiro deste ano. A vacina que começou a ser estudada, *canarypox Vector* (Alvac vCP205) é produzida pelo laboratório Pasteur-Mérieux-Connaught. A proposta do ensaio, financiado pelo US NIAID, é avaliar as respostas imunes dos vacinados. Está sendo conduzido em dois locais em Uganda: o *Joint Clinical Research Centre* (JCRC) e o *Virus Research Institute*. Um total de 40 voluntários serão envolvidos. Os preparativos para os testes tiveram início em 1992, após Uganda ter sido classificado pela Organização Mundial da Saú-

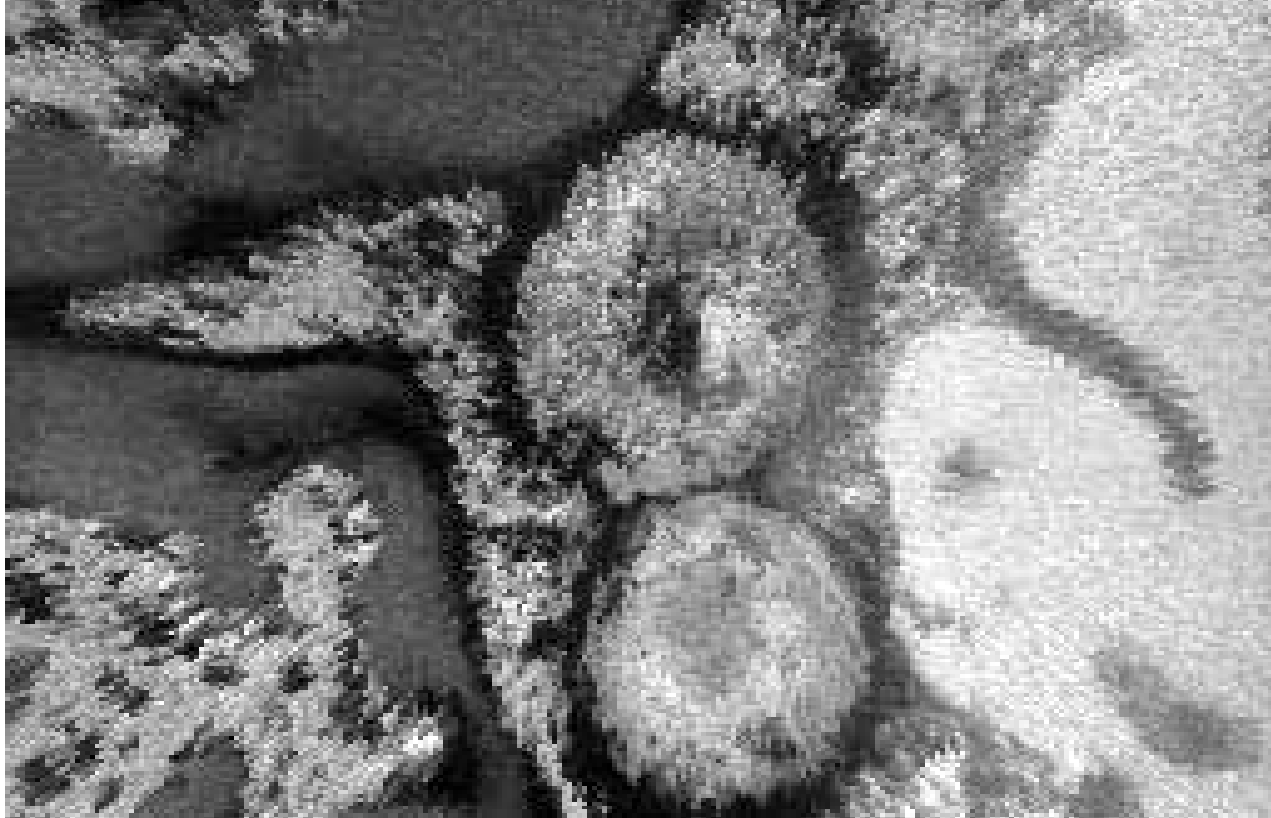
de como um dos países com a capacidade de participar de ensaios com vacinas anti-HIV.

AUSTRALIANOS TESTAM COMBINAÇÃO DNA/FOWLPOX

Estava marcado para este ano um estudo com seres humanos utilizando vacina resultante da combinação HIV DNA/Fowlpox, a ser realizado na Austrália. Um *workshop* organizado pelo Conselho Nacional de Aids e Doenças Relacionadas daquele país concluiu que a combinação já estava pronta para maiores estudos. A fase I de ensaios com indivíduos soropositivos deveria envolver 40 pessoas no país. Os pesquisadores australianos pretendiam realizar estudos mais amplos em países asiáticos, incluindo Vietnam ou Cambodja.

“HUMANIZAÇÃO” DE SEQÜÊNCIAS DE DNA

Recente conferência organizada pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH) teve como tema “Novos Conceitos no Desenvolvimento de Vacinas contra a Aids”. Durante a ocasião, John Shriver, do laboratório Merck, forneceu novas informações sobre o programa de vacinas da companhia. Utilizando engenharia genética, os pesquisadores da Merck alteraram a “chave” genética do HIV, na tentativa de maximizar seus níveis de expressão. Isto incluiu “humanização” das suas seqüências, ou seja, modificação de



alguns códigos de DNA virais para aqueles usados mais comumente em humanos, sem alterar as sequências de proteínas contidas nelas. Em testes com ratos, as versões humanizadas de HIV DNA demonstraram maior imunogenicidade do que aquelas nativas, sem modificações de DNA.

COMITÊ RECOMENDA A SUSPENSÃO DE ENSAIO COM VACINA TERAPÊUTICA

Em maio de 1999, o Comitê de acompanhamento de segurança do ensaio de Fase III do Remune, também conhecido como vacina SALK, recomendou a suspensão do teste, depois de não terem sido encontradas diferenças significativas entre os grupos que recebiam a droga e aqueles que recebiam placebo. Remune é uma vacina terapêutica cuja finalidade é estimular o sistema imunitário e reduzir a doença em pessoas já infectadas com o vírus HIV. Os produtores do Remune, *Imune Response Corporation* e a *Agouron*, sugeriram que a falta de resultados ocorreu porque muitos voluntários tinham iniciado a terapia com co-

quetel depois do início do teste, o que mascarou quaisquer efeitos benéficos da vacina. Como a terapia com o coquetel reduziu os parâmetros clínicos de avaliação (infecções oportunistas e morte) a níveis muito baixos, os produtores planejam focar estudos que meçam parâmetros correlatos, como contagens de CD4 e cargas virais.

