

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 14

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - DEZEMBRO DE 2005

MUNDO

Prevalência de subtipos
na América do Sul
Páginas 30 a 33

BRASIL

V Jornada de Vacinas anti-HIV
Página 4 a 10

ÉTICA

O Jardineiro Fiel
Páginas 25 a 27

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

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

Encontro

V Jornada de Vacinas	4
----------------------------	---

Artigos

Plataforma para a ação no Comitê de Vacinas.....	11
Vacinas contra o HIV/AIDS: iniciativa para avançar o envolvimento brasileiro	13
Breves de pesquisa	18
Circuncisão contra a AIDS	20

Estudos comportamentais

Vacina Anti-HIV entre mulheres em risco: barreiras e facilitadores	22
Disposição para participação em ensaios de vacinas entre gays masculinos sem HIV	22
Acompanhamento do comportamento sexual de voluntários em teste de eficácia	23
Pesquisa nos EUA: vacina anti-HIV ainda não é entendida	23
Estudo VaxGen VAX004: motivações para a participação	24

Ética

Ética em pesquisa de vacina anti-HIV	25
--	----

Notícias

Atualização clínica na conferência de Keystone	28
Merck anuncia eficácia de Vacina contra HPV	29
Prevalência, genótipos e fatores de risco para transmissão do HIV na América do Sul	30

Vacina Preventiva

Parceria público-privada contra a AIDS	34
Resultados inesperados em ensaio de vacinas para AIDS	34
África do Sul inicia primeiro ensaio de vacina preventiva Fase II	34
Vacina RGP 120 não afeta progressão da doença relacionada ao HIV ..	34
Pesquisa de uma vacina	35

Vacina Terapêutica

Vacina terapêutica francesa mostra resultados promissores	37
Estudo Vacciter	38
Vacina Israelense contra a AIDS	38

Glossário	39
-----------------	----

Neste número, oferecemos várias notícias curtas. Temos informes sobre vacinas terapêuticas em andamento, sobre a prevalência de subtipos na América do Sul, e comportamento de risco de voluntários de ensaios de vacinas, entre outros.

Há relatos sobre vacinas sendo testadas nos Estados Unidos, na França, em Israel, na Itália, e, é claro, no Brasil. Também há um resumo sobre a V Jornada de Vacina anti-HIV, realizada em Curitiba no dia 3 de setembro, às vésperas do XIII Encontro Nacional de ONGs/AIDS.

A pesquisa com vacinas terapêuticas vem ganhando força. Alguns cientistas acham que, devido às dificuldades de determinar os correlatos de imunidade para uma vacina preventiva e a pouca relação entre os indícios de proteção em animais e entre os humanos, a abordagem pela via terapêutica pode até preceder a obtenção de uma vacina, indicando rumos a serem seguidos para a pesquisa de uma vacina preventiva.

Os resultados positivos de um estudo sobre circuncisão masculina e prevenção foram destaque na III Conferência da Sociedade Internacional de AIDS, realizada em Julho no Rio de Janeiro. Essa informação consta da matéria do Dr. Dráuzio Varella. Os resultados positivos de uma vacina para o HPV já aprovada e de outra ainda em pesquisa nos levam a pensar que estamos às vésperas da obtenção de um meio importante para a prevenção do câncer de colo de útero. Quanto ao acesso para uma futura vacina contra o HIV, devemos observar o que acontecerá para o acesso a essas vacinas de HPV.

A ética em pesquisa de vacinas permanece em discussão. Temos uma notícia citando o Prof. Dirceu Greco. Mas também o filme "O Jardineiro Fiel" contribui para atualizar este assunto. Até que ponto o que acontece nesse filme é ficção, ou pode ocorrer no Brasil? Leia dois artigos a este respeito neste Boletim.

Por último, Rubens Duda, colaborador de vários anos, deixa o Boletim. Desejamos muita sorte nesta nova etapa de sua carreira.

Boa leitura!

ENTENDENDO AS VACINAS ANTI-HIV

A existência de uma vacina anti-HIV pode levar até à erradicação da AIDS, como já aconteceu com a varíola. Para isso, a vacina deve ser capaz de produzir uma reação no sistema imunitário suficiente para neutralizar, eliminar ou controlar o HIV. Ela pode ser preventiva, para as pessoas sem HIV – nesse caso, ao entrar em contato com o vírus, o organismo já teria uma resposta imunitária para controlá-lo – ou pode ser terapêutica, com o objetivo de neutralizar o HIV nas pessoas portadoras do vírus após reação do sistema imunitário.

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

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

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

Como se testa uma vacina?

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

Fase I: é a introdução de uma vacina candidata numa população humana, para

determinar a segurança (efeitos adversos e tolerância) e a imunogenicidade (a 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 pode ser o placebo. Esse estudo é chamado de duplo-cego.

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

Características de uma vacina ideal:

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

- Proteção de longa duração contra todas as variedades de HIV-1 existentes.
- Número mínimo de doses a serem tomadas e possibilidade de combinação com outros programas de imunização.
- Estabilidade (facilidade de transportar, resistência a mudanças de temperatura etc.).
- Facilidade de administração (a via oral, por exemplo, é melhor do que a injetável).
- Baixo custo e possibilidade de produção local.

Por que é possível desenvolver uma vacina anti-HIV?

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

Quais são os obstáculos para a produção de uma vacina?

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

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

Ainda não se sabe quais são as reações que o sistema imunitário deve ter para estar protegido contra o HIV. Essas reações são os chamados indicadores ou correlatos de imunidade. Esse desconhecimento dificulta a pesquisa e é um dos campos a serem esclarecidos. Há a reação por produção de anticorpos neutralizantes, chamada de imunidade humoral, que mostrou ser insuficiente para controlar a infecção. Há também a reação de imunidade celular, relacionada com a produção de células capazes de eliminar células infectadas. Atualmente, as vacinas candidatas visam a produção de ambas as reações, e não tão somente a primeira.

