

**BOLETIM**

# VACINAS

**ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 12**

**PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - DEZEMBRO DE 2004**

## **MUNDO**

Vacinas: onde estamos?  
Página 17

## **BRASIL**

Encontros de ONGs/AIDS  
sobre vacinas  
Página 26 a 28

## **ÉTICA**

Acesso à terapia antiviral  
em ensaios de vacinas  
Página 5

# ÍNDICE

## Editorial

### Primeira leitura

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

### Entrevista

- Bate-papo com Anthony Fauci: Empreendimento global para uma  
 vacina de AIDS ..... 4  
 Ética em pesquisa: O acesso à terapia antiviral para voluntários  
 infectados ..... 5

### Artigos

- Avaliação de um processo de consentimento informado..... 9  
 Aids: A vacina fugidia ..... 11  
 Vacinas para o HIV: Onde estamos e para onde vamos? ..... 17  
 Declaração sobre as candidatas a vacina preventiva de AIDS  
 baseadas em DNA.HIVA e MVA.HIVA..... 21  
 A descoberta da vacina da poliomielite .....22

### Notícias

- Anticorpo pode servir para vacina preventiva e terapêutica ..... 24  
 Anticorpo humano pode bloquear a entrada  
 do vírus HIV1 na célula..... 24  
 Grã-bretanha deverá ter vacina contra câncer cervical ..... 25

### Encontro

- Encontro paulista de vacinas anti-HIV: perspectivas e desafios ..... 26  
 ENV AH - 1º Encontro nordestino de vacinas anti-HIV  
 discute terapias e prevenção ..... 28

- Breves ..... 30

- Glossário .....35

## Novos Anticorpos

**N**a edição anterior, publicamos artigos com visões opostas sobre os rumos da pesquisa de vacinas anti-HIV. Nesta 12ª edição do *Boletim de Vacinas*, publicamos novidades apresentadas na Conferência Internacional de Vacinas anti-HIV, realizada de 30 de agosto a 1 de setembro, em Lausanne, na Suíça. O *Boletim* traz ainda as perspectivas do campo de vacinas na visão de José Esparza, ex-chefe da Unidade de Vacinas da UNAIDS, que atualmente trabalha na Fundação Bill e Melinda Gates. Também condensamos um artigo – pessimista demais, na nossa opinião – de Richard Horton, editor do *The Lancet*, e a resposta de Seth Berkley. Mas esse pessimismo tem um contraponto: o relato sobre um anticorpo produzido pelos humanos que bloqueia o vírus HIV. Se assim for, ele será objeto de novas pesquisas de vacinas e um candidato a indicador de proteção.

A ética em pesquisa tem nesta edição duas contribuições valiosas: um diálogo entre dois éticistas sobre o acesso a tratamento de pessoas que se infectem com o HIV durante um ensaio de vacinas e uma resenha sobre um artigo de pesquisa do consentimento e da informação em ensaios, em que se afirma que os voluntários podem aumentar sua compreensão mediante um esforço que provavelmente deve ser empreendido bem antes do início do ensaio.

Há também relatos sobre os encontros de vacinas organizados para e por ONGs/AIDS em São Paulo e em Olinda, cuja Declaração pela Mobilização se reproduz aqui.

Nosso compromisso com a informação à comunidade exige que se veiculem notícias nem sempre otimistas, mas cumpre notar que a incessante procura por uma vacina anti-HIV já produziu muito conhecimento de ciência básica, comportamental, social e epidemiológica, relevante por si só.

Também salientamos que ainda é remota a possibilidade de controle da epidemia de HIV/AIDS. Pelo contrário, o descontrole é crescente. Assim, não podemos deixar de nos posicionar sobre a necessidade de se manterem as pesquisas na área de vacinas.

URGENTE: Quando se fechava esta edição, fomos informados da publicação de um artigo no *Jornal Immunity* em que pesquisadores franceses relatam a produção de um anticorpo que bloqueia o vírus. Mais uma razão para otimismo e para a continuação das pesquisas!

A equipe do *Boletim de Vacinas*

# PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

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

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

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

## Como se testa uma vacina?

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

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

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

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

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

## Como calcular a eficácia

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

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

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

## Características de uma vacina ideal

1. Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.
2. Eficácia na prevenção da transmissão do HIV por todas as vias conhecidas (oral, genital, anal e sanguínea) e em diferentes populações (independentemente de estado nutricional, doenças preexistentes, características étnicas etc).
3. Proteção de longa duração contra todas as variedades de HIV-1 existentes.

4. Número mínimo de doses a serem tomadas e possibilidade de combinação com outros programas de imunização.

5. Estabilidade (fácil de transportar, resistente a mudanças de temperatura etc.).

6. Facilidade de administração (a via oral, por exemplo, é melhor do que a injetável).

7. Baixo custo e possibilidade de produção local.

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

1. A capacidade de algumas pessoas de barrar a infecção pelo HIV tem sido vista por pesquisadores como a resposta de que a vacina é possível: existem crianças que nascem de mães infectadas mas não têm HIV; há também pessoas expostas que não se infectam.

2. É possível controlar a infecção aguda pelo HIV.

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

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

5. Já foi possível a proteção contra a AIDS em macacos, por meio do controle da carga viral.

## Obstáculos para a produção de uma vacina

1. A resposta imunitária é medíocre e lenta.

2. Não se conhecem as reações que devem ser desenvolvidas pelo sistema imunitário contra o HIV, com capacidade de neutralizá-lo.

3. Há grande variabilidade do HIV-1. Existem três tipos: M, N e O. O tipo M tem vários subtipos (de A até J). Há também o "vírus mosaico", com pedaços de subtipos diferentes.

4. Os modelos animais não são completamente satisfatórios. Nenhum macaco fica doente pelo HIV, apesar de haver relatos de um macaco ter ficado doente depois de vários anos, o que também não é suficiente. Os modelos utilizam a infecção pelo SIV (vírus de imunodeficiência dos símios) ou pelo SHIV, que é um vírus combinado entre o HIV e o SIV, criado em laboratório. ■



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

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

## *Reações que uma vacina deve provocar no sistema imunológico*

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

## *Tipos de imunização visada*

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

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

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

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

## *Variiedades, subtipos etc.*

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

## *Superinfecção ou reinfeção*

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

## *A discussão na atualidade: cientistas racionalistas e empiristas*

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

# BATE-PAPO COM ANTHONY FAUCI: EMPREENDEDIMENTO GLOBAL PARA UMA VACINA DE AIDS

*O Boletim de Vacinas reproduz a entrevista que o diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos Estados Unidos, Anthony Fauci, concedeu ao Boletim Positives for Positives (Cheyenne, Wyoming, EUA). A versão integral pode ser consultada em [www.pos4pos.org](http://www.pos4pos.org).*

**BPP:** O que é o Empreendimento Global para uma Vacina de AIDS?

**AF:** É um consórcio virtual, e não uma organização oficial. Estima-se que cerca de US\$ 700 milhões anuais são investidos no mundo na pesquisa de vacinas de AIDS. Desse, US\$ 588 milhões em 2005 e em 2006 serão provenientes dos Estados Unidos através do NIAID ou do Departamento de Defesa. Portanto, as somas investidas são significativas. O que é claro para nós, cientistas que há um ano publicamos na revista Science o artigo "A necessidade de um Empreendimento Global para uma Vacina contra o HIV", é que precisamos abordar esse assunto problemático de uma vacina para o HIV de um modo global e coordenado, porque a pesquisa às vezes é feita de modo desconexo. Temos que trabalhar em sinergia, e o melhor caminho para isso é que cientistas – e não políticos ou burocratas – tracem conjuntamente um plano estratégico, de que fizemos o primeiro corte no artigo da Science. Referimo-nos a esse consórcio como um empreendimento que não pertence a nenhum grupo ou país. É realmente uma organização virtual, oposta a uma organização formal, em que o dinheiro é colocado num único fundo.



Dr. Anthony Fauci

**BPP:** Portanto, não haverá um único agente fiduciário para esse fundo?

**AF:** Não. Cada entidade terá seus próprios recursos, mas haverá o compromisso de que os recursos disponíveis sejam investidos de acordo com o plano estratégico combinado cientificamente.

*Temos que trabalhar em sinergia, e o melhor caminho para isso é que cientistas - e não políticos ou burocratas - tracem conjuntamente um plano estratégico.*

**BPP:** Há realmente um compromisso firme do governo dos EUA para a liberação desses US\$ 558 milhões para a pesquisa de vacinas?

**AF:** Na verdade, o governo dos EUA já está investindo esse dinheiro no desenvolvimento de vacinas. O

que estamos procurando agora é que outros países também passem a financiar essas pesquisas.

**BPP:** Brasil, Tailândia e Índia já têm capacidade para desenvolver uma pesquisa de vacinas, mas algumas nações em desenvolvimento ainda não. Elas receberão algum tipo de auxílio para o desenvolvimento local de uma vacina?

**AF:** Não necessariamente. Precisamos apenas de capacidade de manufatura para produzir vacina em volume suficiente para um ensaio clínico. O problema é que as companhias farmacêuticas não querem – compreensivelmente – investir e produzir vacina para fazer um grande ensaio, porque as pequenas chances de êxito implicam um alto risco. Se, como grupo, o Empreendimento disponibilizar a capacidade de produzir vacina em volume suficiente para uso num ensaio clínico, então as companhias farmacêuticas teriam mais incentivos para participar dessas pesquisas. Assim, estamos tentando criar um contexto que, de alguma forma, diminua o risco das companhias farmacêuticas e torne o campo mais interessante para que elas entrem, porque precisamos das companhias para ajudar a fazer uma vacina. Não vamos fazê-la só com os cientistas. ■

# ÉTICA EM PESQUISA: O ACESSO À TERAPIA ANTIVIRAL PARA VOLUNTÁRIOS INFECTADOS

*O Boletim de Vacinas publica aqui uma entrevista realizada pela IAVI com a professora de Bioética do Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da Faculdade de Medicina Albert Einstein, Ruth Macklin, e com o livre-docente de Bioética e Intervenção Cirúrgica, professor adjunto de Filosofia e pesquisador do Instituto Canadense de Pesquisa de Saúde (Canadian Institute of Health Research), Charles Weijer.*



Prof<sup>a</sup> Ruth Macklin

**IAVI:** Há muita discussão sobre o nível de assistência médica que os pesquisadores dos ensaios de vacinas contra a AIDS deveriam ser obrigados a fornecer aos participantes que incidentalmente forem infectados com HIV durante os ensaios. Existe um imperativo moral para que os pesquisadores dos ensaios forneçam essa assistência ou é apenas moralmente louvável fornecê-la?

**Ruth Macklin:** Acredito que haja uma obrigação moral de fornecer tratamento anti-retroviral (ARV) para os participantes de ensaios infectados com HIV durante sua execução. Entretanto, dizer que existe uma obrigação moral

não é definir sobre quem recai exatamente essa obrigação. Está praticamente além da capacidade de uma equipe de pesquisa, sozinha, fornecer tratamento ARV. Também é provável que muitos patrocinadores não estejam dispostos a isso. Mas a obrigação de fornecer tratamento advém das considerações de justiça. Os participantes de ensaios que ficam infectados merecem algo em troca por sua contribuição para a pesquisa da vacina para a qual são voluntários.

**Charles Weijer:** A pesquisa da vacina HIV nos países em desenvolvimento é moralmente vexatória pela mesma razão que é de grande importância social. É executada face às disparidades globais na distribuição dos recursos de assistência médica. Muitas pessoas portadoras de HIV nos países em desenvolvimento simplesmente não têm acesso a tratamentos que podem salvar sua vida. Ao mesmo tempo, o desenvolvimento de uma vacina contra o HIV/AIDS que funcione é uma das melhores esperanças para reduzir a disseminação da doença nos países pobres. Nesse cenário, a natureza premente da

pergunta “O que devemos aos participantes dos ensaios de vacinas contra HIV conduzidos em países em desenvolvimento?” é imediata. Já está claro que a participação na pesquisa não tem intenção de tirar a vantagem da assistência médica dos pacientes. Portanto, os ensaios de vacinas contra HIV só podem usar um controle placebo enquanto não existir uma vacina eficaz. Além disso, se uma vacina eficaz emergir de um ensaio, deve ser fornecida a todos os participantes. Mas a alegação de que os pesqui-



Prof. Charles Weijer

sadores têm obrigação de fornecer tratamento àqueles que são infectados pelo HIV durante a participação num ensaio é ao mesmo tempo duvidosa e sem precedentes. Na teoria moral, a causa é uma condição necessária para pedidos de indenizações compensatórias. A menos que a participação no ensaio possa ser evidenciada como causadora da infecção de HIV, um pedido de indenização compensatória sobre o pesquisador não tem mérito.

**IAVI:** Os pesquisadores da vacina contra a AIDS não estão essencialmente estudando o curso da doença naqueles infectados acidentalmente, e isso não aumenta sua obrigação com relação a esses voluntários?

**Ruth Macklin:** A primeira coisa a dizer sobre “precedente” é que normalmente não fornece um direcionamento útil para o que deve ser feito no futuro. Se o mundo tivesse que depender de “precedentes” para determinar o que é ou não eticamente correto, não haveria progresso moral. Quanto a os pesquisadores terem ou não uma obrigação maior quando estudam o curso da doença em voluntários infectados, alguns podem dizer “não”, desde que os voluntários sejam informados no início do ensaio de que os pesquisadores não fornecerão tratamento a ninguém que seja infectado durante a pesquisa. Parece não haver mais razões convincentes para se fornecer tratamento quando o curso da doença está em estudo nos participantes dos ensaios de vacina do que no caso de estudos epidemiológicos de, digamos, transmissão da

doença em casais sorodiscordantes. A obrigação de fornecer tratamento aos voluntários de pesquisas de AIDS vem principalmente do princípio da reciprocidade: aqueles que contribuem para o avanço da pesquisa merecem algo em troca. Em segundo lugar, existe um princípio ético geral que demanda a maximização dos benefícios de saúde sempre que possível. Em conjunto, esses dois princípios determinam a obrigação de se fornecer tratamento aos participantes infectados no ensaio.

**Charles Weijer:** Concordo que estudar o curso da doença não dá um motivo mais convincente para fornecer tratamento. Existe uma suposição, que é criticada, que eu não quero nem vou fazer: o comportamento futuro deveria ser guiado apenas pelo comportamento considerado “moral” no passado. Essa perspectiva colocaria os estudiosos de ética fora da discussão. A afirmação que faço é: as exigências morais sem precedentes devem ser apoiadas em argumentos fortes antes de ser adotadas como normas novas. Resumidamente, dão-se dois argumentos. Os princípios para a ética da pesquisa são baseados no Relatório Belmont, de 1979, da Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos de Pesquisa Biomédica e Comportamental dos EUA, e são o respeito pelas pessoas, a beneficência e a justiça. Não existe princípio de reciprocidade nem um princípio de maximização de benefícios de saúde no Relatório Belmont. Assim, ambos os argumentos pressupõem argumentos não explicitados sobre a conveniência desses novos prin-

cípios de pesquisa clínica. Certamente, todos os indivíduos na pesquisa num ensaio clínico contribuem para o êxito do ensaio. Se reciprocidade significa devolver algo para aqueles que contribuíram para um resultado bem-sucedido, então dar um benefício apenas para um subconjunto dos participantes viola a reciprocidade. O princípio de maximização de benefícios de saúde leva a uma cadeia sucessiva de queixas e pedidos de indenização contra os pesquisadores, salvo se a expressão “onde possível” for precisamente operacionalizada. Fornecer tratamento contra o HIV maximiza os benefícios de saúde, mas não tanto quanto fornecer o tratamento e a assistência médica para todos.