O VÍRUS VIVO ATENUADO E A PROGRESSÃO PARA AIDS

Em junho 1999 pesquisadores australianos informaram que um grupo de pessoas infectadas com uma cepa atenuada de HIV parece evoluir para doença e lesão do sistema imunitário. O grupo, denominado Cohorte do Banco de Sangue de Sydney, inclui um doador de sangue e oito pessoas que se infectaram antes de 1985 via transfusão de sangue. Todos estavam infectados com a mesma cepa de HIV, que não tem um gene *nef*. Por muitos anos a coorte pareceu estar livre de progressão para doença. Porém, de acordo com o último informe, publicado no número de três de junho de 1999 do *New England Journal of Medicine*, 3 pes-

soas (o doador e dois receptores) desenvolveram sinais de progressão, incluindo carga viral detectável e contagens de CD4 declinantes. Três outros membros não mostram sinais de progressão virológica ou imunitária. Os achados constituem uma decepção para aqueles que esperavam que a cepa atenuada poderia ser usada como uma vacina segura. Este informe sugere que o uso de vacinas de vírus atenuado vai ser mais complicado do que se esperava.

RESPOSTA HUMORAL

A resposta imunitária a um antígeno tem dois braços. O braço humoral é o responsável pela produção de anticorpos, que se ligam ao vírus ou às células infectadas para ajudar na sua destruição. O outro braço, o celular, é constituído por células que eliminam vírus e células infectadas. Entre essas células “assassinas” estão os linfócitos T citotóxicos (os CTL). Apesar de ainda não haver consenso sobre qual dos braços seria o mais importante para eliminar ou neutralizar o HIV, a hipótese é a de que a resposta dos CTL seria essencial para esta tarefa.

França é contra pesquisas em larga escala

“**N**o estágio atual do conhecimento científico, os ensaios de fase III de vacinas são inúteis e potencialmente perigosos”, alerta documento da *Agence National de Recherches sur le Sida (ANRS)*. A seguir, os principais argumentos contidos na publicação do ANRS “*10 anos de pesquisas contra a Aids na França*”, lançado no final de 1998.

✓ A pesquisa de vacinas contra a Aids tem sido motivo de debates passionais e irracionais. Assim, é importante ressaltar alguns fatos e princípios.

✓ A pesquisa de uma vacina é uma prioridade. Sem vacina não há nenhuma possibilidade de determos a epidemia. É correta a reivindicação insistente de grupos, ressaltando a importância desta pesquisa e mobilização de energias e recursos.

✓ A divulgação na mídia e a publicidade que se faz sobre a questão de vacinas anti-HIV são muito grandes. Mas é importante que as pressões sejam balizadas pela realidade. Os fatos devem ser apresentados como são.

✓ Até agora ninguém sabe se será possível ter uma vacina contra o HIV. O problema não é de ordem financeira, mas de ordem científica. O cenário é muito diferente de qualquer outra vacina. O HIV evoluiu para atacar as defesas imunitárias de maneira surpreendentemente eficaz.

✓ Melhorar pelo menos uma parte das respostas imunitárias induzidas parece ser algo possível nos próximos anos. Mas isto implica em acelerar a pesquisa e notadamente multiplicar os ensaios de Fase I em humanos. Atualmente é pequeno o número de pesquisas que nos possam fornecer respostas claras e razoáveis.

✓ A situação científica atual não justifica em nada o lançamento de pesquisas de Fase III, inúteis e potencialmente perigosas. Deixar que a abordagem empírica negligencie cem anos de desenvolvimento científico é um absurdo.

✓ Nenhuma evidência científica de pesquisa não clássica deve ser colocada de lado, desde que tenha o mínimo de credibilidade. Por vezes deve ser rapidamente testada, se possível em modelos animais, para verificar se tem fundamento. Mas, em compensação, a passagem da pesquisa para seres humanos deve ser adiada até que a questão seja seriamente elucidada. Este é um direito fundamental do homem, que não deve se submeter a experimentações inúteis e, por vezes, perigosas.

✓ Nem todos estão convencidos de que não há razão para o início de uma pesquisa em larga escala atualmente. Um argumento irracional tem sido evocado para justifi-

car os ensaios de fase III. Se refere ao fato de que o desenvolvimento de vacinas anteriores, como a vacina contra a poliomielite que surgiu em 1950, deu resultados positivos, mesmo sem ter obedecido critérios que hoje não exigidos.

✓ É descabida a escolha entre vacina ou medicamentos anti-retrovirais. Nós precisamos dos dois. Mas mesmo se uma vacina eficaz estiver imediatamente disponível, não poderá ser colocada em prática em larga escala antes de pelo menos uma década e não irá erradicar a infecção pelo HIV antes de várias décadas. Cem milhões de pessoas infectadas neste período devem ser tratadas, e não o serão por uma vacina. A indústria farmacêutica e os laboratórios de pesquisas envolvidos com vacinas e antivirais não são os mesmos, até por causa das problemáticas distintas. Colocar em oposição vacinas e medicamentos não tem o mínimo sentido.

✓ É necessária a tomada de consciência de que a pesquisa de uma vacina contra a Aids é considerada de alto risco para a indústria farmacêutica. Para termos uma vacina, os poderes públicos devem apoiar os laboratórios. Se deixarem de fazer isso, a pesquisa industrial de uma vacina não tardará a desaparecer.

A participação do Brasil no esforço mundial

José da Rocha Carvalho, médico sanitário, é o coordenador do Comitê Nacional de Vacinas Anti HIV/Aids do Ministério da Saúde, além de dirigir o Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Em entrevista ao **Boletim Vacinas**, fala da importância da inserção do Brasil no contexto internacional de vacinas anti-HIV.

Há muita expectativa em torno de uma vacina eficaz para conter a pandemia da Aids. A idéia chegou quase a ser abandonada, mas agora a impressão é de que há alguns avanços. Fale um pouco desta nova perspectiva.

Carvalho: Desde que foi descrita a natureza da infecção pelo vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, pensou-se imediatamente no paradigma das doenças transmissíveis. A cada doença corresponde um germe, uma imunidade, uma sorologia e, portanto, uma vacina. Pelo menos em tese, o raciocínio é válido e domina o ambiente científico mundial na área médica, desde o século passado.

Os países mais ricos, centros importantes de pesquisa e desenvolvimento de produtos em geral, dominam também a produção de agentes biológicos usados em saúde. Puseram-se imediatamente em ação para empregar a tecnologia moderna de produção de imunobiológicos para enfrentar a nova epidemia. Tratando-se de uma in-

fecção de células do próprio sistema imunitário a tarefa não é tão simples. Os cientistas desde logo perceberam essa complexidade, que se desdobra nos campos científico, técnico, operacional e, sobretudo, no domínio da ética. Laboratórios localizados nos países desenvolvidos, que concentram a tecnologia mais avançada na pesquisa básica, no desenvolvimento e nos testes pré-clínicos em animais (macacos e chimpanzés), foram os que primeiro conseguiram formular, produzir e testar produtos candidatos a vacina anti-HIV/Aids.

A pesquisa em larga escala é necessária... e polêmica!

Carvalho: Colocou-se, desde logo, o problema de realização dos testes de larga escala, em condições naturais, em milhares de voluntários. Por inúmeras razões, esses testes devem ser realizados em diversos lugares, em vista das diferenças inerentes à infecção por HIV, entre as cepas de vírus que circulam pelos países e da própria resposta imunológica das pessoas que se infectam. Esta, pode variar por razões de natureza genética, nutricional, ou de contatos prévios com outros agentes patogênicos, entre outras. Essa necessidade de realização dos testes dos novos produtos em vários lugares não é exclusiva da infecção por HIV. Vale para todas as propostas de novos agentes imunizantes e não termina

nunca: às vezes, passadas décadas de seu uso rotineiro na população, descobrem-se novos efeitos, adversos ou favoráveis, de produtos antigos.