Quais são os tipos de imunização visada?

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

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

- **Infecção controlada:** A carga viral é baixa ou permanece em níveis indetectáveis (<1 000 cópias de RNA /ml). Espera-se, desse modo, que a pessoa não venha a desenvolver AIDS ou que demore muito mais do que com uma infecção comum. Por ter baixa carga viral, os níveis virais no sangue e secreções permanecem insuficientes para infectar outros, sendo assim também importante para a saúde pública.

E quanto às variedades e subtipos?

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

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

O que é superinfecção ou reinfecção?

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

Qual a diferença de posição entre cientistas racionalistas e empiristas?

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

A ética em pesquisa

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

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

E se alguma pessoa se infectar durante o ensaio?

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

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

V JORNADA DE VACINAS

por Liandro Lindner, jornalista

Como evento preparatório do XIII ENONG, aconteceu em Curitiba, no dia 03 de setembro, no Hotel Paraná Suíte, mais uma edição da jornada de vacinas, reunindo ativistas, técnicos e pesquisadores, sendo ao todo 80 participantes. Ela foi organizada pelo GIV com o apoio do PN-DST-AIDS e da IAVI.

O encontro iniciou com a mesa: "Pesquisa e educação comunitária no Brasil" que reuniu a coordenadora da Unidade de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do PN DST/Aids, Cristina Possas, o pesquisador da USP, Alberto Duarte, e as educadoras comunitárias do Projeto Praça Onze do Rio de Janeiro, Mônica Barbosa, e do HVTU Vila Mariana/ SP, Gabriela Calazans. Atuou como mediador Alexandre do Valle do IAVI.

Cristina Possas iniciou sua apresentação dando uma visão geral do Plano Nacional de Vacinas, a partir da visão estratégica de fortalecimento da infra-estrutura existente, prioridade para transferência de tecnologia, garantia de acesso aos produtos avaliados e compatibilidade com atividades em andamento. Atualmente estão em desenvolvimento dois projetos de pesquisa e desenvolvimento de vacinas em andamento, apoiados pelo PN-DST-AIDS: manipulação genética da Proteína Ma-

triz (GAG P17) do HIV-1 da UFRJ e Novas formulações e novos adjuvantes para vacina contra HIV/AIDS da Rede TB-Nanocore.

Alem disto, estão em andamento projetos de preparação de sítios que incluem capacitação e infra-estrutura, que estão sendo apoiados pelo PN-DST-AIDS, no Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina, São Paulo e Bahia. Também na área de capacitação o PN tem investido em metodologia de pesquisa clínico-epidemiológica; epidemiológica, pesquisa comportamental, social e de direitos humanos, além de workshops de publicação (suplemento da revista AIDS), bioinformática (LASP/CPqGM/FIOCRUZ e UFRJ), gestão de banco de dados ("Data management"), criopreservação (IOC-FIOCRUZ), boas práticas de laboratório e boas práticas clínicas.

Em relação à preparação para estudos com vacinas anti-HIV/Aids os pontos destacados foram a infra-estrutura existente nos serviços de saúde em HIV/Aids, rede de distribuição de medicamentos, rede Laboratorial para sorologia, CD4, carga viral e genotipagem, rede nacional de isolamento e caracterização do HIV e parceiros potenciais em Universidades e Institutos de Pesquisa. Desde 1993, o Brasil vem implantando rede nacional

de isolamento e caracterização do HIV para fornecer informações básicas sobre características biológicas, imunológicas e genéticas do HIV-1 circulantes no país subtipo HIV-1 B e dois subtipos HIV-1 F e HIV-1 C presentes no país, com identificação de outros subtipos em algumas áreas.

Foram identificados seis sítios potenciais de vacinas em implementação, que estão iniciando a caracterização epidemiológica e comportamental: RS, PR, SC, PE, CE, AM, além da Coorte em Belo Horizonte sediada na UFMG, que era um anterior estudo de soroincidência da OMS. Sobre estudos Fase I e II a HVTN tem sítios no Rio e São Paulo. Cristina também destacou os estudos multicêntricos internacionais (UFRJ, UNIFESP, CRT-SP).

A Unidade pretende ampliar as atividades preparatórias para testes com vacinas anti-HIV/AIDS identificando novos parceiros e trabalho de facilitação da percepção social e participação envolvendo ONGs, mídia e levantamento de equipes brasileiras de pesquisa e instituições.

Em relação ao financiamento da pesquisa em vacina anti-HIV/AIDS, o governo brasileiro está conferindo prioridade para o financiamento da pesquisa nesta área. Recentemente aconteceu uma chamada para pesquisa multicêntrica, lançada no CNPq





através do Instituto do Milênio, que contemplou este tipo de pesquisa. O PN-DST-AIDS tem recursos significativos disponíveis para Desenvolvimento Científico e Tecnológico, prevenindo uma chamada para Pesquisa em Vacina que deveria ser lançada ainda no segundo semestre de 2005.

O PN mantém acordos de cooperação internacional com a OMS (Organização Mundial da Saúde) UNAIDS (Programa de AIDS das Nações Unidas), NIH-HVTN (Rede de Ensaios de Vacinas anti-HIV dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e ANRS (Agência de Pesquisa de AIDS da França). Em relação a convênio com a IAVI, assinado em 2002, atualmente em fase de renovação, se pretende a colaboração para fortalecer o investimento nacional em uma vacina anti-HIV/AIDS, e a participação de cientistas brasileiros e organizações da sociedade civil em encontros apoiados pela IAVI.