**IAVI:** Qual é a origem dos princípios éticos? O Relatório Belmont é o único recurso ou é o melhor?

**Ruth Macklin:** Por que devemos considerar o Relatório Belmont como a última palavra em princípios éticos, especialmente na área da justiça? O Relatório Belmont não menciona o princípio proposto pelo eticista John Rawls, de que a justiça requer acordos sociais para beneficiar os membros menos favorecidos da sociedade. Certamente, o princípio de Rawls é um candidato líder entre os princípios da justiça distributiva, mesmo sem ser mencionado no Relatório Belmont. Justiça como reciprocidade é apenas um princípio entre muitos que são candidatos para uma distribuição justa de recursos. É verdade que todos os indivíduos na pesquisa contribuem para o êxito de um ensaio. Entretanto, aqueles que fi-



cam infectados contribuem de maneira única. Eles são os únicos indivíduos cuja contribuição permite extrair qualquer conclusão precisa sobre a eficácia de um ensaio de vacina preventiva. E, evidentemente, um princípio de maximização de saúde não tem a intenção de levar a uma cadeia sucessiva de pedidos de indenização. Cada princípio requer critérios de interpretação e especificação para sua correta aplicação, mesmo que muitas vezes tal aplicação seja limitada. Tudo o que é devido aos indivíduos que participam de pesquisa e outros indivíduos na comunidade ou no país deve delinear esses critérios e limites.

**Charles Weijer:** O Relatório Belmont não é a última palavra em princípios éticos em pesquisa, mas é a primeira. Considero que é tão básico quanto compreender que, se um princípio implica uma conclusão moral e outro princípio implica o oposto, não existem fundamentos racionais para a adoção da primeira conclusão moral. Um argumento convincente e lógico deve ser construído de forma a que o princípio da reciprocidade seja preferível a outros princípios conflitantes que impliquem conclusões opostas. Além disso, entendo a afirmação de que “aqueles que ficam infectados contribuem de maneira única”. Isso tem a mesma lógica que afirmar que uma vacina é eficaz se a proporção de indivíduos que a recebem e não são infectados com HIV for maior do que a proporção de indivíduos que não a recebem e não são infectados. Portanto, pela lógica, a determinação da eficácia de uma vacina con-

*“Os participantes de ensaios que ficam infectados merecem algo em troca por sua contribuição à pesquisa da vacina para a qual foram voluntários.”  
(Ruth Macklin)*

tra o HIV não reside mais naqueles que são infectados com o vírus durante o estudo do que naqueles que não são. Assim, um argumento ainda é necessário para demonstrar que o princípio de maximização de benefícios é preferível ao entendimento sobre o princípio da beneficência apresentado no Relatório Belmont. A beneficência foi especificada em detalhes em algumas publicações. Essa especificação não estabelece nenhuma obrigação especial dos pesquisadores para com os indivíduos da pesquisa nos países em desenvolvimento. Temos que esperar uma especificação igualmente cuidadosa sobre o novo princípio de maximização de benefícios, para ver se conseguimos evitar dificuldades e armadilhas e se ela realmente justifica a adoção desse princípio.

**IAMI:** Um dos principais receios entre os pesquisadores da vacina contra a AIDS é que a obrigação de se fornecerem fundos para tratamento de infecções acidentais de HIV desvie os fundos de pesquisa, reduzindo seu ritmo e atrasando a descoberta de uma vacina eficaz. Isso não significa que a obrigação moral deve ser direcionada para o ritmo da descoberta, em vez de sê-lo para tratamentos de infecções que atualmente não causam danos à pesquisa?

**Ruth Macklin:** Os dois objetivos – fornecer tratamento ARV para participantes infectados durante o ensaio, de um lado, e, de outro, avançar com toda a velocidade para o esforço da pesquisa – não são incompatíveis. Não há evidências de que os fundos da pesquisa serão desviados para o pagamento de tratamentos. Atualmente, existem inúmeras fontes possíveis de fundos, bem como novas parcerias cooperativas recentemente formadas entre pesquisadores, indústria, organizações filantrópicas privadas e setor público. Existe um sentido que mostra que toda essa discussão está ultrapassada. A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou recentemente sua iniciativa “3 x 5”, para garantir que tratamentos ARVs estejam disponíveis para 3 milhões de indivíduos infectados nos países em desenvolvimento em 2005. Evidentemente, os indivíduos que forem infectados durante os ensaios de vacinas preventivas podem estar nesse grupo, pois contêm muito menos que 3 milhões de pessoas.

**Charles Weijer:** As iniciativas globais – como a “3 x 5” da OMS –, que procuram aumentar a disponibilidade de tratamento ARVs para pessoas nos países em desenvolvimento, promovem a causa da justiça social e merecem nosso apoio. A questão nessa troca é se é prudente sobrecarregar a pesquisa com uma agenda de reforma social. No relatório sobre Pesquisa Envolvendo Prisioneiros 1976, a Comissão Nacional de Proteção de Indivíduos Humanos Sujeitos à Pesquisa Biomédica e Comportamental agrupou sua recomendação de

proteção de prisioneiros com relação à pesquisa em uma agenda de reforma de presídios. Para proteger os prisioneiros que fazem parte de pesquisas, a comissão determinou 17 reformas para melhorar o padrão de vida dos prisioneiros, sugestão que foi recebida com muito entusiasmo. O resultado final dessa iniciativa é bem conhecido. A pesquisa em prisões acabou e as condições dos presídios continuaram a se deteriorar. A pesquisa da vacina contra o HIV talvez dê a melhor esperança de minorar o sofrimento causado por esse vírus nos países em desenvolvimento. Atrair essa pesquisa a uma agenda de reforma social acarreta o risco de se retardar o ritmo da descoberta ou, ainda pior, de interrompê-lo totalmente.

**IAVI:** Quais são as obrigações com relação aos potenciais participantes de ensaios que apresentam infecção de HIV na classificação inicial e que são, portanto, excluídos do ensaio? Deve-se oferecer ARVs aos excluídos? Isso não seria um incentivo indevido para o voluntariado participar de ensaios?

**Ruth Macklin:** Conforme a iniciativa “3 x 5” da OMS for conduzida, será necessária uma análise cuidadosa dos princípios justos de alocação de tratamentos de ARVs. Será impossível fornecer acesso a 3 milhões de pessoas, inicialmente. Trabalhar com grupos que já foram testados e que são positivos pode significar um bom começo, do ponto de vista da eficiência. Portanto, aqueles que estão infectados na classificação inicial, bem como

aqueles que o são durante um ensaio, poderiam estar entre os primeiros grupos, desde que o processo de aconselhamento e testagem voluntários já esteja funcionando. Considerando o argumento de “incentivo indevido”, isso é apenas uma distração. Seria válida a preocupação com “incentivo indevido” se a pesquisa tivesse riscos elevados, numa atividade da qual as pessoas preferissem não participar. Mas as vacinas candidatas atuais e propostas não são arriscadas. E as pessoas querem participar, na esperança de serem protegidas contra a infecção. Se algo pudesse ser considerado como “incentivo

*Se algo pudesse ser considerado “incentivo indevido” seria a vacina em si, pois é disso que se espera que venha o benefício real para as pessoas não-infectadas.*

indevido” seria a vacina em si, pois é disso que se espera que venha o benefício real para as pessoas não infectadas. Mas, obviamente, não gostaríamos de considerar uma vacina preventiva contra o HIV como um “incentivo indevido”, já que, nesse caso, seria antiético conduzir tal pesquisa.

**Charles Weijer:** A união e a confusão de uma agenda de reforma social e obrigações para com os indivíduos participantes em pesquisas estão claras nessa resposta. Os indivíduos que descobrem que são HIV positivos na classificação inicial não podem participar do estudo, e não são indivíduos partici-

pantes da pesquisa. Portanto, os supostos princípios de reciprocidade e maximização dos benefícios não dão base para uma obrigação da parte dos pesquisadores de fornecer tratamento ARV a essas pessoas. No contexto de uma comunidade na qual o tratamento com ARVs não está disponível, o fornecimento desse tratamento aos que descobrem que são HIV positivos durante a classificação inicial ou para participantes de ensaios que ficam infectados com HIV no decorrer do estudo é evidentemente um “incentivo indevido” para participar da pesquisa. Só a participação no estudo dá acesso a tratamento ARV, que pode evitar que as pessoas morram de HIV/AIDS. Nessas circunstâncias, a voluntariedade das decisões correlatas à participação em ensaios seria aumentada por não oferecer ARVs às pessoas que descobrem que são HIV positivas durante a seleção inicial, ou para participantes de ensaios que são infectados com HIV durante o estudo, ou iniciando um programa comunitário de teste e tratamento de HIV paralelo ao ensaio. Se o tratamento de ARV em grande escala numa comunidade particular não for disponibilizado através de programas como a iniciativa “3 x 5” da OMS, então a primeira opção é a melhor; se estiver disponível, a segunda opção é a mais indicada. Ambas têm o mérito de mitigar a influência indevida e de barrar a injustiça de tratar os participantes de ensaios com preferência aos outros indivíduos que não estão no ensaio, cujo direito ao tratamento é igualmente urgente. ■

# AValiação DE UM PROCESSO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

*Por Anne Coletti e colegas.  
A versão integral pode ser encontrada em JAIDS, Vol 32(2),  
Fevereiro 2003, pp. 161-169.*

Um protótipo de processo de consentimento informado foi avaliado em 4.892 pessoas em alto risco para o HIV no Estudo de Preparação para Vacinas (EPV) da HPTN (Rede de Ensaios em Prevenção do HIV, dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA), uma coorte prospectiva de incidência para o HIV em oito regiões metropolitanas dos Estados Unidos. O estudo começou em abril de 1995. Vinte por cento das pessoas foram sorteadas para participar do processo de consentimento informado do EPV no terceiro mês.

O conhecimento sobre as dez perguntas essenciais para ensaios de vacinas contra o HIV e a motivação para a participação foram avaliados e comparados no início e semestralmente por 18 meses. Constatou-se que o conhecimento de noções sobre os ensaios de vacinas anti-HIV era baixo no início do estudo e que a participação no processo ensejou aumentos substanciais e sustentados do conhecimento, similares em magnitude entre os diferentes grupos de risco, etnia e nível educacional.

Após dar o consentimento, os participantes respondiam um questionário de conhecimento sobre ensaios de vacinas anti-HIV. Depois,

liam uma folha com informações básicas sobre ensaios de vacinas anti-HIV, discutiam essas informações e quaisquer deficiências de conhecimento identificadas no questionário com um membro da equipe. Por último, preenchiam um questionário sobre sua motivação para participar de testes de vacinas. Depois de 15 dias, recebiam o resultado do teste anti-HIV e aconselhamento pós-resultado. No total, fizeram-se três visitas semestrais, nas quais se repetiu o procedimento.

## *Intervenção*

Além dessas visitas semestrais, três meses depois 20% dos participantes escolhidos ao acaso receberam a intervenção e, junto com ela, um livreto de 35 páginas sobre um hipotético teste de vacinas anti-HIV. Pessoas de baixa instrução receberam uma fita gravada com o texto integral. Imediatamente depois de ler o livreto ou ouvir a fita, os participantes discutiam suas perguntas com um membro da equipe. Foram estimulados a levar a fita/livreto consigo para lê-la(o) de novo ou comentá-la(o) com outros.

Depois de 15 dias, discutiram o material com um membro da equipe, que abordava o conhecimento dos voluntários mediante uma en-

trevista semi-estruturada. Novamente os participantes completaram um questionário sobre conhecimento e motivação para a participação.

## *Resultados*

Os participantes foram avaliados em 6, 12 e 18 meses. Embora ambos os grupos tenham melhorado seu conhecimento, houve evidência estatisticamente significativa de que no grupo de intervenção esses resultados foram melhores e se sustentaram ao longo do tempo.

Nem todos os resultados foram igualmente estimulantes. Os autores advertem que foi preocupante perceber que apenas 65% entenderam que não podem supor que a vacina é segura simplesmente por participarem de um ensaio de larga escala e que apenas 45% entenderam que não se sabia se as vacinas em teste eram pelo menos 50% eficazes para prevenir o HIV.

## *Comentário do Boletim de Vacinas*

Concluimos que é possível, agindo com antecedência, aumentar o conhecimento dos possíveis voluntários sobre vacinas, o que possibilitará o consentimento informado.

## Questionário de avaliação entregue aos participantes

F = falso  
V = verdadeiro

- Alguns participantes tomarão a vacina real e outros, o placebo (uma substância inativa). (V)
- Os enfermeiros do estudo decidirão quem toma a vacina e quem toma placebo. (F)
- No estudo, as pessoas têm garantias de poder participar em qualquer estudo futuro de vacinas. (F)
- Quando começa um estudo em grande escala de uma vacina para o HIV, pode-se ter certeza de que a vacina é completamente segura. (F)
- Num estudo de vacinas, as pessoas podem saber se tomaram o placebo porque só a vacina causa efeitos adversos. (F)
- Nesses estudos, as pessoas terão acesso à assistência por qualquer problema médico, relacionado ou não ao estudo. (F)
- Se as pessoas tiverem um teste de anticorpos positivo para o HIV depois de tomar a vacina, elas podem estar infectadas pelo HIV ou apenas respondendo à vacina. (V)
- A vacina pode afetar o teste para HIV de um participante. (V)
- Só serão testadas as vacinas com pelo menos 50% de eficácia na prevenção do HIV. (F)
- Uma vacina contra o HIV poderia enfraquecer a capacidade de seu sistema de lutar contra o HIV. (V)

## Guia de discussão do processo entregue aos educadores

Os educadores entrevistavam os pacientes, com perguntas abertas, de modo que surgissem pontos que os inquietassem, e assuntos sobre os quais deviam ter clareza. Entre parênteses estão as questões a ser abordadas a partir de cada pergunta.

- 1.** Há assuntos que o preocupam sobre participar num estudo de vacinas como este?  
(O estudo causa infecção? Apesar de a vacina ter se mostrado segura a curto prazo, os efeitos a longo prazo e sobre gravidez são desconhecidos. A segurança ainda está sendo estudada. A participação no estudo pode resultar em dano social. A confidencialidade será mantida.)
- 2.** Como você pensa que estar num estudo como este afetará a sua vida?  
(Duração do estudo e número de visitas. Serviços fornecidos e não fornecidos pelo estudo. Riscos e benefícios previstos: potencial dano social.)
- 3.** Você pensa que estar num ensaio de vacinas preventivas para o HIV ajudaria a não se infectar pelo HIV? Explique.  
(Eficácia desconhecida. Distribuição aleatória para placebo ou vacina. Os participantes receberão aconselhamento sobre prevenção durante o estudo.)
- 4.** Se você fosse testado fora do estudo e a vacina causasse um teste positivo em você, como lidaria com isso?  
(Soroconversão relacionada à vacina. Identificação no estudo e equipe do estudo para resolver esses assuntos.)
- 5.** Se você quisesse dizer para um amigo ou parente que você está num estudo destes, como o descreveria?  
(Plano do ensaio, duração e requisitos de participação. Este item também dá oportunidade para que o participante descreva o estudo de modo que outros pensem erradamente que ele está infectado.)
- 6.** O que você faria se entrasse no estudo e depois não gostasse do modo como é tratado?  
(Papel do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) e do CAC (Comitê de Acompanhamento Comunitário). Os participantes podem abandonar o teste a qualquer momento. Mesmo assim, podem voltar ao hospital para outros programas ou serviços.)
- 7.** Você se lembra de pontos do livreto que relatem procedimentos para proteger sua privacidade e segurança?  
(Interpretação de estudos em animais e ensaios de Fase<sup>3</sup> I e II. Procedimentos de confidencialidade. Papel do Conselho de Acompanhamento de Dados e Segurança. Acompanhamento médico fornecido como parte da assistência médica do estudo.) ■



# AIDS: A VACINA FUGIDIA

*Este artigo de Richard Horton, editor de The Lancet, foi publicado em The New York Review of Books, volume 51, nº 14, de 23 de setembro de 2004.*

*Ele é infundadamente pessimista, na nossa opinião. Como é o editor de uma importante revista e como seu artigo foi publicado num periódico de destaque, traduzimos e condensamos seu conteúdo. Há uma resposta do presidente e diretor-executivo da IAVI, Seth Berkley, que deve ser lida na continuação.*



Richard Horton

**A**pós 23 anos de intensa pesquisa sobre o HIV, junto com a experiência acumulada de mais de 20 milhões de mortes pela infecção no mundo, não existe ainda perspectiva alguma de uma vacina para prevenir a AIDS. Será que a descoberta de uma vacina é apenas questão de tempo? Ou o vírus apresentou aos cientistas um desafio até agora subestimado, talvez até impossível?