E qual é o papel dos países em desenvolvimento?

Carvalho: Ao se iniciarem os esforços para desenvolver uma vacina anti-HIV, buscou-se, desde logo, países fora do clube exclusivo dos mais ricos para também aí serem realizados os testes. Por razões de natureza epidemiológica, científica, técnica e operacional, a Organização Mundial da Saúde (OMS), escolheu quatro países “em desenvolvimento”, Brasil, Ruanda, Tailândia e Uganda.

Quando surgiram os primeiros entendimentos com o Brasil?

Carvalho: Foram realizados em 1991, ainda no governo que viria a ser cassado pelo povo e pelo Congresso Nacional. O início foi conturbado: um Ministro, arrogante e mal informado, rejeitou liminarmente a inclusão do Brasil no esforço internacional, sob alegação de que “não seremos cobaias do primeiro mundo”. Coube à sociedade organizada, especialmente as ONGs que se dedicavam à questão da Aids, exercer forte pressão sobre o executivo e o Congresso. Esclarecendo a população para que nossa posição fosse revista e pudéssemos participar de um processo

complexo, diretamente ligados à OMS. O Ministério da saúde criou, junto ao Programa Nacional de DST/Aids, um Comitê Nacional de Vacinas anti-HIV, que desde 1992 trata dessa questão, tendo no mesmo ano elaborado um Plano Nacional de Vacinas anti-Hiv/Aids.

O Comitê Nacional é constituído por dez representantes da comunidade científica e cinco do movimento comunitário, eleitos a cada dois anos no Encontro Nacional de ONGs/Aids.

Qual o critério para escolha do nosso país?

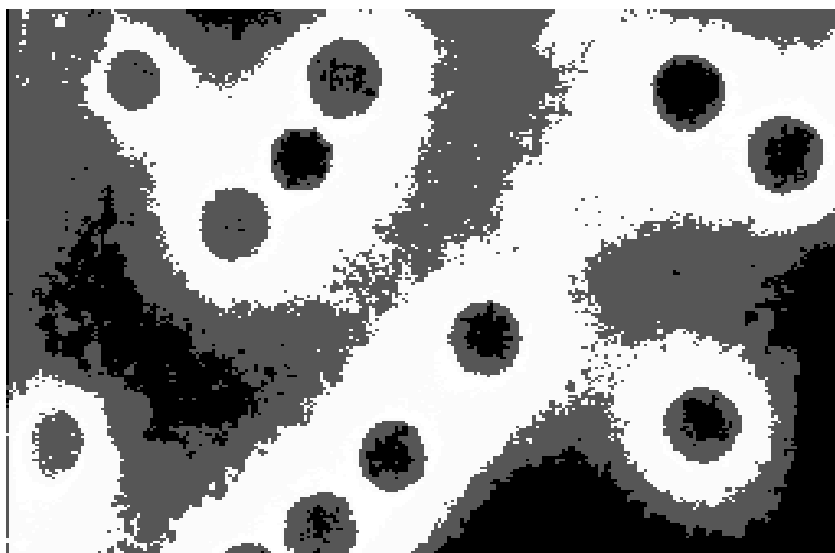
Carvalho: A escolha do Brasil e dos outros três países deve-se, sem dúvida, à intensidade da epidemia. Mas, também, ao desenvolvimento de grupos de pesquisa nos lugares escolhidos, muitas vezes ligados a universidades e grupos de pesquisa nos “países centrais”. Não é exatamente o nosso caso, mas não fugimos muito desse quadro: existem técnicas de pesquisa básica que, por sua complexidade, somente são atualmente disponíveis nos países mais avançados cientificamente. Se não nos associarmos, dificilmente teremos condições de prosseguir com estudos em nosso meio. Reside aqui uma das questões estratégicas centrais: como nos associarmos sem perder nossa soberania? As tentativas feitas pela intermediação de agências multilaterais, do complexo das Nações

Unidas (ONU), têm exatamente essa finalidade: uma terceira parte formalmente independente, que possa intermediar os entendimentos. Foi assim, no início, com a própria OMS, que desde 1996 foi substituída por uma nova agência, a Unids, exclusivamente voltada para a epidemia da Aids e na qual estão representadas, além da OMS, o Banco Mundial, Pnud, Unicef, Population Council, Unesco e, mais recentemente, a Undcp (Programa da ONU voltado para o Controle de Drogas).

O Brasil terá um novo Plano Nacional de Vacinas anti-HIV/Aids. Qual a importância disso?

Carvalho: O Plano Nacional de Vacinas anti-HIV/Aids foi aprovado em 1992 e sua Primeira Revisão (outubro de 1999) está pronta e já foi encaminhada ao Ministro da Saúde para se tornar política pública oficial no país. Merece atenção especial a análise dos resultados da primeira fase de implementação do Plano (1992 a 1999) e as perspectivas para o futuro (2000 em diante).

O Plano original contemplava os componentes isolamento e caracterização, clínico, epidemiológico e sócio-comportamental. Os quatro foram desenvolvidos em maior ou menor escala. Criou-se uma rede de laboratórios para monitorar os HIV circulantes no país. Realizaram-se estudos epide-



miológicos e comportamentais em *cohortes* de voluntários HIV negativos, somando mais de 3.500 pessoas acompanhadas rigorosamente. Aqueles que se tornaram HIV-positivos durante o estudo foram incluídos em estudos especiais: para análise da evolução natural da infecção e do seu andamento quando se usa terapia precoce com anti-retrovirais. Além disso, um grupo de 30 voluntários HIV negativos foi incluído num estudo de pequena escala com um produto “candidato a vacina”, em Belo Horizonte e no Rio de Janeiro.

Então, o Brasil está capacitado para testar vacinas futuramente?

Carvalho: Do que foi executado nesse período podemos concluir que o Brasil, através de diversos centros de pesquisa, deu uma demonstração de que se encontra perfeitamente capacitado a realizar novos testes em escala reduzida.

Estes têm a finalidade de analisar a segurança dos produtos e a sua capacidade de produzir respostas de imunidade celular ou de anticorpos neutralizantes. Um novo ensaio, com produto novo, está para ser iniciado no Rio de Janeiro, com 40 voluntários, num total de 120, recrutados em 3 países: Brasil, Haiti e Trinidad & Tobago.

Quem sabe se, no início do novo século, em 2001, com o inestimável apoio das ONGs, poderemos pensar em planejar um estudo em escala de mundo real. Com milhares de voluntários HIV-negativos que auxiliem no esforço para obter uma vacina eficaz, capaz de conter a epidemia de Aids, no Brasil e no mundo. Mas, sobretudo, esperamos seguir compartilhando esforços para que o mundo todo tenha acesso real a uma vacina que se mostre eficaz. Ao contrário do que, até aqui, não se consegue com a terapia combinada de antiretrovirais.