Sobre as novas estratégias de pesquisa para vacinas terapêuticas, o objetivo é superar dificuldades do protocolo desenvolvido na Universidade Federal de Pernambuco, sob a direção do Prof. Luiz Arraes. Esta dificuldade consiste na obtenção de vírus do paciente – que necessita ser isolado e inativado, o que requer intenso trabalho adicional e laboratório de alta segurança de nível P3. Este processo é muito caro e não está disponível em

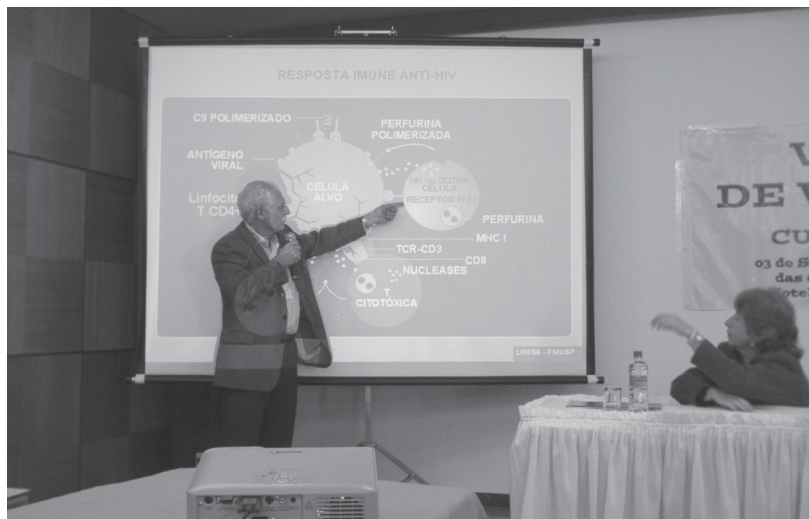
muitas unidades de pesquisa no Brasil, tomando difícil a disseminação e aplicação dos protocolos. Para resolver este problema, o projeto usará, outros mecanismos para potencializar a resposta ao HIV. Esta estratégia tornaria possível obter um antígeno universal, sem a necessidade de isolar ou lidar com o vírus do paciente. Portanto, todos os pacientes usariam o mesmo antígeno.

Outro protocolo de vacina terapêutica avaliará a resposta in vitro de células mononucleares de pacientes infectados pelo HIV com resposta imunitária preservada.

- O segundo painelistas, **Alberto Duarte** da USP, apresentou um levantamento, em 15 estados brasileiros, identificando neles cidades com mais de mil casos notificados entre

1980 e junho de 2004, sendo portanto estas cidades potenciais sítios de pesquisa de vacinas anti HIV. Dentre as maiores dificuldades para o desenvolvimento de um modelo de vacinas anti HIV, destacou as evidências não conclusivas da imunidade anti-HIV, a correlação de proteção pobremente definida, o alto custo de desenvolvimento pré-clínico, que exige o desenvolvimento de antígenos do SIV como modelo de proteção. O pesquisador afirmou que é pobre a correlação do modelo de primatas usando os vírus SIV e SHIV com a doença humana HIV/AIDS. Também considerou como dificultadores da evolução da pesquisa os estudos efetivos muito longos e de alto custo (Fase III) e as dificuldades éticas em relação ao desenho de estudos clínicos de Fase III.

Em contrapartida apresentou algumas ações necessárias para o estudo de vacinas profiláticas ou terapêuticas, como o apoio e a aprimoramento dos sítios para estudos de vacinas já existentes; o estímulo a estudos de vacinas profiláticas e terapêuticas e o estabelecimento e incremento de repositórios centrais de reagentes e insumos. Outros aspectos como o ambiente para criopreservação (preservação em frio) de



amostras biológicas; estudos epidemiológicos visando para determinar a prevalência e incidência e prevalência da infecção pelo HIV; desenvolvimento de banco de dados locais e nacionais referentes a dados clínicos, epidemiológicos e genômicos do HIV e cursos de aperfeiçoamento em pesquisas clínico-epidemiológicas também foram apontados por Duarte.

da nenhuma soro conversão. Daí que a definição de alto risco deve ser revista para desenvolvimento de um ensaio de vacinas.

O Projeto desenvolveu o estudo HIVNET 026- estudo multicêntrico de Fase II para avaliar a imunogenicidade e a segurança de ALVAC-HIV vCP 1452 isolada ou em combinação com MN rgp 120. Para este estudo,

cina do HIV em vetor adenoviral administradas a adultos não-infectados pelo HIV-1. Em ambas as pesquisas serão selecionados 80 voluntários de alto-risco para a infecção do HIV.

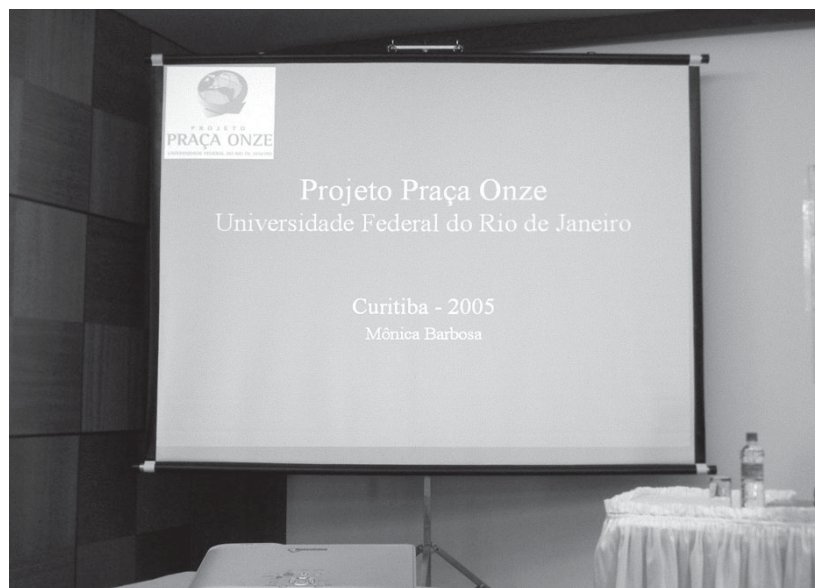
A mesa encerrou com a participação de **Gabriela Calazans**, do HVTU Vila Mariana. Ela iniciou explicando que este nome foi escolhido para designar a Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS. O CRT coordena o Programa Estadual DST/AIDS de São Paulo e é um serviço de referência para atendimento aos portadores de doenças sexualmente transmissíveis (DST) e HIV/AIDS desde 1988. Em 2001, passou a integrar a HVTN (Rede de Pesquisas de Vacinas Anti-HIV).