A IAVI, maior organização do mundo a se dedicar à procura de uma vacina para a AIDS, argumenta que os obstáculos para o progresso são claros e solúveis: falta de compromisso político e recursos científicos inadequados. Com escritórios em Nova Iorque, Amsterdã, Nairóbi e Nova Déli, investiu US\$ 100 milhões na busca de uma vacina. Na Conferência Internacional de AIDS de Bangkok, em julho deste ano, Seth Berkley, presidente da IAVI, afirmou que “somente uma vacina poderá terminar com a epidemia”, que “uma vacina é pos-

sível” e que o investimento na pesquisa da vacina deveria ser duplicado, para chegar a US\$ 1,3 bilhão anual e alcançar esse objetivo. “O mundo está indo a passos de tartaruga para a vacina, quando deveria avançar a passos largos”, disse. Classificou a situação atual como quase uma “desgraça global”.

Mas, contrariamente às predições e promessas de muitos especialistas em AIDS, os indícios são de que uma

*Os indícios são de que uma vacina para prevenir o HIV não será encontrada por, no mínimo, várias décadas. Os responsáveis pela luta global contra a AIDS não aceitam esse desagradável ponto de vista, pelo menos publicamente. Até que a gravidade dessa falha científica seja reconhecida abertamente, não poderá ocorrer um debate sério sobre como com a ameaça letal do HIV.  
(Richard Horton)*

vacina para prevenir o HIV não será encontrada por, no mínimo, várias décadas – se alguma vez isso acontecer. Os responsáveis pela luta global contra a AIDS não aceitam esse desagradável ponto de vista, pelo menos publicamente. Mas é uma conclusão baseada em toda a evi-

dência acumulada até o momento e que cada vez aceita menos refutações. Até que a gravidade dessa falha científica seja reconhecida abertamente, não poderá ocorrer um debate sério sobre como acabar com a ameaça letal do HIV sobre algumas das populações mais pobres e vulneráveis do mundo.

O Santo Graal da prevenção da AIDS é uma vacina de dose única, segura, barata, oral, que dê proteção para toda a vida, contra todos os subtipos de HIV. A primeira barreira que os idealizadores de vacinas enfrentam é, a extraordinária complexidade genética da epidemia do HIV.

O HIV existe como dois tipos: HIV-1, que domina a epidemia, e HIV-2, que está quase confinado à África Ocidental. Até o momento, identificaram-se pelo menos dez cepas diferentes do HIV-1, que refletem perfis geográficos e genéticos particulares da expansão viral.

Por exemplo, o subtipo B (há nove subtipos genéticos) é uma forma comum do vírus na América do Norte e na Europa Ocidental. A Índia, em contraste, está sob a ameaça do subtipo C. Na África, onde atualmente moram dois terços das pessoas com HIV (cerca de 25 milhões) e onde houve três milhões de novas infecções em 2003, a situação é mais diversa. As regiões sul e leste

do continente enfrentam uma epidemia predominantemente de subtipo C. A África Central tem uma grande mistura de subtipos A, D, F, G, H, J, e K. As implicações dessas diferenças para o desenvolvimento de uma vacina permanecem desconhecidas. O melhor palpite é que a complexidade genética do HIV influenciará a efetividade de qualquer vacina em teste.

### *Continua evolução*

Há também cerca de 12 variantes do vírus, chamadas formas circulantes recombinantes, cujos genomas têm estruturas com partes dos subtipos conhecidos. Elas contribu-

*Uma vacina chamada CTL está atualmente em estudo na Tailândia. Poucos cientistas esperam que esse estudo crie um atalho, um novo caminho. Na verdade, muitos especialistas acreditam que o ensaio tailandês tem pouca base científica e que ainda é pouco ético. (Richard Horton)*

em para a criação de uma vacina contra o HIV para todas as necessidades. Atualmente, os cientistas não sabem se cada subtipo e cada variante precisarão de uma vacina própria. Pode ser que esse seja o caso.

Pior ainda, um subtipo do vírus não permanece o mesmo. O HIV está em contínua evolução. A ingenuidade do vírus na adaptação às pressões prevalentes de seu ambiente – como a existência de uma vacina que desencadeia uma tentativa do corpo humano para erradicá-lo –

deve-se a uma enzima chamada transcriptase reversa, essencial para a replicação viral, mas que comete erros quando realiza sua tarefa. Esses erros, juntamente com uma taxa de produção viral extremamente alta, ajudam o HIV a produzir uma enorme família geneticamente variada de descendentes.

Mesmo que houvesse uma vacina, as diferentes formas do HIV poderiam, quase com certeza, permitir que alguns dos vírus escapassem de qualquer resposta imunitária protetora que o corpo humano montasse contra eles depois da vacinação. Algumas dessas “mutações de escape” geradas ao acaso, como são chamadas, poderiam depois ser selecionadas para sobreviver nas gerações seguintes do vírus, desde que tivessem a vantagem de uma melhor adaptação – evitando a resposta imunitária do corpo – do que seus pares não mutados.

Esses problemas são mais fáceis de compreender quando consideramos como uma vacina deveria funcionar para prevenir a infecção pelo HIV, se ela produzisse o que os especialistas chamam de imunidade esterilizante – ou seja, a proteção completa da infecção.

O sistema imunitário normal tem duas formas de responder à infecção. A primeira depende dos anticorpos que todos produzimos. Essas grandes moléculas se ligam a partículas do vírus e o neutralizam, impedindo o HIV de continuar infectando células humanas. Há duas proteínas de importância crítica na superfície do HIV-1, chamadas gp120 e gp41. Elas são o meio pelo qual o vírus entra nas células humanas e são o alvo principal dos anti-

corpos neutralizantes. A dificuldade é que partes cruciais dessas moléculas de superfície estão escondidas dos anticorpos atacantes. Essa resistente topografia viral, juntamente com diversas habilidades moleculares que permitem ao HIV a evasão das defesas humanas, enfraquece severamente a resposta imunitária. Portanto, é muito improvável que os anticorpos por si sós possam nos proteger do HIV.

A segunda resposta do sistema imunitário envolve não a produção de anticorpos, mas a reorganização das células para combater a infecção. Há dois tipos de células do sangue envolvidas na efetiva resposta imunitária ao HIV – os linfócitos **T CD4+** e **T CD8+** –, células que se desenvolvem dentro do timo. A célula T CD4+ é o alvo primário do HIV. É o tipo de célula mais atingido pelo vírus, causando a imunodeficiência típica que caracteriza a AIDS. As células **T CD8+** – também chamadas linfócitos T citotóxicos (CTLs) – são importantes porque, entre outras ações, matam as células infectadas pelo HIV. Elas são usualmente auxiliadas nessa tarefa pelos linfócitos **T CD4+**, apropriadamente denominados células T auxiliares. Esse operativo de limpeza tem o potencial de diminuir o dano causado pelo HIV.

Uma vez que uma pessoa esteja infectada, começa uma disputa entre o vírus, que tenta estabelecer um apoio no corpo, e a resposta imunitária celular, que tenta impedir que o vírus consiga tal apoio. A vacina deveria inverter o resultado da disputa em favor do sistema imunitário, aumentando o número de células **CD4+** e **CD8+** prontas para entrar em ação se o HIV ganhar a entrada ao corpo.

### *Retardando os danos*

Na verdade, a vacina que fortalecesse esse modo de imunidade mediada por células provavelmente não preveniria a infecção. Possivelmente reduziria a velocidade com que o vírus dominaria e destruiria o sistema imunitário, e esse controle da replicação viral seria imensamente útil se fosse alcançado.

Realmente, a noção de uma vacina para o HIV baseada em CTL é surpreendentemente popular, se tivermos em conta as dificuldades técnicas de produzi-la. David Garber e Mark Feinberg, investigadores respeitados de HIV no Centro Emory de Pesquisa em Vacinas de Atlanta, escrevem: “Se forem amplamente implementadas, essas vacinas poderão ter um impacto significativo, melhorando a qualidade de vida e a longevidade das pessoas infectadas pelo HIV, reduzindo ao mesmo tempo a taxa de expansão do vírus na população humana. Mas, apesar da importância dessas respostas das células T contra o HIV, especialmente na fase aguda da infecção, elas acabam falhando no controle dos efeitos do vírus. Ninguém sabe exatamente o porquê. É claro que uma vacina para o HIV baseada em CTL deveria melhorar mais do que a resposta imunitária induzida pela infecção natural. Essa é uma grande exigência para uma vacina e está longe de ser alcançada. As vacinas desse tipo enfrentariam o problema adicional de superar a importante diversidade genética do HIV”.

A soma total de nosso conhecimento sobre a genética, a biologia e a distribuição geográfica do HIV

indica que os cientistas de vacinas podem ter encontrado seu calcanhar de Aquiles nesse inimigo adaptável. A realidade parece ser que uma vacina contra a AIDS está se tornando um sonho impossível.

Apesar dessas sérias preocupações, a retórica em torno das vacinas para a AIDS continua forte e sem pausas. Na Conferência Internacional de AIDS em Bangkok, realizada em julho deste ano, por exemplo, uma publicação da IAVI (Scientific Blueprint 2004) advogava veementemente a aceleração dos esforços

*Richard Horton  
descreve o HIV como  
um adversário  
freqüentemente  
subestimado. Nisso  
concordamos. Porém  
discordamos  
veementemente da  
perspectiva de que  
o vírus é inexpugnável e  
que o desenvolvimento de  
uma vacina preventiva  
para terminar com a  
epidemia não é um  
objetivo realista.  
(Seth Berkley)*

globais para se descobrir uma vacina contra a AIDS. Ela deplorava o fato de que menos de 1% de todo investimento para pesquisa e desenvolvimento de produtos para a saúde está atualmente alocada para achar uma vacina para prevenir a infecção pelo HIV. Mas a IAVI é menos clara sobre como esses novos fundos exigidos – US\$ 650 milhões – deveriam ser investidos.

Essa posição é problemática, pois gera a expectativa de que, se se disponibilizasse dinheiro suficiente para

a pesquisa de vacina de AIDS, apareceria uma solução num futuro não muito distante. Mas a suposição de que o dinheiro por si só é a resposta é falsa. As dificuldades que os pesquisadores de vacinas enfrentam são muito mais complexas.

Entretanto, em junho deste ano as nações do G8 endossaram a criação de um novo consórcio – o Empreendimento Global por uma Vacina contra o HIV. O objetivo da organização não é muito claro, o que não impediu que o diretor geral da Organização Mundial da Saúde, Lee Jong-Wook, a chamasse de “uma nova dimensão política e financeira” para o desenvolvimento de uma vacina contra o HIV. Pensamos que ela não é nem política, nem financeira.

Há palavras sobre uma maior colaboração científica, seguindo as linhas do Projeto do Genoma Humano. As palavras “estratégia” e “sinergia” são freqüentemente mencionadas em documentos que discutem o empreendimento, e certamente indicam uma boa tentativa. Por exemplo, o programa do governo do Reino Unido para o HIV/AIDS no mundo em desenvolvimento, publicado pouco depois da Conferência de Bangkok, comenta que o empreendimento “acelerará a pesquisa e o desenvolvimento de uma vacina efetiva”. Mas, até o momento, o referido empreendimento não tem organização formal ou lideranças, e tampouco há dinheiro novo para pesquisa – apenas uma verba inicial de US\$ 15 milhões para a criação de um “centro virtual”, que provavelmente será sediado numa instituição dos EUA.

### *Fracasso coletivo e multiplicidade de tecnologias*

Uma das razões dos cientistas e defensores de vacinas para a criação da IAVI em 1996 e do Empreendimento Global por uma Vacina contra o HIV em 2004 foi um sentimento de fracasso coletivo no cumprimento de compromissos anteriores para desenvolver uma vacina. Desde 1987, houve mais de 80 ensaios de 30 diferentes candidatas a vacina contra a AIDS. Todos foram decepcionantes. Os resultados dos dois primeiros ensaios mundiais de grande escala para vacinas foram informados em 2003. Mais uma vez, nenhum deles mostrou qualquer benefício. Dadas essas decepções, o que se pode esperar de uma pesquisa de vacina contra o HIV no futuro?

A vacina perfeita seria uma versão viva mas inativa ou atenuada do HIV – ou seja, um vírus descapacitado e que não pode causar doença. Esse tipo de vacina seria semelhante às aquelas usadas hoje para prevenir a pólio, o sarampo e a febre amarela. Na verdade, a vacina que erradicou a varíola foi uma forma viva mas atenuada do vírus que provocava a doença. Mas a grande ansiedade sobre uma vacina viva atenuada contra o HIV é que ela poderia não ser segura. Como há uma pequena possibilidade de que a vacina cause a infecção que tenta prevenir, o risco, até agora, é muito grande para ser assumido.

A alternativa de uma estratégia de baixo risco é usar uma vacina feita de proteína morta. Por exemplo, se fossem injetadas, preparações com as proteínas **gp120** ou **gp41**, não haveria perigo de causar a infecção pelo HIV mesmo acidentalmente. As pro-

teínas geram uma resposta imunitária dentro do corpo humano que os cientistas alguma vez esperaram que poderia se assemelhar à resposta imunitária gerada pelo próprio HIV. Essa abordagem fundamentou os dois ensaios das vacinas baseadas na **gp120** – nos EUA e na Tailândia –, relatadas no último ano.

Entre esses dois extremos tão pouco operativos, há uma multiplicidade de novas tecnologias que estão agora em teste. A idéia por trás da maior parte dessas abordagens é a de uma vacina consistindo de uma proteína ou DNA, usando um vírus vivo que não é o HIV.

*Para uma vacina de AIDS, os últimos anos testemunharam avanços consideráveis na compreensão fundamental da natureza da infecção pelo HIV e sobre as respostas imunitárias contra ele. Esse conhecimento mostra que uma vacina é possível e deve promover a criatividade e a elaboração de novas idéias. (Seth Berkley)*

Esse vírus vivo age como um veículo – chamado vetor – para carregar e estimular a efetividade de uma vacina. Mais importante ainda, em vez de tentar apenas gerar anticorpos para partículas do HIV, como a **gp120**, a intenção de uso de um vírus vivo é ativar as células **T** usadas pelo sistema imunitário como uma das principais respostas à infecção. Essas vacinas visam produzir linfócitos **T citotóxicos**, que matarão as células infectadas pelo

HIV. Mas essa abordagem representa uma importante concessão dos cientistas de vacinas, porque, em vez de procurar evitar que o HIV infecte o corpo (alcançando imunidade através de um processo de esterilização), uma estratégia de vacina baseada num mecanismo mediado por célula reconhece que o melhor que se pode esperar é uma vacina que suprima uma infecção já estabelecida.