Projetos preparam voluntários para testar vacinas anti-HIV

Em meados de 1994 tiveram início quatro projetos brasileiros com o objetivo de preparar voluntários para possíveis futuros testes de vacina preventivas contra a Aids: o Bela Vista, sediado em São Paulo; Horizonte, em Minas Gerais; Praça Onze e Projeto Rio, no Rio de Janeiro. São estudos epidemiológicos denominados *coortes* ou “grupos de pessoas observadas durante certo tempo e local determinados”. No caso, foi escolhido como público-alvo os homossexuais masculinos soronegativos, teoricamente um grupo mais vulnerável à infecção pelo HIV, tendo em vista a adoção de comportamentos sexuais de risco.

Nos quatro estudos, a técnica de recrutamento foi a visita aos locais freqüentados por gays masculinos. Após responderem questionário sobre comportamento e práticas sexuais, eram convidados a integrar a pesquisa, conduzida por equipes multidisciplinares devidamente capacitadas. Os participantes, com idade entre 18 e 59 anos, (50, no estudo carioca), homossexuais ou bissexuais com resultado negativo para a Aids, se comprometiam a comparecer na sede dos projetos a cada seis meses, respondendo minucioso questionário sobre práticas íntimas. Passariam também por avaliação psicológica, consultas médicas e exames de laboratório para rastrear HIV, sífilis e hepatite B e fariam parte de atividades como ofi-

cinas de sexo seguro e discussões depois de vídeos e palestras.

Apesar de três das quatro *coortes* manterem-se em plena atividade, existe uma característica fundamental que distingue hoje a sediada no Rio de Janeiro: o período preparatório finalizou-se em 1997 e brevemente deverão ser recrutados voluntários para testes de vacinas em fase II, ou seja, num grupo reduzido de seres humanos. Alguns importantes resultados parciais, no entanto, já foram apresentados pela coordenação dos projetos. Entre eles, o índice de soroconversão para Aids: 34 dos 753 pesquisados pelo Praça Onze tiveram resultado positivo no decorrer do ensaio; o mesmo ocorreu com 16 dos cerca de 900 participantes do Bela Vista e 18 dos 521, do Horizonte.

Não se pode deixar de mencionar os esforços da Fiocruz, no Rio de Janeiro, e a UFMG, em Belo Horizonte, que uniram-se em 1994 para testar um produto candidato a vacina, produzido pela *United Biomedical Incorporated*. Tratou-se do Projeto Rio, quando um grupo de 30 voluntários HIV negativos foram incluídos em um estudo de pequena escala.

BELA VISTA: 11% FORAM EXCLUÍDOS NO INÍCIO

Poucos dos voluntários iniciais se mantiveram inseridos no Bela Vista, de São Paulo. Entre os motivos apontados pela socióloga

Cristiane Gonçalves Meireles da Silva, coordenadora de campo do estudo, está o desgaste pelo tempo de duração da *coorte*. “Vários já estavam cansados da obrigação de vir ao projeto a cada semestre e outros tiveram as prioridades de vida modificadas”, opina. A outra razão é insólita: abandono devido a mudança da sede, da Rua Frei Caneca, região central, área considerada de acesso mais fácil do que o endereço atual, na Rua Santa Cruz, bairro da Saúde.

A modificação não ocorreu apenas em nível físico. Segundo Cristiane, o financiamento do estudo, até o final de 1998, ocorreu por conta da Uniaids, sendo transferido depois para o Programa Estadual de DST-Aids. “Retomou-se o interesse em vacinas. Durante certo período houve inversão de valores, as vacinas caíram para 2º plano devido às drogas antivirais”, considera. Além do Programa Estadual, são parceiros na condução do projeto o Ministério da Saúde, Instituto Adolf Lutz, Instituto de Saúde e CRT, para onde são encaminhados os que se tornam HIV +, que recebem tratamento diferenciado devido à infecção recente.

Os voluntários têm a informação de que a participação nos ensaios não implica, obrigatoriamente, em ser submetidos aos testes de vacinas. Ao todo, 1082 voluntários assinaram o termo de consentimento informado para entrar no estu-

do. Destes, 117 (10,8%) foram excluídos por serem HIV-positivos. Em abril 1999 o projeto Bela Vista registrava a passagem de 907 voluntários na coorte (desde agosto 1994) mas nem todos retornavam ao projeto. A incidência de soroc conversão variou de 0,5 a 2,9 % pessoas/ano, de acordo com o período analisado. Ao todo 16 voluntários se infectaram pelo HIV ao longo do estudo. Isso representa uma densidade de incidência de 1,5 em cada 100 pessoas por ano. Sobre a participação dos voluntários em teste de vacina, mais da metade aceitaria; 17,2% disse não e um quarto gostaria de saber mais antes de decidir. A maioria dos que aceitaram testar uma vacina, o fazem “para colaborar”, e “por motivos humanitários”. Uma parcela considerável (30%) testaria a vacina “prevenir e fazer sexo tranqüilo, sem preocupação”.

Mais informações:

Jrcarval@usp.br ou
prev@zaz.com.br

HORIZONTE:

50% TESTARIAM A VACINA

Mas o que leva à pessoa a decidir engrossar o contingente da fase preparatória, ainda tão distante dos testes de vacinas propriamente ditos? “Há várias vantagens para os voluntários, desde a oportunidade de tomarem parte de fóruns e debates sobre sexualidade, que os ajudam a superar dificuldades quanto

à afetividade, recebimento de preservativos e exames gratuitos para aids e outras doenças. Aqui em Belo Horizonte ganham ainda carteirinha definitiva do Hospital das Clínicas, com acesso a todos os tratamentos necessários”, explica Edson Ildefonso de Oliveira, psicólogo e coordenador do Projeto Horizonte, organizado pela Universidade Federal de Minas Gerais.

O ponto fundamental para a manutenção dos voluntários durante todo o tempo da coorte, entretanto, são as efetivas estratégias de prevenção e aconselhamento, de acordo com a pesquisa *Projeto Horizonte: coorte de homossexuais e bissexuais masculinos para estudo de incidência da infecção pelo HIV e para futuros ensaios clínicos com vacinas candidatas anti-HIV*, de autoria de Marília Greco, que traz as análises preliminares do ensaio. Entre outros resultados, encontrou-se: 1) Decréscimo de sexo anal ativo e passivo não protegido; 2) Sexo oral se sobressai entre as práticas sexuais; 3) Elevado percentual de sexo anal protegido com parceiros ocasionais (84,3%). Este percentual baixa para 62,2% com parceiros fixos, levantando a questão da proteção “imaginária” que o envolvimento emocional propicia; 4) Entre os bissexuais, as práticas de risco são maiores na relações heterossexuais.