O núcleo de educação comunitária atua no recrutamento e na retenção dos participantes das pesquisas, bem como em atividades de informação e educação da comunidade. O CAC - Comitê de Acompanhamento Comunitário - reúne pessoas da sociedade civil que contribuem com os esforços da educação da comunidade e desenvolvem ações de controle social das atividades de pesquisa.

Gabriela fez um histórico das ações do sitio destacando as relações com a sociedade civil e iniciativas de informação e comunicação direcionada as ONGs, aos participantes da pesquisa, voluntários e a sociedade em geral.

- A segunda mesa "**Acompanhamento Comunitário (II)**" teve como coordenador: Rubens Raffo (RNP+ P. Alegre) e como painelistas Roberto Chateaubriand Domingues do GAPA MG), Wladimir Reis do GTP+(Recife) membros do Comitê de Vacinas e Áurea C. Abadde (GAPA- SP, CAC HVTU-CRT)

Áurea Abadde iniciou relatando a composição do Comitê de Acompanhamento Comunitário



- Na seqüência a educadora comunitária do Projeto Praça Onze do Rio de Janeiro, **Mônica Barbosa**, apresentou os trabalhos lá desenvolvidos. O Projeto Praça Onze, da Universidade Federal do Rio de Janeiro é um centro de pesquisas clínicas e epidemiológicas em doenças infecciosas, principalmente HIV e Aids. É formado por uma unidade de avaliação de vacinas, uma unidade de testes terapêuticos, laboratório, farmácia, setor de educação comunitária e unidade de gerenciamento. Entre os anos 2002 e 2003 desenvolveu o projeto HM de viabilidade de testes de vacinas anti-HIV/Aids entre homens e mulheres heterossexuais sob alto risco no RJ e SP, que reuniu 206 voluntários acompanhados por um ano, não sendo registra-

foram recrutados 40 voluntários com perfil de baixo-risco para a aquisição do HIV (11 mulheres e 29 homens) e 10 voluntários desenvolveram resposta imunológica mediante vacinação, sendo que cinco haviam recebido ALVAC + M e cinco haviam recebido somente ALVAC.

Para o próximo ano se pretende iniciar o estudo do protocolo HVTN 204, que é um estudo clínico para avaliar a segurança e resposta imunológica a uma vacina de DNA do HIV seguida por uma vacina do HIV em vetor adenoviral administradas a adultos não-infectados pelo HIV-1. Também o protocolo HVTN 502 terá iniciado em 2006, tratando-se de um estudo clínico para avaliar a segurança e resposta imunológica a uma vacina de DNA do HIV seguida por uma va-



(CAC) do sítio do HVTN: Ouvidoria - CRT-DST/Aids- SP/ usuária – Denise Cordeiro da Silveira, Fórum de Ongs Aids/ Direitos Humanos – Áurea Abade, CEP Hospital Emílio Ribas- SP/ usuária - Regina Célia Pedrosa, Fórum de Ongs Aids/ Fórum Aids - Rubens de Oliveira Duda, Advogado, Ethics Group HVTN/ Direitos Humanos - Homero Gomes, CEP do Hospital CRT-DST/Aids- SP/ usuário - José Carlos Veloso (coordenador).

Posteriormente destacou algumas ações promovidas pelo grupo como o encontro do CAC/ SP e CCAP/ Rio Janeiro, para troca de experiências, a criação do Regimento Interno e a participação do CAC no I Encontro Latino Americano de Vacinas Anti-HIV (Jornada de Vacinas- SP) e no FGM em Seattle e Washington D.C. Também destacou a oficina CAC/SP para a comunidade com o objetivo de entrada de novos membros.

O CAC realiza duas reuniões mensais, sendo uma interna para definição de agendas entre o comitê e a pesquisa. O membro que faltar em 3 reuniões consecutivas ou em 5 intercaladas, sem justificativa aprovada pelo CAC, será desligado, devendo uma outra pessoa substituí-lo. A análise dos materiais por parte dos pesquisadores, somente é feita na ver-

são em português. Para o futuro se pretende promover um balanço no CAC entre as populações objeto das pesquisas, de gênero, orientação sexual e soropositividade para o HIV

Wladimir Reis, membro do Comitê de Vacinas Anti-HIV do PN-DST/AIDS do Ministério da Saúde e coordenador Geral da ONG Grupo de Trabalho em Prevenção Positivo/ GTP+ de Recife fez um histórico da participação comunitária no Comitê de Vacinas Anti-HIV. Destacou a realização do 1º Encontro de Vacinas Anti-HIV – ENVAH, em 2004, que possibilitou um amplo debate atualizado junto aos fóruns da região NE e a RNP+ NE (Rede de Pessoas Vivendo com HIV e AIDS) sobre o tema.

Como resultado deste encontro foi elaborado um documento intitulado “Declaração para uma mobilização por uma vacina Anti HIV” de grande repercussão (ver Boletim de Vacinas 12).

Dentre as ações de participação comunitária através de discussões nas suas bases sobre Vacinas Anti-HIV; destacou oficinas e encontros como forma de ampliar o debate e a atualização sobre os experimentos de vacinas Anti-HIV; avaliar e ampliar a participação comunitária dos Fóruns; e ampliar as representações dos Fó-

runs da Região. Além disto se procurou expandir a participação dos Profissionais de Saúde Pública e da Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV e AIDS (RNP+ NE).