Uma vacina está atualmente em estudo na Tailândia. Dezesseis mil pessoas estão sendo recrutadas para um ensaio de três anos da vacina **ALVAC**, cujos efeitos serão reforçados por uma vacina **gp120**. Serão dadas quatro injeções da vacina. Poucos cientistas esperam que esse estudo crie um atalho, um novo caminho. Na verdade, muitos especialistas acreditam que o ensaio tailandês tem pouca base científica e que ainda é pouco ético. O vetor da vacina é um estimulante da resposta imunitária. Uma parte dessa vacina é completamente ineficaz. E não há evidência de que ela venha a suscitar anticorpos protetores e respostas celulares ao HIV. Em vista dessas preocupações, rejeitaram-se os planos para fazer um estudo similar nos EUA. Os cientistas não acreditam que as evidências existentes apoiem suficientemente a eficácia da vacina para justificar uma pesquisa de tão grande escala em seres humanos. Os resultados finais do ensaio tailandês só estarão disponíveis em 2008 ou 2009. É um tempo muito longo para esperar por um fracasso.

Ainda em 2004, um outro vetor viral, dessa vez usando um vírus chamado adenovírus, começará ensaios clínicos mais avançados. Os ci-



entistas vêem esse estudo como um passo útil para provar que um vetor viral funciona, mas ninguém espera que essa vacina venha a prevenir a infecção pelo HIV.

Uma abordagem ulterior será introduzir no corpo humano genes nus do DNA do HIV, costurados num círculo de DNA bacteriano inofensivo. As vacinas de DNA foram inicialmente aclamadas como uma revolução na vacinologia. A exuberância foi baseada em dados muito preliminares em ratos. Recentemente, esse entusiasmo prematuro deu lugar a uma cautela maior, porque o uso dessa tecnologia em humanos só obteve êxito limitado e de curto prazo. Finalmente, como o HIV usualmente entra no corpo pelas superfícies mucosas – a vagina e o reto –, aumentar a resposta imunitária nessas portas de entrada usando o que os cientistas chamam de vacinas para AIDS nas mucosas, poderá ser um modo adicional de melhorar a proteção contra a infecção. Existem diversos candidatos a vacina, mas os estudos em humanos começaram recentemente. Os especialistas discordam sobre como essa técnica poderá oferecer quaisquer vantagens sobre vacinas mais convencionais.

Atualmente, há 22 candidatas a vacina de AIDS em ensaios em humanos. Apesar de esse número ter crescido muito – houve somente sete vacinas em teste em 2002 –, elas não exibem um pulo conceitual na superação dos obstáculos para a criação de uma vacina eficiente. Mais ainda: é honesto dizer que o conhecimento da causa das falhas das vacinas progride rapidamente.

### *Questão moral*

Mas aqui temos uma questão mais moral do que científica para os médicos que cuidam das pessoas com AIDS. Quando se inicia um ensaio clínico de uma vacina, os cientistas esperam que o estudo acrescente informação útil sobre sua eficácia e seu mecanismo de ação. Idealmente, partem de uma posição de neutralidade – o chamado “princípio da incerteza” – sobre se a tecnologia em teste vai funcionar ou não. Mas o ritmo da pesquisa para vacinas contra o HIV está crescendo agora tão rapidamente, que o alvo científico de conduzir e completar um ensaio clínico pode ser ameaçado por uma obrigação ética superior – informar aos que tomam parte no estudo de que a base original para a pesquisa pode ser alterada ou mesmo desacreditada por um trabalho posterior. Nesse ponto, o ensaio deve ser rapidamente suspenso. Nenhum experimento em humanos deve continuar, se sua justificação científica tiver sido minada.

Muitos cientistas acham que o ensaio tailandês de vacina anti-HIV, que até junho de 2004 recrutou mais de 2.500 dos 16 mil participantes planejados, não tem chances de êxito. Mas os pesquisadores que fiscalizam o estudo (que inclui cientistas dos Estados Unidos), os comitês de ética locais e o Ministério da Saúde da Tailândia permanecem silenciosos – pelo menos publicamente. Privadamente, um membro do Comitê de Segurança do ensaio sorriu ansiosamente

quando lhe perguntei sobre a pertinência de dar continuidade à pesquisa. “Boa pergunta”, ele retrucou. Parece que o que é inaceitável nos Estados Unidos é de algum modo aceitável na Tailândia. Isso sugere um surpreendente relativismo ético.

É correto, portanto, descrever o atual cenário de pesquisa de vacinas como uma “tragédia”. Mas ele é trágico não pelo tempo ou pela insuficiência dos recursos investidos para enfrentar o problema. Uma grande quantidade de trabalho científico muito bom tem sido completada sobre a biologia do HIV, e vários caminhos vêm sendo abertos para o desenvolvimento de uma vacina. O que é trágico é a inclinação da comunidade da vacina anti-HIV a retratar o futuro da pesquisa de vacinas como luminoso – ou seja, apoiar a pesquisa a qualquer custo moral.



Seth Berkley

## Em resposta a "AIDS: a vacina fugidia" (23 de setembro de 2004)

Aos editores:

Richard Horton descreve o HIV como um adversário freqüentemente subestimado. Nisso concordamos. Porém discordamos veementemente da perspectiva de que o vírus é inexpugnável e de que o desenvolvimento de uma vacina preventiva para terminar com a epidemia não é um objetivo realista ou é um empreendimento que não vale a pena.

Nas duas décadas passadas, a ciência desenvolveu uma linha de tecnologias notáveis, algumas vezes pensadas como impossíveis, para o diagnóstico e tratamento do HIV/AIDS. Seguindo sobre esses atalhos, a ciência deve continuar tentando produzir uma vacina efetiva para prevenir a doença. A história nos ensina que nenhuma epidemia de doença viral infecciosa – varíola, pólio, sarampo e mais de uma dúzia de outras – foi controlada por completo sem uma vacina.

Quase desde o dia em que o HIV foi descoberto, iniciou-se o trabalho para desenvolver uma vacina. Mas seria errado caracterizar esse esforço como vigoroso e coordenado. Durante quase toda a década de 1980 e no início dos anos 1990, a pesquisa e o desenvolvimento da vacina de AIDS focalizou-se em abordagens tradicionais de produção de vacinas. Quando essas tentativas iniciais falharam, o campo ficou numa virtual paralisia. Dificilmente alguém mencionava as palavras "vacina" e "AIDS" em conjunto, e as melhores cabeças e recursos tinham outros focos.

Na atualidade, toma forma um esforço revigorado. Devido aos aumentos em investimentos e em compromisso político nos últimos anos – passando de US\$ 125 milhões anuais em 1993 para US\$ 650 anuais em 2003 –, destacados pesquisadores, institutos e algumas companhias farmacêuticas e de biotecnologia estão começando a dar atenção a uma vacina. Mas o esforço ainda não é compatível com o desafio. Devemos alocar recursos estrategicamente para levar as perguntas de hoje até sua resolução e, na medida do necessário, conceber e trilhar caminhos inteiramente novos.

O curso da infecção pelo HIV é caracterizado por uma complexa interação entre o vírus e o sistema imunitário humano. Isso resulta muitos desafios para o desenho de uma vacina, cujo alvo é instruir o sistema imunitário para essa batalha e, assim, ser mais efetivo em seus esforços para lutar contra o vírus. Mas desafios similares foram superados desenvolvendo-se vacinas para outras doenças, mesmo sem modelos animais perfeitos ou indicadores de proteção conhecidos. Para uma vacina de AIDS, os últimos anos testemunharam avanços consideráveis na compreensão fundamental da natureza da infecção pelo HIV e sobre as respostas imunitárias contra ele. Esse conhecimento mostra que uma vacina é possível e deve promover a criatividade e a elaboração de novas idéias.

Atualmente, há mais de 30 candidatas a vacina de AIDS em ensaios iniciais em seres humanos. Elas são desenhadas para suscitar um tipo específico de resposta imunitária anti-HIV, chamada imunidade mediada por células. Das poucas candidatas que tiveram tempo suficiente em ensaios para produzir dados preliminares, pelo menos uma é encorajadora na sua habilidade de suscitar uma res-

posta imunitária. Além disso, os cientistas estão nos estágios iniciais de construção de abordagens de vacinas totalmente novas. Um deles envolve o desenho de vacinas que podem suscitar anticorpos que neutralizam o vírus; os cientistas são levados a estudar indivíduos que naturalmente produzem anticorpos com ampla capacidade de neutralizar o HIV. Análises estruturais detalhadas desses anticorpos e seus receptores – possíveis só nos últimos anos – nos dão pistas importantes para novos conceitos.

Certamente, o campo da vacina de AIDS tem tido decepções, visto que muitas tentativas se mostraram infrutíferas. Mas é assim que o método científico faz progressos, e foi o que de fato levou à descoberta de diagnósticos e tratamento de AIDS efetivos. Eles foram desenvolvidos de modo perseverante, enfrentando vários falsos inícios, caminhos sem saída e dados inicialmente desencorajadores. Crucialmente, muitos caminhos diferentes foram perseguidos e nenhum foi descartado antes de ser experimentado. A colaboração é um elemento chave e constitui o alvo do Empreendimento Global por uma Vacina anti-HIV.

Ninguém pode dizer a data em que uma vacina de AIDS estará disponível, porque a ciência é imprevisível. O que sabemos é que pode não ser tão depressa quanto desejamos, mas ceder ao desânimo justamente quando estamos começando seria um grave erro. Com 14 mil novas infecções diárias, devemos estabelecer um curso ousado, manter o rumo fixo e perseverar. Com solidariedade aos já infectados e a responsabilidade de proteger os não infectados, nosso compromisso é ir adiante tão agressivamente quanto possível. ■

Seth Berkley, presidente e diretor-executivo da IAVI

# VACINAS PARA O HIV: ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?

*Pelo Dr. José Esparza, da Fundação Bill e Melinda Gates*



Dr. José Esparza

Pouco depois da identificação do HIV como causa da AIDS, havia a esperança de que se desenvolvesse rapidamente uma vacina eficaz. O primeiro pequeno ensaio de Fase I de uma vacina para o HIV foi realizado em 1987. Desde então, mais de 80 ensaios de Fases I e II têm sido conduzidos com aproximadamente 30 diferentes candidatas a vacina. Esses ensaios mostraram que as candidatas são seguras e induzem diferentes níveis de resposta imunitária específica para o HIV.

Os primeiros resultados de eficácia de uma vacina para o HIV, divulgados no último ano, mostraram que o desenvolvimento de uma vacina contra o vírus é provavelmente um dos desafios científicos mais difíceis que a ciência biomédica está enfrentando e que, para lograr êxito, será preciso explorar novos paradigmas sobre como se deve organizar

uma empresa de pesquisa. Isso nos levou à proposição de um Empreendimento Global para uma Vacina contra o HIV.

As duas abordagens clássicas para o desenvolvimento de uma vacina viral são os vírus inativados e os vírus vivos atenuados. No entanto, elas não foram usadas em ensaios em seres humanos de vacinas preventivas para o HIV por razões ligadas à segurança. Assim, as vacinas testadas em seres humanos contêm somente partes do vírus, subunidades que não causam a infecção pelo HIV, mas, esperamos, podem induzir respostas imunitárias protetoras.

Uma vez que os anticorpos neutralizantes se dirigem contra a superfície do vírus, as glicoproteínas dos envelopes **gp120** e **gp160**, ou peptídeos sintéticos que representam epitopos selecionados dessas

*O desenvolvimento de uma vacina contra o vírus é provavelmente um dos maiores desafios que a ciência biomédica está enfrentando e, para lograr êxito, é preciso explorar novos paradigmas sobre como se deve organizar uma empresa de pesquisa. Isso levou à proposição de um Empreendimento Global para uma Vacina contra o HIV.*

moléculas, foram os primeiros produtos avaliados como vacinas candidatas. As gerações seguintes de vacinas candidatas focalizaram as proteínas internas e regulatórias do HIV, todas potenciais alvos para as respostas de imunidade mediada por células, o outro braço do sistema imunitário. Essas vacinas candidatas usam ou DNAs que codificam diferentes genes do HIV ou diferentes tipos de vetores virais ou bacterianos vivos atenuados que carregam alguns genes do HIV. Alguns ensaios usam combinações de vacinas diferentes em esquemas primário mais reforço.

## *Vacinas em avaliação*

Diferentes candidatas a vacina contra o HIV têm sido desenvolvidas e estão em avaliação em três ondas paralelas e sobrepostas de paradigmas de vacinas para o HIV e ensaios clínicos. A primeira onda começou assim que o HIV foi descoberto, por volta de 1984, e manteve o foco sobre vacinas candidatas que visavam a indução de anticorpos neutralizantes. Esses estudos levaram à conclusão, em 2003, de dois ensaios de Fase III com moléculas de **gp120** monoméricas.

Porém, na metade da década de 1990, um novo paradigma emergiu de um número de observações clínicas e experimentais, sugerindo que a imunidade mediada por células era

um componente importante da resposta imunitária ao HIV. Isso levou ao desenvolvimento de uma nova geração de vacinas candidatas, das quais uma combinação primário mais reforço de uma vacina **cana-rypox** (ALVAC) e uma **gp120** monoméricas entraram recentemente em Fase III na Tailândia.

Se tudo correr bem, nos próximos dois anos duas outras vacinas candidatas usando o vetor Adeno 5 vão entrar em ensaios de Fase IIb. Os resultados desses três testes de grande escala estarão disponíveis entre 2009 e 2010. Assim, enquanto a segunda onda de vacinas para o HIV segue para a avaliação de eficácia, uma onda de novas candidatas e combinações está em desenvolvimento em laboratório e será preciso esperar muito antes de se conhecer sua eficácia em ensaios de grande escala.

Nos últimos dois anos, destacaram-se a conclusão de dois ensaios de eficácia, o início de um outro e o planejamento de pelo menos mais dois, um dos quais deve ser iniciado no final de 2004. A VaxGen completou dois ensaios de eficácia com candidatas a vacina **gp120** bivalentes e monoméricas, um na América do Norte e o outro em Bangkok, que nos trouxeram boas e más notícias. Estas foram que as vacinas candidatas não deram proteção significativa às populações testadas. As boas foram a boa condução dos ensaios e a obtenção de informação definitiva sobre a ineficácia protetora desse conceito de vacina.

Agora, há uma evidência experimental indicando que as vacinas de envelope de nova geração deveriam induzir anticorpos relevantes contra o HIV. A controvérsia sobre a eficácia potencial em subpopulações específicas no ensaio na Amé-

*A VaxGen completou dois ensaios de eficácia com candidatas a vacina gp120 bivalentes e monoméricas, um na América do Norte e o outro em Bangkok. As notícias ruins: as vacinas candidatas não deram proteção significativa às populações testadas; as boas: os ensaios foram bem conduzidos e obteve-se informação definitiva sobre a ineficácia protetora desse conceito de vacina.*

rica do Norte diminuiu, mas aprendeu-se que, nos ensaios futuros, devem se considerar seriamente assuntos relacionados à etnia e ao gênero dos participantes.

O terceiro ensaio de Fase III começou no ano passado, na Tailândia, para avaliar a eficácia protetora de um esquema primário mais reforço. Participará um total de 16 mil voluntários, e mais de 2 mil já receberam a primeira dose.

Enquanto isso, deveríamos testar de outros conceitos de vacina em grande escala – vacinas capazes de induzir a imunidade mediada por células e que usam como vetores os adenovírus 5 que não podem se replicar. Os resultados desses ensaios podem não ser vacinas para utilização em grande escala, mas certamente fornecerão informação crítica, que ajudará no desenvolvimento de vacinas mais efetivas no futuro.