Dos 554 gays masculinos recrutados, 48 (8.7%) eram positivos

para HIV-1 já no início e, portanto, foram excluídos. Atualmente o estudo conta com 506 voluntários cadastrados. Ao longo da pesquisa 18 pessoas foram infectadas pelo HIV, de acordo com dados do final de 1998. Estes integram um novo grupo de estudos. A incidência relatada é de 1.46% pessoas/ano. Cerca de 50% participariam de um ensaio de vacinas. Responderam não 23,4% enquanto que o restante precisaria de mais informações para a decisão. Das razões levantadas para testar uma vacina, 31.3% levantaram “questões humanitárias” e 12,3% “desejo de se proteger”. Do total, 10% afirmou que não participaria por “medo de se contaminar pela vacina”.

Mais informações:

greco@medicina.ufmg.br

PRAÇA ONZE: ALTA

INCIDÊNCIA EM JOVENS GAYS

Deve ter início em breve um estudo clínico de Fase II ligado ao Projeto Praça Onze. Serão recrutados 40 voluntários para testar uma combinação de duas vacinas anti-HIV, fornecidas pelas indústrias produtoras, Pasteur Merieux/Connaught, da França, e Chiron Vaccines, dos EUA. “Foram escolhidas por terem se mostrados seguras em testes anteriores e por ser a combinação das duas a forma mais promissora já experimentada para a estimulação da resposta imu-

ne”, explica Regina F. do Lago, médica e uma das coordenadoras do estudo, que enfatiza que nenhuma destas substâncias é produzida a partir do HIV e, por isso, não causam infecção.

Sobre o estudo da coorte do Praça Onze, Regina acrescenta: “cumprimos o planejado, ou seja, finalizamos a fase preparatória dentro do período previsto e já partimos para a seguinte. O estudo está sediado no Hospital Escola São Francisco de Assis e conta com a participação de profissionais da Fiocruz e dos grupos Pela Vidua Rio e Niterói. Alguns dos participantes da primeira etapa também farão parte do estudo clínico de vacinas e outros deverão ser aproveitados em um ensaio paralelo de quimioprofilaxia. A grande novidade, porém, é a inclusão de mulheres no universo pesquisado. O primeiro grupo, composto por 30 voluntários, receberá uma das vacinas ou ambas. O segundo, composto por 10 voluntários, tomará apenas placebo (substância sem efeito). Somente ao final do estudo os voluntários e pesquisadores saberão quais participantes receberam vacinas e suas respostas, comparadas.

O estudo de coorte incluiu homossexuais masculinos soronegativos, com idades de 18 a 50 anos. Foram acompanhados 753 voluntários por 1,5 anos, em média. Destes, 34 se soroconverteram (tornaram-se soropositivos para o HIV). Isto corresponde a uma taxa de soroincidência de 3,1% pessoas/ano. O dado mais alarmante, no entanto, é que entre os menores de 20 anos a incidência anual subiu para 8,4%.

Os fatores de risco comprovados foram: idade inferior a 25 anos; soropositividade para Hepatite B; relação sexual no primeiro encontro, nos seis meses anteriores; história de gonorréia ou condiloma nos seis meses anteriores à soroconversão. No momento do recrutamento 85% dos participantes afirmaram que participariam de uma pesquisa de vacinas.

No sangue de 24 voluntários que se infectaram pelo HIV foi encontrado o subtipo B do HIV-1. Em uma pessoa, o subtipo F. O subtipo B é o mais comum no Brasil, mas nem sempre é idêntico ao mesmo subtipo da Europa e Estados Unidos.

Para maiores informações:

*e-mail: rlagos@ax.apc.org
maurosch@hucff.ufjf.br*

Algumas diferenças entre os três projetos

✓ A fase de preparação para os testes de vacinas já terminou no Praça Onze mas continua no Bela Vista e Horizonte.

✓ Foi grande o número de voluntários que desistiu de participar da coorte do Bela Vista ao longo dos anos de atividade, ao contrário do que ocorreu no Horizonte: 478 dos 521 voluntários recrutados (outubro de 94 a agosto de 98) encontravam-se inseridos no projeto.

✓ Os projetos Praça Onze e o Horizonte foram realizados por hospitais universitários enquanto o Bela Vista foi implementado em centros de Saúde, como o CRT e Instituto de Saúde.

✓ Até o momento, apenas homens estão envolvidos no Bela Vista e Horizonte, enquanto que já se prevê a participação de 20% de voluntários do sexo feminino na fase II de testagem de vacinas do Praça Onze.

Estudos americanos

Estudos semelhantes com homossexuais masculinos vêm sendo conduzidos nos Estado Unidos, desde 1994. Apesar das coortes estarem ligadas a um futuro teste de vacina anti-HIV, elas acabam fornecendo informações comportamentais sobre os riscos ligados à infecção por via sexual.

Um dos estudos, a coorte Achieve, organizada em Nova York, incluiu 622 gays soronegativos recrutados entre 1993 e 1995. Outro, de maior porte, agrupou 2189 homossexuais, entre 1993 e 1994, em três coortes: Chicago, Denver e São Francisco.

Após um ano, o número de pessoas que permaneciam nas coortes era de 80% em Nova York e 84% em média nas demais cidades.

Em termos de comportamento de risco, durante os três meses precedentes à entrada na coorte, os resultados em Nova York eram os seguintes: número médio de parceiros: 7,5; quantos declararam que tiveram pelo menos um parceiro soropositivo: 20,3%; pelo menos uma penetração anal passiva desprotegida: 13,7%; pelo menos uma penetração anal ativa desprotegida: 19,9%. Além disso, 2,6% declararam rompimento do

preservativo em alguma situação.

Na outra coorte os dados dos seis meses anteriores à entrada no estudo são: número médio de parceiros: quatro; proporção de indivíduos que tiveram pelo menos um parceiro soropositivo: 20%; pelo menos uma relação com penetração desprotegida: 32%; pelo menos um acidente com rompimento do preservativo: 19%.

As taxas de incidência do HIV nas coortes são respectivamente: 2,9/100 pessoas/ano em Nova York e 2,3/100 pessoas/ano nas demais cidades.

Além disso, 10,8% declararam que tiveram pelo menos uma DST nos 12 últimos meses em Nova York e 9% em média nas outras cidades.

Outras conclusões dos dois estudos: É impossível, neste tipo de coorte, limitar-se às declarações dos indivíduos para caracterizar os níveis de risco. Mesmo assim, ficou demonstrado que os gays masculinos com menos de 25 anos e os que têm baixa escolaridade é que estão mais vulneráveis à infecção pelo HIV. Da mesma forma, os casais homossexuais estáveis tendem a “relaxar” na prevenção. São, certamente, pistas importantes para estratégias de prevenção, inclusive no Brasil

“Me infectei após entrar no estudo”

Um dos voluntários do Projeto Bela Vista foi o economista André*, 32 anos. Mesmo considerando a experiência como válida – se tornou uma espécie de “multiplicador” de conhecimentos entre os amigos – André tornou-se soropositivo para o HIV em 1997, quando ainda fazia parte do projeto. Veja, a seguir, como isso aconteceu.

Quando e por que você decidiu participar do Projeto Bela Vista?