Vladimir destacou a importância da participação comunitária no Comitê de Vacinas Anti-HIV, pois esta proporciona a “visão do sujeito da pesquisa”. A atuação do grupo visa, sobretudo, trazer o conhecimento para a região nordeste sobre vacinas preventivas e terapêuticas Anti-HIV, incluindo temas como: Ética na Pesquisa e Inserção da Participação Comunitária no Processo de Controle Social;

A socialização dos novos métodos e experimentos na investigação de cura e prevenção do vírus HIV também é uma preocupação do grupo que tenta trazer para perto questões de difícil conhecimento pela complexidade.

Roberto Chateaubriand do GAPV/MG e membro do Comitê de Vacinas, falou sobre o funcionamento e participação comunitária neste espaço. Iniciou listando as responsabilidades dos membros como identificar as prioridades de pesquisa nas diversas áreas incluídas no Plano Nacional de Vacinas anti HIV e rever as propostas de pesquisa apresentadas e buscar vias de financiamento, quando pertinente. Também o grupo atua de forma vigilante visando garantir a qualidade contínua na implementação do Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV.

Para Roberto, o Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV/Aids deve participar ativamente do debate relacionado com a questão da disponibilidade de vacinas para toda a população brasileira, no caso de vir a ser desenvolvido com o sucesso esperado um produto com eficácia e preço compatíveis com as necessidades de cobertura para o controle da epidemia. Para o ativista a implementação



de ações de advocacy nesta área são fundamentais, pois passam por um debate sobre a disponibilidade de vacinas eficazes para toda a população mundial em risco. Esta questão é muito mais complexa e está associada não só ao desenvolvimento de novos tipos de vacinas, mas também à transferência de tecnologia de produção e à re-discussão da propriedade intelectual em termos mais apropriados à urgência de combate à epidemia.

O Comitê Nacional de Vacinas, deve também introduzir o debate sobre vacinas anti-HIV na agenda da saúde pública brasileira, associando-se, em âmbito nacional, ao esforço por atingir auto suficiência na produção (ou pelo menos, disponibilidade) de vacinas em geral.

Roberto finalizou fazendo dois comentários sobre a importância do acompanhamento comunitário: primeiro a necessidade de efetivo estímulo a educação comunitária para entendimento do tema e, no âmbito internacional, o segue em sua relação estreita com organismos internacionais que trabalham no mesmo sentido, especialmente com a UNAIDS, parceiro privilegiado.

- A parte da tarde iniciou com a mesa “**Perspectivas nacional e internacional**”, coordenada por José Marcos Oliveira (RNP+Brasil) com a participação de Esper Kallas (UNIFESP, Mariana Thomaz (Sec. de Saúde Curitiba, sítio de Curitiba) e Alexandre do Valle (I.A .VI).

A apresentação do professor **Esper Kallas** tratou dos estudos Clínicos de vacinas anti – HIV e a participação brasileira. Segundo ele estes estudos têm basicamente dois objetivos: indução de imunidade total (proteção contra a instalação da infecção) e indução de imunidade parcial (proteção contra progressão para doença).

Para o pesquisador as vacinas de indução de imunidade total (proteção contra a instalação da infecção) funcionariam quando aplicada em indivíduos expostos, mas não infectados (HSH, profissionais do sexo, casais sorodiscordantes, crianças negativas de mães positivas etc.), levando em consideração alguns fatores: Imunológicos: predomínio de resposta Th1; citotoxicidade, genéticos: polimorfismo de receptores e HLA, virológicos: fatores específicos do HIV.

Sobre as abordagens para imunogenicidade, Kallás, destacou a indução de anticorpos neutralizante e as vacinas baseadas em glicoproteína do envelope, que parecem proteger contra infecção e induzem anticorpos neutralizantes, mas são cepa-específica. Em relação a indução de resposta mediada por linfócitos T, as vacinas baseadas em estímulo da resposta celular, principalmente linfócitos T CD8+ citotóxicos, foram incapazes de proteger contra infecção.

O painelistas também falou sobre as estratégias de imunização contra o HIV, através de proteínas recombinantes e a indução de anticorpos citando os estudos da AIDS VAX 004 (América do Norte) e o estudo da Tailândia com a AIDS VAX B/E.e. Sobre a indução de resposta celular atualmente existe em Fase I , mais de 30 estudos em andamento (vetores e DNA), cinco estudos de Fase II estão em andamento e um em Fase III, na Tailândia: ALVAC 1521, com reforço de AIDS VAX B/E.

No Brasil aconteceu o estudo de Fase I, entre 1995 e 1996 em Belo Horizonte (30 participantes) e Rio de Janeiro (30 participantes). Atualmente o estudo HVTN 026 –ALVAC 1452/ **rgp120**, reúne 160 voluntários no Brasil, Haiti, Trinidad-Tobago e Peru, sendo 87 na América Latina. São aplicadas duas doses ALVAC 1452 e duas de **rgp120**.

Sobre a pesquisa do Adenovírus (Fase I Protocolo 050-018), Esper afirmou que todas as doses foram completadas até Julho de 2005, estando atualmente em avaliação de segurança, ligado a baixa reatogenicidade, sem eventos graves relacionados à vacina. Também a avaliação de imunogenicidade está em andamento.

Para o primeiro semestre de 2006 se pretende iniciar a pesquisa HVTN 502/Merck V520-023, estudo Fase IIb, que consiste em três doses de

mistura de vetores com **gag, pol e nef**, onde 3000 voluntários de alta vulnerabilidade. No Brasil serão recrutados 240 voluntários sendo (80 na UNIFESP, 80 no CRT/AIDS e 80 na UFRJ). O estudo deverá ser submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa até o final de 2005.

Desde janeiro deste ano, está em desenvolvimento um sítio na cidade de Curitiba. A **Dra. Mariana Thomaz** relatou entre outros resultados a subtipagem de vírus HIV-1 de 14 pacientes da região. Ela resultou em 10 subtipos B e 4 subtipos C.