#### *Vacinas já testadas*

Nos últimos dois anos, 22 candidatas a vacina foram submetidas a testes de Fase I e II, em contraste com apenas sete até julho de 2002. Esses 22 produtos incluem sete vacinas de

DNA, oito vetores virais, três vacinas de subunidade ou peptídeos e quatro combinações de primário mais reforço. Embora nem todas entrem em ensaios de Fase III, o desafio é desenvolver critérios claros para selecionar as melhores candidatas para avaliação clínica.

Nos últimos dois anos, dez ensaios clínicos foram iniciados em países em desenvolvimento, contra 16 ensaios realizados entre 1993 a 2002.

Também nestes últimos dois anos, foram feitas várias descobertas científicas estimulantes e relevantes para a criação de uma vacina para o HIV. Surgiram novas perspectivas para os mecanismos de escape do HIV dos anticorpos neutralizantes e para o papel do escudo de glican, que esconde epitopos críticos do HIV nas glicoproteínas do envelope. Identificou-se também como o vírus se adapta, na população, às respostas imunitárias restritas ao HLA (ver Glossário), informação que confirma o papel protetor da imunidade mediada por células e sugere quais epitopos de CTL (**linfócitos T citotóxicos**) devem ser incluídos em vacinas futuras.

Por outro lado, fez-se uma descoberta importante – apesar de as vacinas para CTL poderem induzir alguma imunidade protetora em modelos animais, o vírus finalmente escapa do controle viral por mu-

*Nos últimos dois anos, 22 candidatas a vacina foram submetidas a testes de Fase I e II, contra apenas sete até julho de 2002. Esses 22 produtos incluem sete vacinas de DNA, oito vetores virais, três vacinas de subunidade ou peptídeos e quatro combinações de primário mais reforço.*



tação. Essa observação sugere que deve-se visar o desenvolvimento de vacinas que efetivamente previnam a infecção crônica pelo HIV.

Há ainda dados recentes sugerindo que só um subconjunto de HIV é transmitido com êxito, e que esses vírus têm algumas características biológicas peculiares. Uma melhor compreensão desse fenômeno pode ajudar a desenhar uma candidata a vacina que atinja mais efetivamente esse subconjunto de vírus transmissíveis.

Houve um importante progresso no modo como se avaliam vacinas experimentais em modelos animais. Uma das novas direções em exploração é o uso de baixas doses repetidas de vírus nas mucosas dos macacos, abordagem que simula melhor as infecções naturais nos humanos.

Finalmente, dispor das ferramentas apropriadas para medir as respostas imunitárias das vacinas candidatas é um ponto crítico do processo iterativo que se deseja construir. Houve grande progresso nas técnicas de mensuração dos anticorpos neutralizantes, mas ainda lutamos com a significação de algumas das técnicas que se usam para medir a imunidade mediada por células.

### *Progressos sociais*

As questões sociais e comunitárias também estão enriquecidas. Há uma atenção maior para uma diversidade de temas da ética, e um consenso de que se deve fornecer tratamento anti-retroviral aos voluntários que se infectarem durante as pesquisas, embora ainda estejamos lutando para estender esses benefícios a outros membros da comunidade a que pertencem os voluntários. Já se cogita a participação de adolescentes em ensaios de vacinas, o que é da maior importância, uma

*O ativismo para as vacinas anti-HIV amadureceu, constituindo colaborações, melhorando sua análise política e aceitando a realidade que estamos à procura de uma vacina “a longo prazo”.*

vez que eles são uma das principais populações-alvo para uso das futuras vacinas.

O ativismo para as vacinas anti-HIV amadureceu, constituindo colaborações, melhorando sua análise política e aceitando a realidade de que estamos à procura de uma vacina “a longo prazo”. E, o mais importante: a pesquisa de vacinas e o desenvolvimento vêm sendo colocados como uma parte da resposta global ao HIV/AIDS, junto com outros esforços de prevenção, especialmente microbicidas, e na perspectiva de ampliação do acesso a tratamento.

Também houve progresso no contexto da pesquisa para a vacina anti-HIV, com iniciativas nacionais e internacionais como a Parceria para uma Avaliação da Vacina de AIDS e a Parceria de Ensaios Clínicos entre Europa e Países em Desenvolvimento. Foram lançadas o AAVP, ou Programa Africano para uma Vacina de AIDS, que pode servir como modelo para outros programas regionais, e a proposta do Empreendimento Global para uma Vacina para o HIV.

### *Próximos desafios*

Devem-se levar criteriosamente candidatas a vacinas selecionadas pelas diversas fases de avaliação clínica de um modo comparativo, e esses ensaios poderiam ser comparados utilizando análises imunológicas padronizadas, de modo

que as decisões sobre avaliação clínica futura possam ser feitas mais racionalmente. Há que insistir na realização de diversos ensaios de Fase IIb para prova de conceitos de vacina, que devem ser desenhadas de maneira a permitir a identificação dos possíveis indicadores de proteção.

Os ensaios devem fazer parte de uma estratégia iterativa que, ligada à pesquisa laboratorial, contribua para o aumento do conhecimento que, esperamos, possa resultar no desenvolvimento de uma vacina anti-HIV altamente eficaz. Mas nenhum desses ensaios será possível se não dermos a devida atenção ao desenvolvimento e à manufatura das candidatas a vacina – um ponto de afunilamento prático que é usualmente esquecido nas discussões sobre vacinas anti-HIV.

Nos próximos dois anos, gostaríamos de ver mais pesquisa na biologia básica e na patogênese do HIV e da AIDS. Mais especificamente, gostaríamos de ver uma estratégia organizada para desenvolver novos antígenos para o envelope, capazes de induzir anticorpos que neutralizem isolados primários de todos os subtipos do HIV. Também precisamos de novos vetores CTL, especialmente vetores com a habilidade de induzir memória de longo prazo no organismo das pessoas vacinadas.

Quanto aos aspectos social e comunitário, devemos assegurar que os ensaios para vacinas contra o HIV, especialmente aqueles realizados em países em desenvolvimento, também sirvam para melhorar a prevenção e o tratamento nas comunidades onde se realizam ou planejam os ensaios. Devemos, ainda, continuar explorando cada opção, para garantir o acesso a todos quando se produzir uma vacina eficiente.

## Ensaio de vacinas anti-HIV em países em desenvolvimento

ano	país	fase	tipo de vacina	número de voluntários
1993	China	II	V3 peptídeo ramificado	23
1994	Tailândia	II	V3 peptídeo ramificado	30
1994	Brasil	II	V3 peptídeo ramificado	30
1995	Tailândia	I/II	rgp 120 B (MN)	30
1995	Tailândia	I/II	rgp 120 B (SF2)	54
1996	Cuba	I	V3 peptídeo multi-epitopos	30
1997	Tailândia	II	rgp 120 BE (SF2/CM235)	380
1998	Tailândia	II	rgp 120 BE (MN/A244)*	92
1999	Uganda	II	ALVAC vcp205	40
1999	Tailândia	III	rgp 120 BE (MN/A244)	2.545
2000	Tailândia	I/II	ALVAC vCP1521 + rgp 120 BE	60
2000	Tailândia	I/II	ALVAC vCP1521 + orgp 160 E	70
2000	Tailândia	I/II	ALVAC vCP1521 + rgp 120 BE*	125
2001	Quênia	I	DNA-HIVA	18
2001	Haiti	II	ALVAC vCP1452 + rgp120 BB	40
2001	Trinidad	II	ALVAC vCP1452 + rgp 120 BB	40
2001	Brasil	II	ALVAC vCP1452 + rgp 120 BB	40
2002	Peru	II	ALVAC vCP1452 + rgp 120 BB	40
2002	Quênia	I	MVA-HIVA	18
2003	Uganda	II	DNA-HIVA + MVA-HIVA	50
2003	Botswana	I	DNA-multi-epitopo B	12
2003	Quênia	II	DNA-HIVA + MVA-HIVA	120
2003	África do Sul	II	MVA-HIVA	55
2003	África do Sul	I	vetor VEE com gag C	40
2003	África do Sul		MRKAd-5 gag B	
2003	Malawi	I/II	MRKAd-5 gag	87
2003	Brasil e Peru	I/II	MRKAd-5 gag B	87
2003	Tailândia	I/II	MRKAd-5 gag B	87
2003	Haiti (+PR)	I/II	MRKAd-5 gag B	87
2003	Tailândia	III	ALVAC vCP1521 + rgp 120 BE	16.000
2004	Ruanda	II	DNA-HIVA+ MVA-HIVA	?
2004	Tailândia	I	DNA-AE+FPV-AE	14
2004	Tailândia	II	DNA-AE+FPV-AE	160
2004	Uganda	II	DNA gag,pol,nefB/envABC+Adeno	30
2005	Índia			
2005	China			

### *Empreendimento Global para uma Vacina contra o HIV*

No contexto da pesquisa, é claramente necessário um novo paradigma de colaboração internacional para abordar o tão difícil desafio de desenvolvimento de uma vacina anti-HIV. Esse novo paradigma, o Empreendimento Global para uma Vacina contra o HIV, foi proposto há um ano, num artigo redigido em colaboração por 24 líderes da comunidade internacional para vacina de HIV.

O empreendimento proposto não é uma nova organização, mas uma aliança de entidades independentes, que se unam pelo compromisso de contribuir com a implemen-

tação de um plano científico conjunto. Esse plano vem sendo desenvolvido por um número de membros da comunidade global para uma vacina contra o HIV, com a participação de agências como a ANRS (Agência Nacional de Pesquisa em AIDS), da França, a Fundação Gates, a Iniciativa Internacional para uma Vacina de AIDS (IAVI), os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH), a UNAIDS e outros. Chegou-se a identificar cinco áreas prioritárias, que estão sendo detalhadas. O empreendimento foi recentemente endossado pela Conferência do G8, realizada em Sea Island.

Em suma, o desenvolvimento de uma vacina para o HIV é um dos desafios mais difíceis da moderna ci-

ência biomédica. Para responder a ele, devemos nos organizar de modo diferente, num esforço mais intenso, focalizado e colaborador, como propôs o Empreendimento Global para um Vacina contra o HIV.

É preciso fazer mais pesquisa básica, para produzir o novo conhecimento científico necessário ao desenvolvimento mais racional de novas gerações de candidatas mais potentes a vacina. Entretanto, deve-se seguir testando candidatas selecionadas em ensaios clínicos, incluindo os de grande escala, como parte de um processo reiterado de aprendizado. E, quando se desenvolver uma vacina eficaz, a solidariedade internacional será essencial para disponibilizá-la para todos os países e populações que dela precisam. ■

## DECLARAÇÃO SOBRE AS CANDIDATAS A VACINA PREVENTIVA DE AIDS BASEADAS EM DNA.HIVA E MVA.HIVA

*LAUSANNE, Suíça – Na Conferência de Vacinas de AIDS 2004 (entre 30 de agosto e 1 de setembro, em Lausanne), uma parceria dirigida pela IAVI apresentou resultados intermediários de segurança e resposta imunitária de ensaios clínicos em seres humanos com duas candidatas a vacina, chamadas DNA.HIVA e MVA.HIVA. As candidatas foram desenhadas para suscitar resposta imunitária mediada por células para prevenir a infecção pelo HIV e a AIDS.*

A parceria envolve a Universidade de Oxford (Conselho Médico de Pesquisa do Reino Unido), a Universidade de Nairóbi (Quênia), a Iniciativa de Vacina de AIDS do Quênia e o Instituto de Pesquisa de Vírus de Uganda. Os parceiros trabalham desde 1998 para desenvolver DNA.HIVA e MVA.HIVA.

Os dados intermediários de 205 voluntários em ensaios clínicos no Quênia, em Uganda e no Reino Unido mostram que

DNA.HIVA e MVA.HIVA são seguras e bem toleradas, mas têm baixa capacidade de suscitar uma resposta anti-HIV mediada por células, pelas atuais medidas de resposta imunitária. As candidatas suscitaram respostas em, no máximo, um quarto dos voluntários que receberam as vacinas, e as respostas não foram duradouras.

Os dados estão aquém das expectativas, e mostram que a promessa dos estudos pré-clínicos da

DNA.HIVA e MVA.HIVA não se concretizou em humanos.

Nos próximos seis a nove meses, a IAVI completará um pequeno número de ensaios clínicos já iniciados com DNA.HIVA e MVA.HIVA, para aprender tudo o que for possível sobre essas candidatas. A menos que haja novos dados de resposta imunitária drasticamente diferentes, a IAVI não desenvolverá mais essas candidatas, mas focalizará outros projetos de pesquisa e desenvolvimento.

# A DESCOBERTA DA VACINA DA POLIOMIELITE

*Pelo Dr. Dráuzio Varella*

**N**a minha infância, a poliomielite era doença epidêmica. Por toda parte, encontrávamos crianças que se locomoviam desengonçadas, com a ajuda de aparelhos ortopédicos rústicos que rangiam ao andar. Qualquer febre ou fraqueza num filho bastava para deixar os pais apavorados: seria paralisia infantil?

Nos anos 1960, no Hospital das Clínicas, em São Paulo, assisti a aulas nos célebres “pulmões de aço”, tubos cilíndricos inventados em 1928, onde se mantinha a criança permanentemente deitada, só com a cabeça de fora, e no interior dos quais a ação de uma bomba de vácuo diminuía e aumentava a pressão para que o ar fosse inalado e expulso dos pulmões incapacitados de respirar, por conta da flacidez da musculatura encarregada de fazê-lo. A dedicação dos médicos e das enfermeiras responsáveis pela unidade e a imagem das meninas e meninos imóveis dentro daqueles aparelhos, capazes ainda de sorrir quando brincávamos com eles, estão entre as memórias mais tocantes que guardei dos tempos de faculdade.

Para comemorar o cinquentenário do Prêmio Nobel conferido aos cientistas que criaram as condições básicas para o desenvolvimento da vacina contra a poliomielite, o *New England Journal of Medicine*, uma das mais prestigio-



Dr. Jonas Salk

sas revistas médicas, acaba de contar a história dessa descoberta. Ela começa com John Enders, filho de banqueiros que o educaram para continuar os negócios da família, mas que se interessou por literatura na Universidade de Harvard, onde, por casualidade, dividiu moradia com um colega do curso de microbiologia. Contaminado pela paixão do outro, Enders se tornou microbiologista em 1930.

Dez anos mais tarde, conseguia, pela primeira vez, isolar os vírus da vaccinia e da gripe em culturas de tecidos mantidas em tubos de ensaio, trabalho interrompido em 1941 pela eclosão da II Guerra Mundial. Quando a guerra terminou, Enders foi convidado para chefiar um laboratório no Children’s Hospital, de Boston. Lá encontrou dois pediatras recém-formados, Tom Weller e Fred Robbins, seus futuros parceiros na descoberta

de uma aparente curiosidade laboratorial que abriria caminho definitivo para a obtenção da sonhada vacina contra a paralisia infantil.

Robbins semeou o vírus da poliomielite em tecidos fetais mantidos em tubo de ensaio, na presença de um corante que mudava de cor de acordo com a acidez ou alcalinidade do meio. Verificou que, enquanto as células não infectadas liberavam ácidos, tornando o corante amarelo, as que continham o vírus não lhe alteravam a cor. Através desse método simples, conseguiram demonstrar que era possível propagar o vírus da pólio em cultura de tecidos e que, ao transferir o vírus de uma cultura para outra em sucessivas passagens, a virulência se reduzia progressivamente, passo essencial para a vacina.

Em 1954, Enders recebeu a notícia de que ganhara o Prêmio Nobel, mas, para surpresa geral, recusou-se a recebê-lo a menos que a honraria fosse dividida com “aqueles que fizeram o trabalho”. Sensibilizadas, as autoridades suecas decidiram agradecer os três cientistas.