André - Tomei conhecimento em 1993, através de equipes que procuravam em bares gays voluntários dispostos a responder perguntas sobre o próprio comportamento sexual e a candidatar-se a testes para futuras vacinas. Naquela época o público, especialmente o homossexual, parecia apático demais a respeito do assunto. Como eu havia perdido um amigo muito querido, gostaria de fazer alguma coisa em prol das pessoas que sofriam pela Aids. Minha esperança era a de que a vacina pudesse ser a cura da doença.

Você participou do primeiro grupo de voluntários do Projeto Bela Vista. Como era no início?

André - Quando me inscrevi, o projeto funcionava na Rua da Consolação. Primeiro era ministrada palestra, depois passávamos por entrevista com a psicóloga e por fim, recebíamos o contrato onde preservava-se o sigilo da nossa identidade. Éramos “números”, e isso dava liberdade para respondermos à questões tão íntimas, garantindo também que ninguém “de fora” saberia se nos tornássemos HIV positivos. Comparávamos de seis em seis meses, quan-

do eram realizados exames clínicos, laboratoriais e respondíamos ao questionário sobre nossa vida sexual. Durante todo o tempo, ficava claro que poderíamos desistir dos testes de vacinas na próxima fase.

O comportamento dos participantes foi se modificando com o passar do tempo?

André - Sem dúvidas. Acontecia uma espécie de indução à prática de sexo seguro, pois o objetivo era realizar um teste de vacinas com aquelas pessoas. Só que nada de radical. Havia ênfase à prevenção, mas também pensava-se nos voluntários que eventualmente se contaminassem. Tipo, lembrando-os de que o HIV não era aquele bicho de sete cabeças.

O contrato estabelecia, ainda, que os que se tornassem soropositivos teriam atendimento preferencial e leito disponível no Emílio Ribas ou no CRT.

Mesmo inseridos neste contexto, alguns voluntários acabaram se infectando. Como isso ocorreu com você?

André - Não relaxei na prevenção, praticava sexo seguro. Foi um acidente, durante uma transa à toa. A camisinha estourou e a pessoa não percebeu.

Eu era tão metódico que, quando o resultado do Elisa deu positivo, deduzi que só poderia ter sido devido àquela relação. Pela janela imunológica e ainda pelos sintomas de infecção recente, como febre e carga viral elevada.

Como reagiu diante da nova situação? E como reagiram os profissionais do Bela Vista?

Fui excluído do projeto, como rezava o contrato. Pensava que seria só mudar de prédio, do Bela Vista para o CRT, mas na hora foi tudo diferente. Entrei em choque. Pensava nos meus pais, na minha sobrinha, achava que em dois anos eu não estaria mais aqui. Interrompi meu mestrado. Daí, a médica que atendia aos poucos soropositivos do Bela Vista reforçou que não havia a necessidade de pânico. Seria só incorporar uma rotina regrada, alimentação saudável...

Até hoje estou ótimo, não precisei usar antivirais. A carga viral está baixíssima e CD4 superior a mil.

Hoje, depois destes anos, considera que valeu a pena ter participado desta coorte?

Sim. Apreendi muito nas palestras e oficinas, bem elaboradas e divertidas. Não tenho reclamações. O trabalho foi sério e todos, desde atendentes, enfermeiros e médicos, eram muito carinhosos. A publicação dos dados aconteceu de forma corretíssima. Como economista, presto muita atenção em detalhes, números.

O que diria para uma alguém que está prestes a fazer parte de um estudo como este do qual participou?

Estes anos modificaram minha visão quanto a Aids. Passei a agir como uma espécie de “multiplicador”, falando sobre sexo seguro nos lugares onde freqüento. Sempre toquei tanto neste ponto, que alguns desconfiavam de que eu era soropositivo, mesmo antes de me contaminar. Mas nunca cansei de falar.

* Nome fictício, para manter o sigilo do entrevistado

Brasil tem regulamentação para pesquisas com seres humanos

A Resolução 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde contém as atuais regras para experimentos com seres humanos no país. Ela foi resultado de dois anos de trabalho, com ampla consulta à comunidade científica e à sociedade. A 196 fundamenta-se nos principais documentos internacionais de ética em pesquisa, como o Código de Nuremberg e a Declaração de Helsinque.

Seu principal mérito é a definição dos CEP – Comitês de Ética em Pesquisa - instâncias locais, presentes em cada instituição que realiza pesquisas com humanos. O CEP deve ter caráter multidisciplinar, com participação de profissionais da área de saúde, das ciências exatas, sociais e humanas, incluindo, por exemplo, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, biotécnicos e pelo menos um membro da sociedade representando os usuários da instituição ou sujeitos da pesquisa

Para o professor Willian Saad Hossne, coordenador do grupo especial de trabalho que elaborou a Resolução 196/96 e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), “não estamos diante de uma Lei. Trata-se de uma peça de Bioética que tem o objetivo de proteger o ser humano na sua integridade e dignidade, contribuindo para o desenvolvimento científico”

CONEP

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) está vinculada ao Conselho Nacional de Saúde. Seu objetivo é implementar a Resolução 196, coordenar os CEPs das instituições, e atuar como órgão consultor na área de ética em pesquisas. A CONEP é a ainda a instância na qual os envolvidos em pesquisas po-

dem entrar com algum tipo de recurso. Também avalia os projetos de pesquisa de áreas temáticas especiais, como genética, reprodução humana e pesquisas conduzidas do exterior, a exemplo de pesquisas com vacinas contra a Aids. Para entrar em contato com a CONEP: (061) 225-6672 e 315- 2151 ou pela Internet: www.conselho.saude.gov.br.

Consentimento livre e esclarecido

De acordo com a Resolução 196, toda pesquisa deve prever o esclarecimento aos sujeitos voluntários, apresentado em linguagem objetiva, acessível, de fácil compreensão para o leigo, e deve incluir obrigatoriamente:

1. Justificativa, objetivos e procedimentos que serão utilizados
2. Desconfortos, efeitos colaterais e possíveis riscos, além dos benefícios esperados
3. Métodos alternativos já existentes
4. Evidências de que o que está sendo pesquisado é realmente melhor do que o que já existe
5. Forma de acompanhamento e

assistência

6. Nome e telefone de contato dos pesquisadores responsáveis
7. Garantia de esclarecimento, antes e durante a pesquisa, sobre a metodologia utilizada
8. Clareza sobre a liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado
9. Garantia de sigilo e privacidade dos voluntários da pesquisa
10. Formas de ressarcimento diante de despesas decorrentes da participação no estudo e indenização diante de eventuais danos.



Riscos e benefícios

Considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos apresenta risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade. Além dos riscos potenciais, as pesquisas envolvendo seres humanos só serão admissíveis quando:

a) oferecerem elevada possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema que afete o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e de outros indivíduos;

b) o risco se justifique pela importância do benefício esperado;

c) o benefício seja maior, ou no mínimo igual, a outras alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

“Quero receber a vacina contra a Aids”

Muitos se empolgam com a possibilidade de serem voluntário de um futuro teste de vacina contra a Aids. Por trás da decisão está a possibilidade de se proteger contra o vírus, mas também o sentimento de contribuir com o progresso da ciência ou de estar fazendo um “sacrifício” a serviço da humanidade. Sem desprezar os sentimentos e motivações pessoais, só deve ser voluntário de uma pesquisa com vacinas anti-HIV as pessoas que estiverem devidamente esclarecidas, conscientes dos riscos e benefícios.