- **Alexandre do Valle** da Iniciativa Internacional de Vacinas Contra a AIDS –IAVI- falou sobre a atuação de sua instituição e sobre o cenário internacional. A missão da IAVI é garantir o desenvolvimento de uma vacina preventiva segura, eficaz e acessível contra a Aids, para uso em todo o mundo. Alexandre fez uma perspectiva dos últimos dez anos na pesquisa e mobilização por vacinas anti HIV. Segundo ele, entre 1993 e 2005 surgiram três estudos de eficácia, cinco candidatas a pesquisa em Fase I e a realização de pesquisa em 12 países em desenvolvimento (Tailândia, Índia, China, Quênia, Uganda, África do Sul, Botswana, Haiti, Trinidad & Tobago, Peru, Brasil, Malawi).

Atualmente 20 países desenvolvem pesquisas, sendo investidos mais de 690 milhões de dólares, sendo que o investimento governamental corresponde a 75,68% destes valores. São 29 produtos em testes. Em 2003 houve um resultado insatisfatório da pesquisa de Fase III da Vaxgen na América do Norte e Holanda & Tailândia. Igualmente em 2004 se observou resultados decepcionantes de pesquisas de Fase I/ II da IAVI.



Mas atualmente há um crescimento nos investimentos principalmente com a participação de parceiros importantes como a Fundação Gates. Há também uma melhora do compromisso político, sobretudo nos países ricos e nos organismos internacionais.

No campo das recomendações, Alexandre destaca a necessidade de identificação de critérios para priorização de vacinas semelhantes, a padronização dos ensaios para avaliar vacinas, a pesquisa com vírus-vivo atenuado em animais (para determinar correlatos de proteção) e a pesquisa de novas vacinas com foco em: imunidade humoral (anticorpos neutralizantes), imunidade inata e imunidade de mucosa.

Para ele, ainda, as tendências têm indicado que o foco no descobrimento de vacinas – Pesquisa básica e inovação – é a redução da duplicação, a pesquisa em consórcios e a ampliação e desenvolvimento de capacidade para testes clínicos nos países do Sul. Além dos estudos paralelos em pesquisas de Fase III. Para o futuro ele acredita que no próximo ano o secretariado da Enterprise, apresente resultados dos novos

financiamentos e o resultado da concorrência do NIH. Para 2007 e 2008 se espera o resultado dos estudos Fase IIB – Merck Adeno 5 e de Fase III – Primário-mais-reforço.

- A última mesa intitulada “**Acompanhamento Comunitário (II)**” foi coordenada por Américo Nunes Neto (Instituto Vida Nova / Fórum de ONG/AIDS de SP) e teve como painelistas: Júlio Barros (GAPARS), Rubens Batista Santos (RNP-Ba) e Josefa F. D da Fonseca (Sonho Nosso -Nova Guataporanga/SP)

Júlio falou sobre a importância da Participação Comunitária no Acompanhamento das Pesquisas em Hiv Aids

No ano de 2003 por iniciativa do GAPARS, foi criado o CCAP/RS – Comitê Comunitário de Acompanhamento em Pesquisas em HIV/Aids do RS, após a participação de alguns dos seus voluntários nestes eventos.

O CCAP/RS atua como elo de ligação entre a comunidade e os pesquisadores. Composto por voluntários com diversas formações profissionais e experiências pessoais em ações de promoção da saúde em geral e de militância na área do Hiv/Aids, o CCAP/RS tem como objetivos:

- * Propiciar às pessoas que vivem e convivem com HIV/Aids um melhor entendimento das pesquisas e ensaios clínicos sobre o tema;
- * Assessorar os pesquisadores e a equipe envolvida e entender e compreender as necessidades básicas, medos e preocupações das comunidades envolvidas nas pesquisas;
- * Assessorar as equipes de pesquisa na seleção e implementação dos estudos, bem como acompanhar sua implementação e desenvolvimento;
- * Colaborar para um acesso maior e mais qualificado as pesquisas por parte da comunidade, para que todos possam ser beneficiados com o resultado.

PRINCIPAIS ATIVIDADES DESEMPENHADAS PELO CCAP/RS

- * Estudar, analisar, interpretar e oferecer sugestões e críticas aos protocolos;
- * Informar à comunidade sobre as pesquisas, seus objetivos, andamento e resultados;
- * Participar de fóruns comunitários;
- * Manter um canal de comunicação, diálogo e intercâmbio com outros grupos comunitários no Brasil e exterior;
- * Defender os direitos dos voluntários e das comunidades atingidas pelas pesquisas em todos os níveis.

Mesmo não tendo ainda um produto vacinal ou microbiocida para teste, Porto Alegre já se prepara precocemente e tecnicamente para receber



estes produtos, através de projetos financiados pelo Ministério da Saúde com 2 coortes (soropositivos/soronegativos). Sendo que os maiores desafios deste projeto são o recrutamento e a retenção de voluntários.

No Comitê Estadual de Vacinas, composto por outros atores, o CCAP vem se destacando com suas opiniões e sugestões que são acatadas pela equipe de pesquisa, principalmente na parte ética da mesma e na elaboração no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que por sugestão do CCAP várias vezes teve que sofrer alterações.

Entendemos que o envolvimento comunitário é fundamental para o sucesso da pesquisa, não queremos ser apenas um comitê comunitário somente consultivo/decorativo, mas participar de todos os estágios da pesquisa, tendo em vista que faz parte de nossos objetivos ser um elo de ligação entre os pesquisadores e a comunidade.

Rubens Santos, relatou que ele divulga os assuntos relativos a vacinas em Salvador e no Hospital que

ele frequenta através da distribuição do Boletim de Vacinas e do Vax. Estava muito satisfeito pela participação na V Jornada. Por último **Josefa da Fonseca** também relatou suas atividades de divulgação de vacinas mediante a distribuição do Boletim de Vacinas e do Vax na cidade onde mora, que salientou tem 2087 habitantes e nos municípios vizinhos. As vezes, afirmou, os médicos e professores de algumas universidades próximas ficam muito surpresos e perguntam: "De onde vem esse material, quem distribui?"