## *Novos personagens*

Atentos a esses avanços laboratoriais estavam dois cientistas de ascendência judaica, ambiciosos e reconhecidamente brilhantes: Jonas Salk e Albert Sabin. Salk tinha trabalhado na Universidade de Nova York,



no desenvolvimento de uma vacina preparada com o vírus inativo da gripe. Sabin, durante a guerra, fez pesquisas na Universidade de Cincinnati com os vírus da dengue e o da encefalite japonesa, pragas que afligiam os soldados americanos no Pacífico Sul.

Na busca da vacina contra a pólio, os dois cientistas percorreram caminhos diversos: Salk explorava preparados com vírus morto, administrados por via intramuscular; Sabin explorava as propriedades do vírus vivo, atenuado, administrado por via oral.

A corrida entre eles sofreu a influência decisiva de um terceiro personagem, alheio ao ambiente universitário: Daniel O'Connor, advogado, ex-sócio do presidente Roosevelt, a mais notória de todas as vítimas da doença, ao lado de quem criou a Fundação Nacional para a Paralisia Infantil. Embora ambos os pesquisadores tenham recebido generosos auxílios dessa Fundação, coube a Salk a parte do leão, porque O'Connor ficou convencido de que ele estava mais próximo da vacina.

Depois de testar sua vacina em pequenos grupos de crianças, Salk recebeu apoio decisivo da Fundação para realizar um estudo populacional memorável, no qual se vacinaram 1,8 milhão de escolares. Anunciado com espalhato numa conferência de imprensa em abril de 1955, o êxito dos resultados obtidos transformou Salk em herói nacional.

A aceitação imediata da vacina Salk tornou muito difícil para Sabin a realização de testes em larga es-



*“Minha geração de médicos assistiu ao fim da paralisia infantil em nosso país. Em breve, veremos o vírus responsável por ela desaparecer da face da Terra.”*

cala nos Estados Unidos. No entanto, pertinaz na perseguição de suas convicções científicas, ele foi capaz de organizar, em conjunto com pes-



Dr. Albert Sabin

quisadores soviéticos, o estudo definitivo, com a utilização da vacina oral em milhões de crianças do leste europeu.

Além da facilidade da administração oral, a vacina Sabin apresentava a vantagem do baixo custo, da propriedade de estimular a imunidade da mucosa intestinal e de espalhar através das fezes o vírus vivo atenuado, capaz de imunizar mesmo crianças não vacinadas que entrassem em contato com ele, nas regiões desprovidas de saneamento básico.

Graças ao trabalho conjunto desses cientistas e dos que antecederam nas primeiras pesquisas com vírus conduzidas a partir do início do século XX, a Organização Mundial da Saúde iniciou em 1988 um programa de erradicação global da poliomielite. Minha geração de médicos assistiu ao fim da paralisia infantil em nosso país. Em breve, veremos o vírus responsável por ela desaparecer da face da Terra. ■

## ANTICORPO PODE SERVIR PARA VACINA PREVENTIVA E TERAPÊUTICA

No dia 16 de novembro, pesquisadores do Centro Nacional de Pesquisa Científica do Instituto Pasteur, de Paris, anunciaram que conseguiram criar anticorpos para bloquear o vírus HIV.

Os testes vêm sendo conduzidos em laboratório, e os cientistas acreditam que ainda estão longe de desenvolver vacina segura para humanos. Ainda assim, os testes já foram considerados de bom êxito.

Produzidos a partir de coelhos, os anticorpos se mostraram capazes de defender, na proveta, os linfócitos

**T CD4** (uma das células de defesa do organismo) dos vários subtipos do vírus HIV-1, o mais disseminado no mundo.

Soro sintético semelhante à proteína que envolve o vírus foi aplicado em coelhos. Os anticorpos produzidos foram capazes não só de inibir a infecção dos linfócitos pelos vários subtipos de HIV-1, mas também de perturbar sua reprodução, levando o HIV a produzir cópias defeituosas, incapazes de infectar outras células. O próximo passo será aplicar o soro em seres humanos.

A descoberta “abrirá perspectivas interessantes ao desenvolvimento de uma vacina contra a Aids”, disse Ara Hovanessian, chefe das pesquisas do Instituto Pasteur.

“20 anos depois de o HIV ter sido identificado, a pandemia da Aids é um dos maiores desafios à saúde pública em escala global”. O artigo na *Íntegra* está no *Jornal Immunity* de novembro de 2004.

Os autores concluem afirmando que esse resultado poderá ser usado no desenho de vacinas preventivas e terapêuticas. ■

## ANTICORPO HUMANO PODE BLOQUEAR A ENTRADA DO VÍRUS HIV-1 NA CÉLULA<sup>1</sup>

Pesquisadores da Merck descobriram um anticorpo monoclonal humano capaz de bloquear a entrada do vírus HIV-1 na célula. O trabalho foi apresentado em junho, na Reunião Internacional sobre Resistência a Anti-retrovirais, realizada na Espanha (HIV Drug Resistance 2004 – XIII International HIV Drug Resistance Workshop - June 8-12, 2004; Tenerife Sur – Costa Adeje, Ilhas Canárias, Espanha).

Segundo Miller e colaboradores, esse anticorpo bloqueia a entrada do vírus HIV, ligando-se a uma região conservada da proteína do envelope viral **gp41**, conhecido como **HR1** (do inglês: heptad repeat 1).

Trata-se do mesmo mecanismo de ação utilizado pelo anti-retroviral Enfuvirtide (**T-20**).

Essa região conservada é formada por duas regiões (**HR1** e **HR2**), e só se expõe após a ligação entre os receptores e co-receptores virais e celulares. A região **HR2** se fixa na célula e se une à região **HR1**, promovendo a fusão da membrana do vírus com a da célula. Nesse momento, o anticorpo monoclonal se fixa à região **HR1** impedindo essa fusão e impossibilitando a entrada do vírus na célula.

Os resultados obtidos por Miller sugerem que, no momento da fusão do vírus HIV com a célula, o

vírus fica suscetível à ação de anticorpos humanos, o que pode constituir uma futura estratégia de terapia profilática. Mais ainda, se tais anticorpos endógenos puderem realmente ser sintetizados em anticorpos monoclonais, haverá um avanço substancial para o desenvolvimento de uma vacina preventiva.

Contudo, é fundamental que se tenha cautela em relação a essa descoberta, pois é preciso fazer mais estudos para confirmar os dados preliminares. Mas é inegável que o relato é um novo estímulo para a continuidade das pesquisas de novas terapias e vacinas anti-HIV. ■

# GRÃ-BRETANHA DEVERÁ TER VACINA CONTRA CÂNCER CERVICAL

01/11/2004 - *BBCBrasil.Com*

*Vacina pode acabar com testes preventivos  
do câncer em mulheres*

Uma vacina que imuniza mulheres contra o papilomavírus (HPV) pode estar disponível na Grã-Bretanha dentro de três anos, segundo pesquisadores locais.

A injeção seria dada às mulheres antes de iniciarem sua vida sexual e poderia salvar milhares de vidas, já que o HPV é diretamente associado a cerca de 70% dos casos de câncer cervical.

O novo tratamento seria capaz de imunizar 100% das pessoas inoculadas.

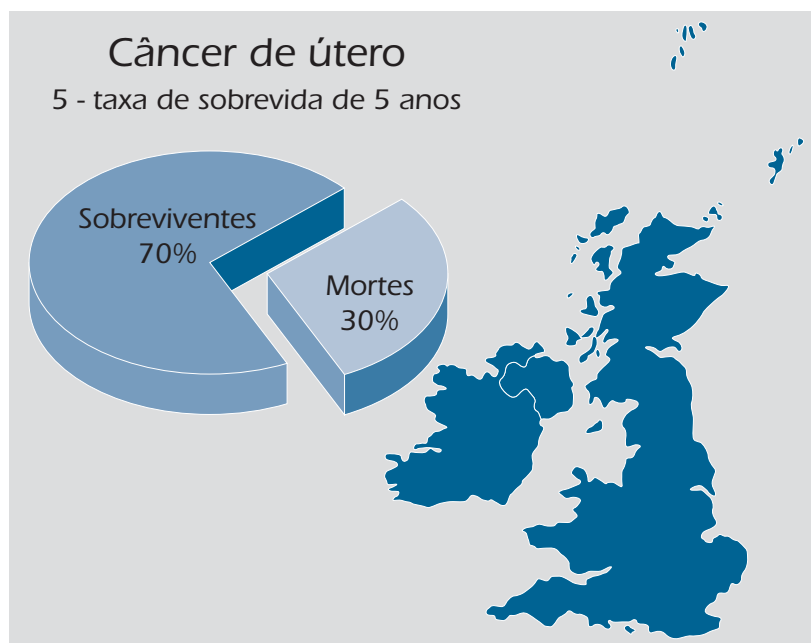
Algumas variantes do HPV causam apenas verrugas genitais, mas outras levam ao câncer cervical.

De acordo com levantamentos feitos pelo Serviço Nacional de Saúde britânico (NHS, na sigla em inglês), as variantes de alto risco do HPV são as 16, 18, 31 e 33, presentes em 100% dos casos de câncer cervical.

Esse tipo é o segundo maior causador de mortes por câncer no mundo.

## Concorrência

Dois grandes laboratórios, o GlaxoSmithKline (GSK) e o Merck Sharp & Dohme, estão tentando conseguir a aprovação de suas vacinas contra o papilomavírus.



Ambas estão sendo testadas em milhares de mulheres em todo o mundo para comprovar sua "eficácia e segurança".

A médica Anne Szarewski, da Cancer Research UK, está testando a vacina da GSK em Londres e afirmou que três inoculações ao longo de seis meses podem garantir a imunização por toda a vida.

"Sabemos que certos tipos do vírus HPV, que é sexualmente transmissível, são a causa principal de cerca de 99% dos casos de câncer cervical", disse Szarewski.

Para ela, a vacina é o estudo mais promissor na área do câncer cervical em muitos anos.

"Isso poderia praticamente eliminar o câncer cervical, e até acabar com a necessidade do teste preventivo de câncer", afirmou a médica.

No entanto, os especialistas ressaltam que ainda é cedo para comemorar a vitória, pois o tratamento continua em fase de testes.

O laboratório GSK só deve submeter a vacina Cervarix à aprovação da agência que regula o uso de medicamentos na Grã-Bretanha em 2006. ■

# ENCONTRO PAULISTA DE VACINAS ANTI-HIV: PERSPECTIVAS E DESAFIOS

Por Paulo Giacomini, jornalista

O Encontro Paulista de Vacinas anti-HIV reuniu, nos dias 22 e 23 de outubro, pesquisadores, profissionais de saúde e representantes de ONGs de todo o Estado de São Paulo para um debate sobre a pesquisa de vacinas contra o HIV/AIDS. Ao todo, houve quatro mesas-redondas.

Na primeira, o dr. Raldo Bonifácio da Costa Filho, coordenador adjunto do Programa Nacional de DST/AIDS (PN-DST/AIDS), falou sobre a “A situação atual e as perspectivas futuras dos comitês de pesquisa e vacinas”, seguido pelo professor Dirceu Greco, da Universidade Federal de Minas Gerais, que apresentou a experiência do Centro de Vacinas anti-HIV da Universidade e sobre o 1º Plano Nacional de Vacinas.

A segunda mesa-redonda foi composta pela professora Suely Dallari, da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, que conduziu o tema “Ética em pesquisa”, e pela médica Gabriela Calazans, da Unidade de Pesquisa de Vacinas (HVTU), Vila Mariana (SP), que discorreu sobre “O desafio de educar a comunidade e de recrutar voluntários para os estudos de vacinas”.

Na terceira série de debates, o dr. Ricardo Palácios, da Universidade Federal do Estado de São Paulo, apresentou uma avaliação do uso da internet na pesquisa de vacinas e o perfil dos interessados em participar desses ensaios (ver box), Jorge Beloqui, do Grupo de Incentivo à Vida de São Paulo, abordou

o problema do aumento de comportamento de risco em ensaios de vacinas.

A quarta e última mesa foi conduzida pelo médico Luís Fernando Macedo Brígido, da Unidade de Vacinas do PN/DST/AIDS, que falou sobre “O esforço nacional e o contexto mundial na busca de um vacina para AIDS”, pelo médico Artur Kalichman, do Centro de Referência e Tratamento da AIDS (CRT-AIDS/SP), que relatou a experiência do “CRT-AIDS no contexto da pesquisa de vacinas”, e pela médica Regina Barbosa, do CRT-AIDS/NEPO-Universidade de Campinas, que mostrou o “Estudo de factibilidade de ensaios de vacinas em população heterossexual”. ■

## PESQUISA AVALIA O USO DA INTERNET NA PESQUISA DE VACINAS

Na terceira mesa-redonda do Encontro Paulista de Vacinas anti-HIV deste ano, o dr. Ricardo Palácios apresentou os resultados da pesquisa realizada pela Unifesp, com a aprovação de seu Comitê de Ética em Pesquisa, para avaliar o uso da internet na pesquisa de vacinas anti-HIV como um instrumento de comunicação confiável para o leigo e acessível à comunidade. Palácios mostrou a página [www.vacinashiv.unifesp.br](http://www.vacinashiv.unifesp.br), destacando as vantagens da interação com o internauta, seus comentários e perguntas mais frequentes sobre vacinas e sobretudo o

fato de se poder fazer da internet um importante registro de potenciais voluntários.

A pesquisa teve duas etapas sequenciais: um questionário de pré-seleção e um cadastro do potencial voluntário. O questionário verifica o interesse do internauta em participar de um teste de vacina contra o HIV, mesmo que ainda não se conheça a proteção que essa vacina pode oferecer, a quantidade de parceiros sexuais nos últimos seis meses, o uso de camisinha nas relações dos últimos seis meses, as relações sexuais, no último

ano, com pessoas que usaram drogas injetáveis, se já fez o teste para saber se tem o vírus da AIDS, se, sendo parte de um casal, faz planejamento familiar, se tem alguma doença que precise de medicação ou acompanhamento médico constante e se planeja mudar de cidade nos próximos cinco anos.

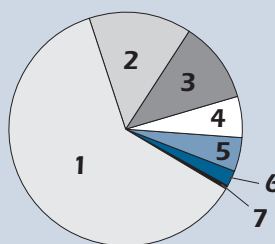
Depois de enviado o questionário, pedem-se nome, e-mail, idade, telefone, cidade e estado. Só os questionários acompanhados de cadastros são processados e classificados por local de residência e idade.



## dados da pesquisa

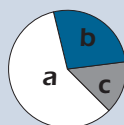
- total de questionários registrados: **2.020**
- total de questionários e cadastros: **945 (47%)**
- idade média: **32,7 anos (14-70 anos)**
- sexo masculino: **72,3%**
- residência:

1. **Estado de São Paulo: 61,4%**
2. **Região Sul: 14,2%**
3. **Sudeste: 11,3%**
4. **Região Nordeste: 5,7%**
5. **Região Centro-oeste: 4,7%**
6. **Região Norte: 2,2%**
7. **Outros países: 0,5%**



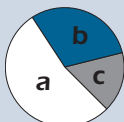
- número referido de parceiros sexuais nos últimos 6 meses:

- a. **0-1: 58,7%**
- b. **2-4: 26,8%**
- c. **5 ou mais: 14,5%**



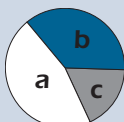
- uso referido de camisinha nos últimos 6 meses

- a. **sempre: 47,1%**
- b. **quase sempre: 29,3%**
- c. **nunca: 26,6%**



- resultado referido de teste anti-HIV:

- a. **negativo: 47,7%**
- b. **positivo: 38%**
- c. **não realizado: 18,3%**



A partir da classificação anterior, geraram-se duas tabelas.