O voluntário não deve assinar imediatamente documento consentindo em participar da pesquisa. Deve levar para casa, reler e refletir. Se possível, procurar um grupo de luta contra a Aids e só depois tirar todas as dúvidas restantes com o médico ou alguém da equipe responsável pela pesquisa. Precisa en-

trar na pesquisa consciente de que pode não obter benefício algum.

Os benefícios podem incluir acesso anterior a uma vacina, a testes e avaliações que não poderiam ser conseguidos em nenhum outro lugar, geralmente sob supervisão de especialistas. A Resolução 196 não permite nenhuma compensação financeira, salvo os gastos com transporte e alimentação.

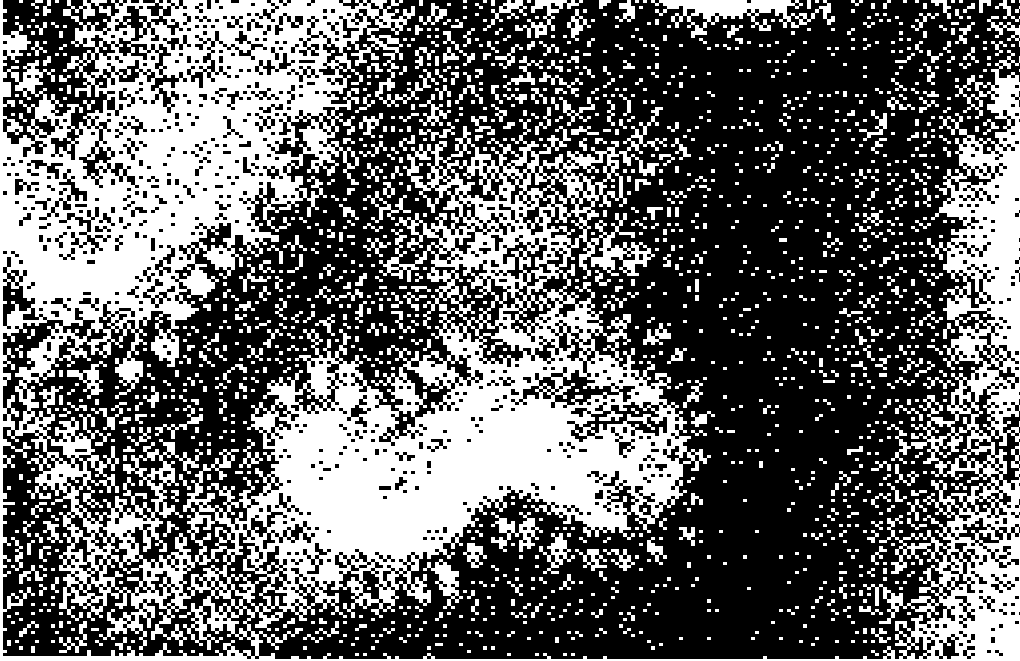
Algumas perguntas que você deve fazer, antes de se decidir:

Quem está patrocinando o estudo?

Pode ser uma empresa farmacêutica, uma agência do governo, ou alguma outra organização ou instituição.

O estudo foi e aprovado por agências idôneas como o Comitê de Ética da Instituição e a Conep?

Essas instâncias revisam e aprovam



protocolos. Só isto não garante que a pesquisa não terá problemas no seu curso, mas a ausência de tal aprovação é motivo de séria preocupação.

Qual o propósito do teste?

Visa provar a segurança de uma produto candidato a vacina (fase I)? Ou sua imunogenicidade (fase II)? Ou eficácia (fase III)

Qual a frequência das visitas clínicas?

Se o esquema for muito pesado, verifique se não há maneiras de torná-lo mais maleável, como assistência de transporte ou flexibilidade nos horários das consultas.

O que se sabe dos possíveis benefícios e efeitos colaterais da vacina?

Mesmo se uma vacina nunca foi testada em seres humanos, os pesquisadores devem ser capazes de discutir o que

deve ocorrer e como ela deve se comportar. Testes em animais dão, ao menos, alguma indicação da segurança.

Se houver efeitos colaterais, quem pagará pela avaliação e tratamento ou indenização?

As desvantagens de uma vacina experimental podem ser maiores do que somente efeitos colaterais. Qualquer droga (ou vacina) experimental que possa impedir opções de futuros tratamentos deve ser analisada com cautela, embora haja circunstâncias em que o risco valha a pena.

Quem os participantes devem chamar caso tenham efeitos colaterais ou outros problemas?

É importante saber se um profissional de saúde pode ser facilmente localizado entre as consultas, inclusive à noite ou finais de semana, caso haja necessidade.

O mal exemplo do passado

É importante não se sentir intimidado ou temeroso em perguntar. Se algo não foi satisfatoriamente explicado ou alguns aspectos do estudo não são confortáveis, o voluntário deve continuar fazendo perguntas. Alguns sinais de preocupação seriam não conseguir com que as perguntas sejam respondidas ou não receber atenção ou ser tratado apressadamente. Enquanto a maioria dos cientistas é bem intencionada e competente, eles também são humanos e erram. Infelizmente, estudos mal desenvolvidos puseram pacientes em risco, algumas vezes. No Brasil, tivemos exemplos de pesquisas mal conduzidas, como o protocolo 028 (Indinavir) da multinacional Merck, que submeteu pacientes à condenada monoterapia com anti-retrovirais e não forneceu resultados de exames necessários ao acompanhamento da evolução da infecção.

O desafio da ética nos ensaios clínicos

Por Reidar Lie

Reidar Lie é eticista da Universidade de Bergen (Noruega)

Há hoje uma extensa discussão sobre a ética nos ensaios clínicos de vacinas preventivas para HIV e é impossível resumir aqui todos os aspectos levantados a respeito da questão. Portanto, desejo destacar dois pontos que me parecem primordiais, pois mostram que os problemas éticos atuais não têm muito a ver com aceitação ou rejeição das diretrizes apropriadas, mas com os meios efetivos de implementar àquelas já existentes.

O primeiro se refere à responsabilidade dos patrocinadores e pesquisadores no sentido de consultar à comunidade pesquisada antes que o protocolo seja finalizado, respeitando o acordo geral vigente. Neste caso, a questão é como assegurar que sejam atendidos os anseios externalizados por esta população. Exemplifiquemos. Os representantes comunitários do ensaio clínico de Fase III em curso nos EUA recomendaram fortemente que certas atividades objetivando a redução de riscos deveriam ser implementadas, e que os participantes potenciais teriam que ser informados sobre as controvérsias ao redor do ensaio, nos termos de consentimento livre e esclarecido. Os patrocinadores rejeitaram estas advertências.