A apresentação de Rubens e Josefa foi muito estimulante para os presentes: mostrou formas de desenvolver atividades relacionadas a vacinas anti-HIV em ambientes diferentes daqueles aos quais estamos habituados. Estes ativistas criaram seu caminho no ativismo de vacinas.

Na última atividade foi desenvolvida uma Plataforma para ação junto ao Comitê de Vacinas anti-HIV (ver neste Boletim) ■

PLATAFORMA PARA A AÇÃO NO COMITÊ DE VACINAS

Por Jorge Beloqui, do Grupo de Incentivo à Vida (GIV), da Rede Nacional de Pessoas Positivas (RNP+) e Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA)

Durante a V Jornada de Vacinas anti-HIV, realizada no dia 3 de setembro, em Curitiba, às vésperas do XIII ENONG (Encontro Nacional de ONGs/AIDS), foram elencadas algumas propostas de ação. Os candidatos ao Comitê Nacional de Vacinas, eleitos durante o ENONG, comprometeram-se com os seguintes pontos:

1. Continuar as atividades que visem o controle da ética em pesquisa;
2. Expressar a necessidade de acesso aos produtos que se mostram eficazes;
3. Estimular a realização de estudos sociocomportamentais;
4. Estimular a realização de estudos de incidência;
5. Estabelecer ligações com os estudos de microbicidas;
6. Analisar a viabilidade de estudos em menores de idade (por exemplo, em homens que fazem sexo com homens, de pouco e alto riscos, segurança, eficácia), especificamente, com ou sem consentimento dos pais, levando-se em conta, se necessário, as faixas etárias;
7. Acompanhar as formas de acesso junto às populações de países em desenvolvimento, considerando que provavelmente serão liberadas vacinas para HPV e HSV.

A importância dos estudos sócio-comportamentais está subestimada. É necessário entender como e por que as pessoas aderem ou não a um ensaio clínico, em particular as pessoas sem HIV nas quais deverá ser testada uma vacina preventiva anti-HIV.

Os pontos 1 e 2 têm nítida relação com as pesquisas de quaisquer insumos de saúde, e como representantes de usuários devemos insistir neles. Transferência de tecnologia e compras a preços diferenciados adequados para o Brasil são

possibilidades que devemos colocar nas nossas intervenções. Quando será realizada a negociação? Antes do início do estudo de Fase III realizado no Brasil? Podemos citar, como exemplo, que a Índia negociou com a IAVI (Iniciativa Internacional para uma Vacina contra a AIDS) a transferência de tecnologia de uma candidata a vacina antes do início da Fase I. Outro exemplo foi o da candidata Vaxgen: o laboratório realizou um acordo com o governo tailandês de acesso a preço diferenciado antes do início da Fase III, porque o ensaio era realizado, entre outros países, na Tailândia. Exemplos que valem a pena lembrar para o Brasil, onde vários



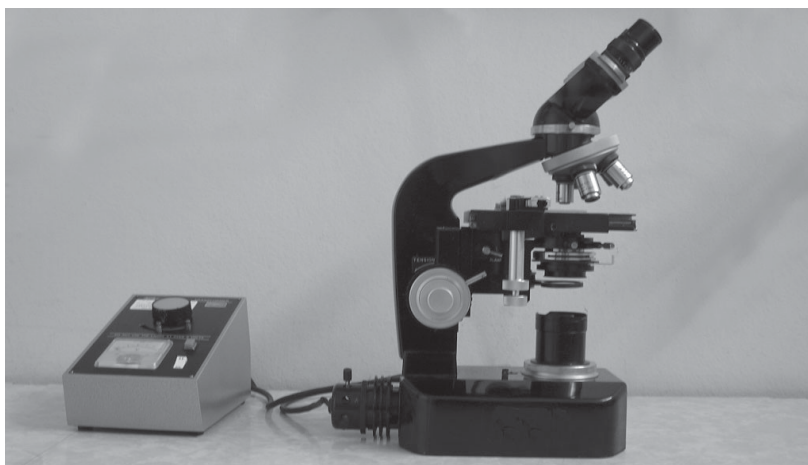
anti-retrovirais são pesquisados e não há nenhuma negociação de acesso antes do ensaio.

A importância dos estudos sócio-comportamentais está subestimada. É necessário entender como e por que as pessoas aderem ou não a um ensaio clínico, em particular as pessoas sem HIV nas quais deverá ser testada uma vacina preventiva anti-HIV; entender a discriminação à qual elas estarão submetidas e procurar formas de minorá-la. Quais seriam as formas adequadas de administração de uma vacina anti-HIV na população: vacinação em geral, para certos grupos? Mais uma vez, qual seria a percepção das pessoas sobre uma vacinação focalizada?

Os estudos de incidência são necessários para poder estimar o tamanho da amostra necessária para a realização de estudos de eficácia, como também a população adequada para esses estudos. Já houve estudos no Brasil, mas atualmente há só uma coorte aberta em Belo Horizonte.

Microbicidas

Os estudos de microbicidas estão em fase avançada. Eventualmente as mesmas coortes preparadas para vacinas poderão participar deles. Os mais avançados são para uso vaginal, mas há também para uso retal. Não somente a população heterossexual seria beneficiada pelo uso de microbicidas retais, mas também a população homossexual masculina, que tem uma alta prevalência e incidência de HIV. Está aqui um ponto de interesse direto para a mobilização dos grupos gays.



Os estudos em população menor de idade podem ser necessários, com todos os cuidados que o caso exige. Devemos lembrar que a vacina da hepatite B se comprovou eficaz nos recém-nascidos de mães infectadas por esse vírus. Também a população menor de idade, com atividade sexual, poderia ser alvo de pesquisas e beneficiária dos resultados. Nesse caso, teremos que enfrentar a questão do consentimento dos pais dos jovens para a participação no estudo.

Os estudos de incidência são necessários para poder estimar o tamanho da amostra necessária para a realização de estudos de eficácia, como também a população adequada para esses estudos.