Na primeira, comparou-se a quantidade de parceiros com a sorologia:

	0-1 parceiros	2-4 parceiros	5 ou + parceiros
positivo	56,8%	26,0%	17,2%
negativo	58,3%	28,7%	13,1%
não realizado	63,8%	23,5%	12,7%

Na segunda, comparou-se a conduta de risco com a sorologia:

	masculino	feminino	geral
não realizado	34,8%	16,7%	28,5%
negativo	28,3%	17,7%	25,1%
positivo	20,8%	6,5%	17,7%

# 1º ENCONTRO NORDESTINO DE VACINAS ANTI-HIV DISCUTE TERAPIAS E PREVENÇÃO

Nos dias 15 e 16 de outubro, o GTP+ (Grupo de Trabalhos em Prevenção Posithivo) de Recife organizou, na cidade de Olinda, em Pernambuco, o 1º Encontro Nordestino de Vacinas Anti-HIV, com o objetivo de promover um amplo debate que gerasse informações e conhecimento sobre vacinas terapêuticas e preventivas.

Durante o evento, discutiram-se temas como a ética na pesquisa, a inserção da participação comunitária no processo de controle social e socialização de novos métodos, e os ensaios de pesquisa de terapia e prevenção para o HIV. Entre representantes das ONGs/AIDS de Recife, da região metropolitana e do interior do Estado de Pernambuco que atuam sob a temática DST/AIDS, pessoas vivendo com HIV e AIDS, profissionais da área de Saúde Pública/PE, ativistas, representantes dos demais estados da Região Nordeste e dos Fóruns Estaduais de DST/AIDS nordestino, cinqüenta pessoas estiveram presentes aos debates.

Houve duas oficinas no dia 15 de outubro: "Ética", ministrada por Ana Maria Aguiar, do Centro de Pesquisa Ageu Magalhães/Fiocruz, e "Vacinas com histórico e informações", conduzida por Jorge Beloqui, do Grupo de Incentivo à Vida, de São Paulo. O dia 16 foi dedicado às mesas-redondas "Vacinas terapêutica", coordenada por Unaf Tupinambás, da Universidade Federal de Minas Gerais, e Luis Cláudio Arraes de Alencar, da Universidade Federal de Pernambuco, "Vacinas preventivas", por Luis Fer-



nando Brígido, do Comitê Assessor de Desenvolvimento Tecnológico, do Programa Nacional de DST/AIDS (PN-DST/AIDS), "Ética na pesquisa", por Aurélio Molina, da Universidade de Pernambuco, e "Participação comunitária", por Roberto Domingues, do Grupo de Apoio e Prevenção à AIDS (GAPA-MG), e Wladimir Reis, do GTP+PE.

## Resultados

Além de fomentar um amplo debate atualizado junto aos Fóruns Estaduais e à Rede Nacional de PESSO-

as Vivendo com HIV/AIDS do Nordeste (RNP+NE), traçaram-se no Encontro ações com vistas à participação comunitária e dos Fóruns nesse processo. Elaborou-se também a Declaração para Mobilização por uma Vacina contra o HIV/AIDS (ver box), enviada para autoridades de Saúde, agências de fomento de pesquisa, universidades, ONGs/AIDS, organizações da sociedade civil, grupos de pessoas vivendo com HIV/AIDS, pesquisadores, empresas farmacêuticas e demais interessados na luta contra a AIDS.

## DECLARAÇÃO PARA MOBILIZAÇÃO POR UMA VACINA CONTRA O HIV/AIDS

Esta Declaração para Mobilização por uma Vacina contra o HIV/AIDS é resultado das discussões do 1º Encontro Nordestino de Vacinas anti-HIV. O evento aconteceu nos dias 15 e 16 de outubro de 2004, em Olinda, Pernambuco. Teve a participação dos Fóruns ONGs/AIDS da Região Nordeste, de pessoas vivendo com HIV/AIDS e de profissionais de Saúde.

### Contexto

Após 23 anos de pesquisa intensa do HIV, junto com as experiências acumuladas de mais de 20 milhões de mortes, não existe ainda nenhuma perspectiva de uma vacina para impedir a AIDS. Estamos convencidos de que o controle da epidemia de HIV/AIDS, que a cada dia infecta mais de 14 mil pessoas, só será possível com o uso de uma vacina eficaz.

Será que a descoberta da vacina é apenas uma questão de tempo, ou também serão necessários esforços de investimento e pesquisa inovadora?

Tratando-se de uma questão muito relevante para a saúde pública, as organizações da sociedade civil vêm apresentar junto às autoridades de Saúde, agências de fomento de pesquisa,

universidades, ONGs/AIDS, organizações da sociedade civil, pessoas vivendo com HIV/AIDS, pesquisadores, empresas farmacêuticas e todos os interessados na luta contra a AIDS as propostas abaixo.

### Propostas

O 1º Encontro Nordestino de Vacinas anti-HIV propõe:

- Continuar participando do Comitê de Vacinas Anti-HIV do PN-DST/AIDS, para contribuir do ponto de vista dos usuários, visando a realização no Brasil de pesquisas de excelente nível científico e ético.
- Apoiar e solicitar a realização de negociações durante a pesquisa de vacinas anti-HIV para que estas, uma vez comprovada sua eficácia, estejam disponíveis para todas as pessoas do mundo que delas necessitarem.
- Realizar periodicamente atividades de informação sobre o andamento das pesquisas nessa área junto à sociedade civil.
- Incluir nas atividades cotidianas das ONGs/AIDS notícias e informes sobre vacinas anti-HIV.
- Aprimorar a sociedade civil para a participação nos Comitês de Ética em Pesquisa nos estados da Região Nordeste, visando a proteção dos voluntários de pesquisa.
- Solicitar às ONGs/AIDS do Brasil a determinação de uma data nacional pela Mobilização por uma Vacina contra o HIV/AIDS.

Para nós, fica clara a necessidade de fomentar mais pesquisas na busca de uma vacina efetiva e eficaz que possa levar à erradicação da AIDS, disponível para todas as pessoas do mundo que dela necessitarem.

Olinda, 16 de outubro de 2004.

Articulação AIDS em Pernambuco  
 Fórum ONGs/AIDS do Estado de Sergipe  
 Fórum ONGs/AIDS do Estado da Paraíba  
 Fórum ONGs/AIDS do Estado do Maranhão  
 Fórum ONGs/AIDS do Estado do Ceará  
 Fórum ONGs/AIDS do Estado do Piauí  
 Pessoas Vivendo com HIV e AIDS  
 Profissionais de Saúde

## PROVA DE CONCEITO

O anúncio recente de um ensaio de Fase II para prova de conceito da candidata a vacina da Merck, MRK-Ad5, é um passo muito importante no campo de vacina de AIDS. A colaboração entre a Merck e a HVTN (Rede de Ensaio de Vacinas para o HIV dos Estados Unidos) foi anunciada em discussões públicas no Grupo de Trabalho para Vacina de AIDS dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos e na recente Conferência de Vacinas, realizada em Lausanne, na Suíça. O ensaio, que está planejado para começar neste final de ano, testará uma das mais promissoras candidatas a vacina de AIDS.

Em ensaios em curso de Fase I e II, a MRK-Ad5 suscitou, em até 75% dos voluntários vacinados, as mais robustas respostas imunitárias celulares específicas para o HIV observadas até hoje em seres humanos. O novo ensaio determinará se a imunidade mediada por células pode ser efetiva na prevenção da infecção pelo HIV ou pelo menos reduzir a carga viral após a infecção. Esse último resultado talvez possa levar a um prognóstico melhor para os indivíduos e a uma menor taxa de transmissão na população. Os resultados do ensaio são esperados para finais de 2007 ou início de 2008.

Isso significa que o campo tem três anos para se preparar para o êxito. Infelizmente, mesmo que a MRK-Ad5 se mostre eficaz, não estará disponível para amplo uso em humanos. O

adenovírus é um patógeno humano natural que causa o resfriado comum. A imunidade preexistente ao sorotipo 5 do adenovírus (Ad5), sobre o qual está baseada a nova candidata, é bem ampla em muitas populações humanas. Nos Estados Unidos e na Europa, cerca de 35% da população têm níveis significativos de imunidade ao Ad5, que parecem tornar a candidata ineficaz na indução de respostas imunitárias específicas para o HIV; em muitos países em desenvolvimento, o número eleva-se a até mais de 80%. Assim, um problema potencialmente complicado em termos políticos, associado a um êxito do ensaio, será o de explicar ao público, particularmente em países em desenvolvimento, que uma vacina eficaz contra a AIDS

*Os centros de testagem da vacina MRK Ad5 no Brasil são: Projeto Praça Onze no Rio de Janeiro e CRT-AIDS e Unifesp em São Paulo*

não poderá ser amplamente distribuída. Convém que os patrocinadores do ensaio estudem esse ponto o quanto antes.

Até o final do ensaio, outros vetores de adenovírus devem ser identificados e avaliados. A imunidade preexistente a outros sorotipos de adenovírus parece muito menor, e alguns como os sorotipos 11 e 35 estão em teste como vetores. Os adenovírus que infectam naturalmente outras espécies – chimpanzés, em particular – também estão sendo desenvolvidos e avaliados sobre seu potencial como vetores.

Se se desenvolvessem vários sorotipos de adenovírus, eles poderiam ser usados seqüencialmente em esquemas primário mais reforço para aumentar a força e a durabilidade de respostas imunitárias celulares específicas para o HIV.

Essas melhoras e expansões do elenco de adenovírus devem ser acompanhadas de esforços para assegurar a otimização do processo de desenvolvimento e do potencial de manufatura. Desse modo, se garantiria que, tão logo se descobrisse uma vacina eficaz, ela poderia ser produzida em larga escala, para distribuição e uso onde for mais necessária, em mínimo tempo.

### *Imunidade humoral*

Ao mesmo tempo, deve-se resolver o problema constante de suscitar imunidade humoral contra o HIV. Mesmo que os vetores de adenovírus se mostrem muito eficazes, o acréscimo de um componente de anticorpos amplamente neutralizantes ao esquema de vacinação só solidificará a proteção.

O campo também deve se preparar para a decepção e, nesse contexto, uma imunidade humoral efetiva pode ser ainda mais crucial. Como de hábito, novos vetores devem continuar sendo identificados e desenvolvidos - talvez alguns que induzam uma imunidade celular qualitativamente diferente da atual. Essas perguntas virão de avanços na imunologia, e a pesquisa em HIV deve acolher e fazer parcerias com cientistas de outras disciplinas.

É importante avançar na mensuração e no conseqüente conhecimento da imunidade nas muco-



sas, bem como na compreensão do papel da imunidade inata. Também são necessários melhores adjuvantes e estratégias inovadoras de entrada, que aumentarão a magnitude e a duração das respostas imunitárias para formas de uso prático. Como sempre, os desafios são enormes, e devemos nos preparar para o êxito, mas também para algum contratempo.

## VOLUNTÁRIOS INFECTADOS DURANTE ENSAIOS DE FASE I E II PARA A ALVAC

Muitos pesquisadores pensam que as candidatas a vacina de AIDS que suscitam predominantemente respostas imunitárias celulares podem não alcançar a imunidade esterilizante, mas modulam a progressão da doença. Até agora, os dados sobre seres humanos que se infectaram incidentalmente com o HIV durante a participação em ensaios de vacinas contra a AIDS vinham de ensaios de vacinas recombinantes, formadas a partir do envelope viral, e não de vacinas virais baseadas em vetores. Celum e colaboradores relataram ensaios de segurança e imunogenicidade para várias vacinas ALVAC patrocinados pelo Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos (NIAID). As candidatas foram construídas a partir de seqüências do subtipo. Os pesquisadores observaram a história natural do início da infecção pelo HIV entre

*A taxa de incidência para o HIV entre vacinados e entre os que receberam placebo foi semelhante.*

participantes que receberam a ALVAC, com ou sem o reforço de vacina recombinante **gp120** ou **gp160**, comparados com os que receberam somente placebo.

Um total de 1.497 participantes do estudo foi recrutado em nove ensaios de Fase I e dois de Fase II da candidata de canarypox em ensaios de primário mais reforço, dos quais 1.257 foram vacinados e 240 receberam placebo. Ao todo, 30 participantes (2%) se infectaram com o HIV depois de recrutados, 18 dos quais concordaram em participar de protocolos para pessoas que se infectaram em ensaios de vacinas.

As taxas de soroincidência para o HIV entre os vacinados e os que receberam placebo foram similares e comparáveis às do Estudo de Preparação para Vacinas HIVNET (1,38 infecções/100 pessoas-ano). A taxa de progressão para a doença e a proporção de soroconversão também são semelhantes entre os infectados, fossem vacinados ou não. Isso sugere que a história natural da infecção inicial para o HIV entre vacinados é semelhante àquela entre os que receberam placebo e entre as coortes históricas de acompanhamento.

*A taxa de progressão para a doença foi semelhante entre os infectados, fossem vacinados ou não*

Os autores advertem que não se podem derivar estimativas confiáveis sobre a eficácia na redução da infecção pelo HIV, devido ao pequeno tamanho da amostra desses ensaios e das diferenças nas vacinas e dosagens entre os protocolos. Apontam também que será preciso fazer uma série de estudos grandes, randomizados e controlados em diversas populações, para definir o efeito da imunidade preexistente ao HIV sobre as seqüelas de longo prazo da infecção causada pelo vírus.

É importante notar que os autores desse artigo não incluíram dados das respostas imunitárias suscitadas nos voluntários, porque poderiam ter uma interpretação inadequada. Assim, se, de um lado, os dados de infecção são desencorajadores sobre essa vacina em teste, por outro, não abordam o potencial antiviral da resposta imunitária celular desenvolvida pela vacina.



## GENVEC E NIH LEVAM CANDIDATA A VACINA A ENSAIOS CLÍNICOS

A GenVec, Inc., companhia de biotecnologia localizada em Maryland, nos Estados Unidos, anunciou em agosto que o Centro de Pesquisa em Vacinas do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos (NIAID) iniciou um ensaio clínico de Fase I de uma vacina contra a AIDS. Ela usa partículas de adenovírus como vetores, constituindo uma segunda geração de adenovírus de subtipo 5. O vetor está atualmente em uso em outros ensaios clínicos em seres humanos, sem relação com vacinas.

Os produtos recombinantes usados nesse ensaio são compostos por quatro vetores adenovirais (na razão de 3:1:1:1), codificando uma proteína de fusão do HIV-1 **gag/pol** de subtipo B e glicoproteínas **env** dos subtipos A, B, e C, respectivamente. A vacina será administrada em 36 voluntários saudáveis, a maior parte de Washington, para determinar a "segurança, tolerância e resposta imunitária da vacina em adultos não infectados". O estudo será patrocinado e gerenciado pelo NIAID.

O contrato de US\$ 30 milhões com os NIH (Institutos Nacionais de Saúde), dos Estados Unidos, cobre a produção de vacinas para a AIDS e a SARS (síndrome aguda respiratória severa). Esse estudo de Fase I, de escalonamento de doses, duplo-cego, controlado por placebo, foi

desenhado para avaliar a segurança e a imunogenicidade de uma candidata a vacina para os subtipos A, B, e C que visa induzir imunidade humoral e celular. O diretor do NIAID, Anthony Fauci, afirmou ao Wall Street Journal que, embora a candidata a vacina não tenha protegido macacos da infecção, mostrou um curso de doença menos severo.