É claro que eles têm interesse direto em minimizar a redução de riscos através de aconselhamento, bem como minimizar as informações sobre os problemas que alguns

percebem neste tipo particular de vacina. O que não significa necessariamente que estes interesses sejam espúrios. Apenas que, por enquanto, não temos mecanismos efetivos para contrabalançar a dominação dos desejos do patrocinador.

O segundo ponto é a responsabilidade do patrocinador em fornecer tratamentos e meios para redução dos riscos durante o curso do ensaio. Existem as possibilidades de que os voluntários do estudo aumentem seus comportamentos de risco, ou que tomar parte de um dos primeiros ensaios clínicos de vacinas anti-HIV resulte numa resposta menos eficaz para uma substância produzida posteriormente. Há, ainda, as chances teóricas de que a vacina possa facilitar a infecção pelo HIV ao invés de dificultá-la. Isto dá base ao argumento de que o patrocinador deve ter cuida-

dos especiais com os voluntários dos testes de vacinas contra a Aids.

Sem entrar na complexidade da controvérsia atual sobre os níveis de tratamento que devem ser fornecidos aos que se submetem aos estudos de vacinas, o ensaio de Fase III em curso na Tailândia envolvendo usuários de drogas intravenosas não inspira a confiança de que tudo está sendo feito para proteger estas pessoas contra danos. Apesar da recomendação quase universal de que os participantes devem ter acesso a seringas e agulhas esterilizadas, os patrocinadores deste ensaio decidiram não realizar um programa de troca de seringas.

Na minha opinião, estes dois exemplos ilustram que o desafio ético mais importante do momento é encontrar modos de implementar as diretrizes atualmente em vigor.



Candidatas a vacina preventiva em ensaios clínicos de Fase I/II

CONCEITO DE VACINA	PRODUTOR	PAÍS DO TESTE CLÍNICO
Subunidade do envoltório		
Rgp160	Microgenesys	EUA
	Immuno Ag	EUA
	Pasteur Mérieux Connaught	França
	Universidade de Bruxelas	Bélgica
Rgp 120	Biocine	EUA, Suíça
	SmithKline Beecham	Reino Unido
	Genentech/VaxGen	EUA, Tailândia
	Biocine/Chiron	EUA, Tailândia
Peptídeos		
V3-MAPS	United Biomedical (UBI)	Austrália, Brasil, China, EUA, Tailândia
V3PPD conjugado	Serum & Vacines Instit.	Israel, Suíça
HGP-30 (p17)	Viral Technologies	EUA, Reino Unido
V3, V3-p24	Pasteur Mérieux Connaught	França
Peptídeo rV3	Ctr. Ing. Gen. Biotecnol.	Cuba
Rp24	Chiron Vaccines	EUA
Partículas		
Ty-p24 VLP	British Biotechnology	Reino Unido
Vetores vivos		
Vaccinia-gp160	Bristol Myers Squibb	EUA
Vaccinia-env/gag/pol	Therion Biologicals	EUA
Variola dos canários - gp160	Pasteur Mérieux Connaught	EUA, França
Variola dos canários - env/gag/pol	Pasteur Mérieux Connaught	EUA
Variola dos canários - env/gag/prot	Pasteur Mérieux Connaught	EUA, França
DNA nu		
Env/rev	Apollon	EUA

Fonte: S. Osmanov, J. Esparza . "Development and evaluation of Preventive HIV-1 vaccines"

Pesquisas nos países em desenvolvimento

VACINA CANDIDATA	PAÍS	DATA DE INÍCIO	QUANTIDADE DE VOLUNTÁRIOS
FASE I			
Peptídeo sintético MN-V3 ramificado (<i>United Biomedical - UBI</i>)	China	setembro 1993	23
	Tailândia	junho 1994	24
	Brasil	março 1994	30
Envoltório gp120-MN (<i>Genentech/VaxGen</i>)	Tailândia	fevereiro 1995	30
Envoltório gp120-SF (<i>Biocine/Chiron</i>)	Tailândia	agosto 1995	52
Proteína V3 recombinante (<i>Ctr. Ing. Gen. Biotecnol</i>)	Cuba	dezembro 1996	30
Variola dos canários - env/gag/pol (<i>Pasteur Mérieux Connaught</i>)	Uganda	1998	40
FASE II			
Envoltório Gp120-SF2 (subtipo B-IS) Gp120-CM235 (subtipo E-NIS) E combinações destas (<i>Chiron Vaccines</i>)	Tailândia	novembro 1997	380
Envoltório bivalente Gp120-MN (subtipo B-IS) + Gp120-CM244 (subtipo E-NIS) (<i>VaxGen</i>)	Tailândia	março 1998	90
FASE III			
Gp120-MN (subtipo B-IS) + Gp120-CM244 (subtipo E-NIS) (<i>VaxGen</i>)	Tailândia (UDI em Bangkok)	1999	2500

Fonte: S. Osmanov, J. Esparza . "Development and evaluation of Preventive HIV-1 vaccines"

Bolem Vacina Anti-HIV/AIDS Outubro de 1999

Esta publicação é uma iniciativa do Grupo de Incentivo à Vida (GIV), produzida em parceria com o Grupo Pela Vidada/SP.

O GIV é um grupo de ajuda mútua para pessoas com sorologia positiva para o HIV e dirigido também por portadores(as). Não temos finalidades lucrativas e somos destituídos de quaisquer preconceitos ou vinculações de natureza político-partidária ou religiosa.

Coordenador da publicação

Jorge Beloqui

Editores

Mário Scheffer e Jorge Beloqui

Editora assistente

Concília Ortona Vicentini

Conselho Editorial

Gilvane C. da Silva, Harley Henriques, Roberto Chateaubriand, Ronaldo Mussauer e Sandra Perin.

Presidente do GIV

Cláudio Pereira

Arte

José Humberto de Souza Santos

Impressão e acabamento

Hammer

Tiragem: 7.000 exemplares

Agradecimentos especiais:

José da Rocha Carvalheiro, José Esparza e Reidar Lie

Fontes: Boletins Vacinas Anti-HIV/Aids nº 1, 2 e 3, de 1995 (publicação das Ongs/Aids); Boletins do IAVI (*International Aids Vaccine Research*), vol. 4, nº 1 e 2; *HIV Vaccine Handbook* (Bill Snow - *Aids Vaccine Advocacy Coalition*); *Le problème d'un vaccin contre le sida* (Document D'information - Agence Nationale de Recherches sur Le Sida - France); *Scientific Blueprint for Aids Vaccine Development* (IAVI); *HIV Vaccine trials in Thailand current progress 1998*-(Report - International Conference) Cadernos de Ética em Pesquisa e Resoluções 196 e 251 do Conselho Nacional de Saúde; *A Short History of Vaccination* (de Susan e Stanley Plotkin).

Financiamento

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

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

GIV, Pela Vidada/RJ, GAPA/RS, GAPA/MG e GAPA/BA

GIV - Grupo de Incentivo à Vida

Rua Capitão Cavalcante, 145. Vila Mariana - CEP 04017-000. São Paulo - SP - Fone-fax (11) 5084-0255
e-mail: giv@mandic.com.br