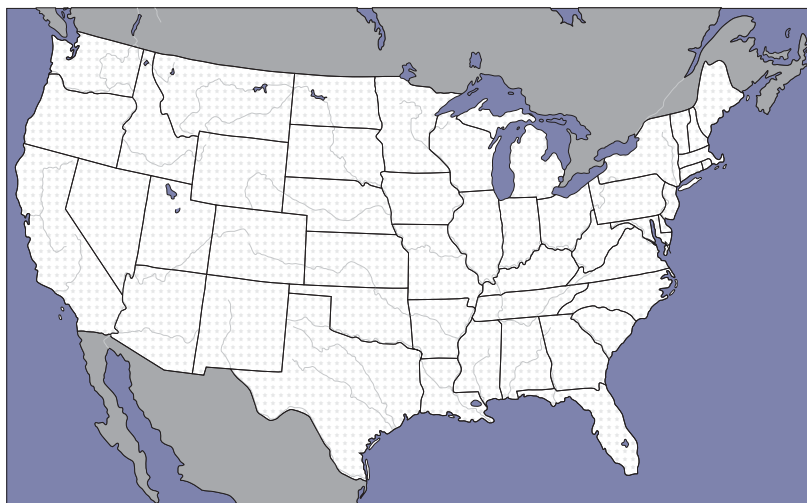
*Anthony Fauci,  
diretor do HIAID,  
afirmou que embora  
a candidata a vacina  
não tenha protegido  
macacos da infecção,  
mostrou um curso  
de doença  
menos severo.*

## EXÉRCITO DOS EUA INICIA PEQUENO ENSAIO DE FASE I

A Avant Immunotherapeutics, Inc. anunciou, em maio, que o Instituto de Pesquisa Walter Reed do Exército dos Estados Unidos (WRA-

IR) iniciou um ensaio de Fase I para avaliar a segurança e a imunogenicidade de uma vacina para a AIDS baseada na tecnologia Therapore da AVANT. A Therapore usa proteínas de toxina bacteriana para entregar antígenos dentro das células humanas e induzir respostas imunitárias celulares. A vacina, denominada LFn-p24, carrega uma proteína **gag** p24 do HIV e visa a indução de respostas fortes e persistentes específicas de células **T CD8** para o HIV.

O ensaio controlado por placebo avalia a vacina em três níveis de dose em 18 voluntários saudáveis adultos. Os voluntários em cada um dos três grupos de doses diferentes receberão três injeções intramusculares da vacina ou placebo nas semanas 0, 4 e 16 e serão acompanhados por pelo menos 36 semanas depois da dose final. Sob a direção da pesquisadora Shirley Lee-Lecher, o ensaio está sendo realizado no Centro de Pesquisa Clínica do WRA-IR em Rockville, em parceria com a Divisão de AIDS do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos (NIAID).



## PROTEÍNA CONTRA A AIDS

Uma proteína que existe normalmente no sistema de defesa humano mostrou-se uma arma poderosa contra o HIV em testes com macacas. A proteína teve seus efeitos potencializados e foi usada como principal componente de um germicida vaginal, mostrando-se capaz de matar o vírus em questão de minutos.

Num artigo publicado na revista *Science*, pesquisadores afirmaram que, se os resultados obtidos agora forem reproduzidos em mulheres, estas terão a seu dispor a primeira forma efetiva para evitar o contágio pelo HIV. Hoje, muitas mulheres são infectadas porque seus parceiros se recusam a usar preservativos. Além disso, a chamada camisinha feminina não tem boa aceitação. As mulheres são o grupo em que a AIDS mais tem se propagado nos últimos anos. A epidemia afeta 43 milhões de pessoas e já matou 25 milhões em todo o mundo.

O creme também poderia ser usado por homens. O estudo foi liderado por cientistas da Universidade de Genebra, na Suíça, que testaram a ação do germicida contra o vírus símio da AIDS, o **SIV**. A base do creme é uma proteína chamada Rantes, que consegue impedir a entrada do HIV em células do sistema imunológico chamadas **CD4**, os principais alvos da AIDS. As portas fechadas pela Rantes chamam-se receptores de **CCR5**. Pessoas que não têm **CCR5** são praticamente imunes ao HIV.

Por enquanto, o custo do composto ainda é muito alto, e os cientistas frisaram que serão necessárias novas etapas de estudo antes que possa ser usado por seres humanos.



## À PROCURA DE UMA VACINA

Quando a AIDS era uma doença nova, os pesquisadores depositavam suas esperanças para o fim da epidemia na descoberta rápida de uma vacina. Vinte anos depois, percebem que o trabalho ainda está apenas começando.

Essa constatação deriva de uma série contínua de resultados desencorajadores, o mais recente ocorrido na Conferência sobre Vacinas Contra a AIDS 2004, realizada na Suíça, e na 15ª Conferência Internacional da AIDS, em Bancoc.

“Estamos lidando com um instigante desafio científico”, diz Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos (NIAID). “Essa provavelmente será a vacina mais difícil de ser desenvolvida em toda a história das pesquisas com vacinas.”

Ao contrário de outros vírus, o da AIDS não produz imunidade em pessoas expostas a ele porque ataca o próprio sistema imunológico. Pessoas que já foram infectadas com uma variedade de HIV ainda são vulneráveis à infecção por outras variedades, um fenômeno conhecido como superinfecção.

Como resultado, a maior parte das vacinas testadas até o momento ficou aquém das expectativas, afirmam os pesquisadores. O fracasso mais amplamente divulgado foi a **ADSVAX**, da VaxGen, que no ano passado falhou em testes em larga escala com 8 mil pessoas na América do Norte e na Tailândia, depois de anos de pesquisas caras.

Quase duas dúzias de protótipos de vacinas estão sendo testadas em seres humanos, contra apenas sete há dois anos. Onze delas fazem parte do programa Rede de Testes de Vacina para o HIV, patrocinado pelo governo dos Estados Unidos.

Várias delas usam combinações caleidoscópicas de genes ou proteínas do HIV – retalhados de forma que não possam se reproduzir e infectar as pessoas –, empacotadas numa vasta gama de vírus enfraquecidos. Até o momento, os pesquisadores dizem que não descobriram nenhuma combinação que gere de forma confiável respostas imunológicas suficientemente poderosas.

## ENCRUZILHADA

Como resultado, dizem eles, a pesquisa da vacina da AIDS está numa encruzilhada. Abandonaram-se abordagens antes promissoras, e há pouca certeza quanto ao que se fará daqui por diante. “Chegar a becos sem saída faz parte da investigação do desconhecido. É assim que a ciência é feita”, diz Emilio Emini, diretor de pesquisas com vacinas do grupo Iniciativa Internacional pela Vacina da AIDS (IAVI). “Não é que tenha começado a faltar idéias. Os fracassos ensinam a mudar o caminho.”

As vacinas atualmente testadas incluem algumas feitas com fragmentos de material genético puro do vírus da AIDS, desprovidos das partes que permitiriam que o HIV se reproduzisse e se tornasse vivo.

Essas, que são chamadas vacinas de DNA, que já foram tidas como promissoras, desde então têm sido motivo de desapontamento. Outras são vacinas “cavalo de tróia”, feitas a partir do preenchimento do vírus com proteínas inativas do HIV, que os pesquisadores esperam que superestimulem o sistema imunológico.

Várias questões essenciais continuam sem resposta. Por exemplo, ninguém sabe que respostas imunológicas protegem mais contra a infecção pelo HIV. E ninguém descobriu como produzir uma vacina que faça com que o sistema imunológico gere anticorpos capazes de matar o vírus da AIDS antes que ele se estabeleça no corpo humano. “Muitos laboratórios estão trabalhando vigorosamente nesse problema”, diz Paul Spearman, da Universidade Vanderbilt.

Atualmente, a maior parte das vacinas em desenvolvimento ativa uma parte muito diferente do sistema imunológico – aquele criado para livrar o corpo das células infectadas. Embora essas vacinas não impeçam a infecção, os pesquisadores esperam que elas sirvam como uma espécie de terapia imunológica capaz de manter o vírus sob controle, impedir o surgimento dos sintomas e prolongar a vida dos pacientes. As vacinas testadas até o momento não geraram respostas suficientemente fortes.

## Promessas atuais

Um terceiro teste da AIDSVAX está em andamento na Tailândia, envolvendo 16 mil pessoas. Esse estudo usa a AIDSVAX como uma dose preparatória para um segundo protótipo de

vacina, feito a partir da combinação entre genes inócuos do HIV e do vírus canarypox, pela companhia farmacêutica Aventis.

O estudo tem sido criticado e tido como perda de tempo e recursos. “Há evidências substanciais de que essa combinação de vacinas não confere proteção”, afirma Charles Rinaldo, da Universidade de Pittsburgh. Um teste de eficiência em pequena escala da vacina da Merck está planejado para começar até o final do ano, com cerca de 1.500 voluntários. É outra vacina “cavalo de tróia”, que envolve um gene do HIV inserido num vírus da gripe comum. Os testes demonstraram que essas vacinas são seguras e, embora não previnam a infecção, ajudam o sistema imunológico a manter o HIV sob controle.

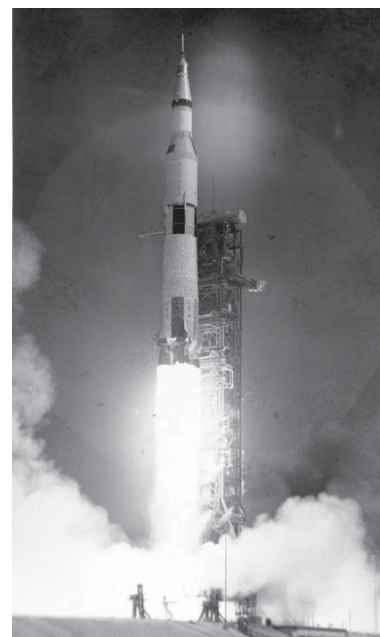
Testes preliminares de um protótipo de vacina são desenvolvidos pelo Centro de Pesquisa de Vacinas do NIAID dos EUA. Esse produto encerra vários genes do HIV, de diferentes variedades do vírus, em vírus da gripe modificados por engenharia genética.

Spearman diz que as últimas vacinas são as que mais entusiasma, entre aquelas que estão sendo desenvolvidas. “Quando uma abordagem não funciona, paramos de usá-la e seguimos em frente”, explica Seth Berkley, diretor do IAVI. Berkley deve desacelerar os testes com uma vacina bastante promovida que sua organização financiou e testou em Londres e em Nairóbi, no Quênia. Os estudos revelaram que a vacina só ativou o sistema imunológico de 20% daqueles que a receberam.

Não há como evitar fracassos, já que os estudos das vacinas contra o HIV em macacos mostraram que não se pode prever como essas vacinas atuariam em seres humanos. Esse malogro gerou uma profunda mudança na estratégia de pesquisa, diz Lawrence Corey, diretor da Rede de Testes de

Vacinas contra o HIV. Ao invés de selecioná-las com testes em animais, os pesquisadores terão que fazer dispendiosos testes em pequena escala em seres humanos, diz Corey.

Segundo Gary Nabel, diretor do Centro de Pesquisas de Vacinas do NIAID, o processo exigirá paciência. “Nada acontece do dia para a noite. Especialmente em medicina”, diz ele.



## ASTRONAUTAS RUSSOS TESTAM VACINA ANTI-HIV

A tripulação russa da décima expedição à Estação Espacial Internacional conduzirá testes de vacina anti-HIV. A informação foi divulgada pela agência de notícias Itas-Tass.

“A vacina que está sendo produzida será um dos componentes mais importantes de nosso programa científico”, afirmou o engenheiro de voo Sali-zhan Sharipov. Outros experimentos estão sendo feitos na Estação Espacial. As principais áreas de pesquisa beneficiadas com a Estação são a física, a engenharia de materiais e a química.



**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 patogêno como o HIV. Os anticorpos de ligação podem ou não levar à eliminação do patogêno.

**Anticorpo facilitador:** um tipo de anticorpo que pode aumentar a habilidade de um patogêno 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 monoclonal:** molécula sintetizada em laboratório a partir de um anticorpo biológico e que tem ação específica.

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

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

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

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

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

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

**CTL (linfócitos T citotóxicos)** (também chamadas de **células T matadoras**): células imunitárias que destroem células do hospedeiro in-

fectadas 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 com seres humanos. Na pesquisa para vacinas anti-HIV, eles nunca foram.

**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 não se pode ser atribuído ao estudo.

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

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

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

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

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

**gp41 (glicoproteína 41):** proteína do envelope do vírus HIV. Tem papel fundamental na entrada do HIV na célula, 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. Em 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:** 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 patogêno 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. Em 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.

**HR1 e HR2 (heptad repeat):** elemento ou radical químico. Faz parte da **gp41** do vírus HIV.

**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. Depende de células imunitárias e anticorpos presentes nos tratos reprodutivos e gastrointestinais e outras superfícies de corpo úmidas expostas exterior (a rota mais frequente de infecção pelo HIV).

**Imunidade esterilizante:** 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:** termo geral para anticorpos que reconhecem organismos invasores, levando a sua destruição. Há cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgD e IgE.

**Infecção inesperada (break-through):** infecção que a vacina deveria ter prevenido, 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. Por esse 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:** 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:** 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 ou aumentar as respostas além daquelas observadas com um único tipo de vacina.

**Receptor:** molécula na superfície da célula que serve como local de reconhecimento ou de ligação para um antígeno específico, anticorpo, enzima ou outra molécula.

**Recombinante:** vírus cujo genoma deriva-se da combinação dos genomas de duas ou mais cepas virais diferentes. Em regiões do mundo onde circulam diferentes subtipos do HIV, é freqüente haver uma variedade de cepas recombinantes. Alguns recombinantes (chamados “Formas Recombinantes Circulantes” ou CRF) parecem ter alguma vantagem seletiva e são os mais observados da epidemia em algumas regiões. O vírus mais freqüente na Tailândia é um recombinante que tem o gene do envelope do subtipo E, e o gene **gag** do subtipo A. Na África Ocidental, o CRF mais comum é o A/G. No Brasil, circula um recombinante B/F.

**Reforço:** vacina ou vacinas aplicadas subseqüentemente 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 dar 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 em que 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-se 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, elas “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 subunidade para o HIV produzidas por engenharia genética são chamadas de vacinas de subunidade recombinante.

**Vacina de DNA:** tecnologia de vacina experimental na qual um ou mais genes que codificam para antígeno(s) específico(s) são injetados diretamente no corpo com o intuito de produzirem antígeno(s) no receptor e suscitarem respostas imunitárias. A tecnologia é altamente promissora para a produção de vacinas simples, baratas e estáveis para mudanças de temperaturas.

**Vacina de vetor vivo:** 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 freqüentemente gera 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, estão a vaccinia e o vírus da varíola dos canários ou canarypox.

**Vírus da varíola dos canários (canarypox):** vírus que infecta pássaros e está sendo usado para carregar genes do HIV para o interior de células humanas em várias candidatas a vacina contra o HIV atualmente em ensaio clínico. O vírus da varíola dos canários não pode crescer em células humanas, o que é um traço importante para a segurança das vacinas que compõe.

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

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

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

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

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

**Coordenador do projeto**

Cláudio T. S. Pereira

**Editor**

Jorge A. Beloqui

**Jornalista**

Jacinto Corrêa

**Colaborador**

Rubens Oliveira Duda

**Conselho Editorial**

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

**Diretoria do GIV**

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

**Arte**

Carlos José Takachi

**Revisão**

Confraria de textos

**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-fax (11) 5084-0255  
e-mail: [giv@giv.org.br](mailto:giv@giv.org.br)  
Home page: [www.giv.org.br](http://www.giv.org.br)

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

Phone-fax number: (511) 5084-0255  
Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145  
(04017-000) São Paulo – SP  
Brasil  
[www.giv.org.br](http://www.giv.org.br)