Em especial na população homossexual, que também sofre de discriminação na família. Será necessário examinar até que ponto é necessário esse consentimento por parte dos pais, e se ele é realmente indispensável na população com mais de 16 anos de idade que tem direito a voto.

A vacina para HPV será útil para controlar a infecção e evitar o câncer de útero associado a algumas variedades deste vírus. Como será o acesso e o preço no Brasil e no mundo? Haverá transferência de tecnologia? Qual o benefício de acesso do Brasil por ter participado nos ensaios para essa vacina? O que ocorrer com essa vacina pode mostrar o que acontecerá com uma futura vacina anti-HIV.

Uma das dificuldades para a obtenção de uma vacina anti-HIV é que não se conhecem quais são as reações do sistema imunológico necessárias para proteger o corpo humano da infecção ou pelo menos diminuir a carga viral. Durante a reunião do Comitê de Vacinas, foi sugerida a estratégia de que a pesquisa de vacinas para finalidade terapêutica pode ser de utilidade para a obtenção de vacinas preventivas. O Dr. Luc Montagnier, descobridor do vírus HIV já havia mencionado essa abordagem anteriormente (ver Boletim de Vacinas 13, pg. 32). Com efeito, a observação de alguma eficácia de um produto vacinal em pessoas infectadas pelo vírus pode fornecer dados importantes para a proteção das pessoas sem HIV. ■

VACINAS CONTRA O HIV/AIDS: INICIATIVA PARA ALAVANCAR O ENVOLVIMENTO BRASILEIRO

*Pelo Dr. Luis Fernando de Macedo Brígido
(Instituto Adolfo Lutz, Ex Coordenador da Unidade de Vacinas do PN-DST/AIDS)*

Ao final da segunda década de epidemia de AIDS, uma vacina contra a infecção pelo HIV ou contra a doença AIDS, como hoje, representava um sonho distante. Mas testes de Fase III de vacinas preventivas estavam em etapa de conclusão na Tailândia e em alguns países desenvolvidos, gerando perspectivas de resultados positivos e a decorrente necessidade do Brasil se preparar para esse cenário.

Associada a essa questão, a discussão global de que novos atores deveriam ter um envolvimento mais ativo e a possibilidade da articulação da capacidade científica nacional ao esforço global levaram o Programa Nacional de DST/AIDS (PN-DST/AIDS), então coordenado por Paulo Roberto Teixeira, a estimular ações em vacinas contra o HIV/AIDS. Fui convidado para atuar nesse esforço, em parte por estar envolvido com o tema desde as primeiras ações do país junto com a OMS (Organização Mundial da Saúde) nos anos 1990, lideradas por Lair de Macedo (à época Coordenadora do PN-DST/AIDS), e na estruturação da rede de isolamento e caracterização do HIV, coordenada pelo Dr. Bernardo Galvão. O campo de pesquisa em vacinas se encontrava em relativa “latência”, em grande parte decorrente do sucesso e conseqüente desafio logístico, relacionado ao uso

de esquemas anti-retrovirais de alta atividade (HAART), a partir do final dos anos 90.

Não se mostraram efetivas potenciais parcerias com indústrias farmacêuticas. Entre outras razões, pela falta de um produto vacinal em fase avançada de desenvolvimento, que justificasse um investimento em estu-

A construção de uma agenda nacional de vacinas para o HIV/AIDS é, portanto, uma questão estratégica que pode contribuir para garantir uma participação que melhor contemple os interesses nacionais.

dos de Fase III. Contudo, ocorreram iniciativas pontuais, como a do laboratório Merck, que realizou parceria diretamente com a UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo, para a realização de testes clínicos. A HVTN (Rede de Ensaios de Vacinas anti-HIV dos Institutos de Saúde dos Estados Unidos) se preparava para a condução de estudos no Rio (Universidade Federal do Rio de Janeiro). A indústria, assim como outras redes ligadas ao NIH (Instituto dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA), vinha investindo na condução de estudos com medicamentos. Esta capacidade ins-

talada com certas adaptações poderia ser útil para conduzir pesquisas de Fase I e Fase II com produtos vacinais.

Necessidades brasileiras não atendidas

Embora essas redes de pesquisa internacionais e da indústria farmacêutica sejam importantes no envolvimento do país no esforço internacional de pesquisa, a agenda dessas iniciativas não contempla todas as necessidades do Brasil. Um exemplo pode ser ilustrado pela pesquisa de anti-retrovirais na década de 1990, que embora tenha acelerado a licença dos produtos e beneficiado alguns pesquisadores e instituições, não garantiu o acesso a esses produtos, com preços compatíveis às possibilidades dos países em desenvolvimento, e nem sempre a melhor opção terapêutica aos voluntários, após os estudos.

A construção de uma agenda nacional de vacinas para o HIV/AIDS é, portanto, uma questão estratégica que pode contribuir para garantir uma participação que melhor contemple os interesses nacionais, acesso futuro a produtos testados e a preparação para a monitoração futura destes produtos. Essa Fase IV constitui uma etapa complexa que avalia questões de segurança adicionais, de efetividade e que depende do envolvimento efetivo da Rede Pública de Saúde.

O Comitê Nacional de Vacinas contra o HIV/AIDS foi reativado, constituindo o principal fórum de discussões das estratégias gerais de ação. No contexto científico, uma vacina “esterilizante” (isto é, que bloqueasse a infecção) parecia uma meta irreal para produtos de primeira geração. Porém modelos matemáticos apontavam que produtos com eficácia parcial poderiam trazer benefícios importantes. Testes com produtos cujo objetivo fosse diminuir a progressão para AIDS, um importante efeito parcial, implicavam novos desafios logísticos. Esse tipo de eficácia traz um papel ainda mais importante para os serviços clínicos. As demandas por uma vacina terapêutica e o fato de que a pesquisa desta pode

O estabelecimento da capacidade adicional para testes de Fase III, uma meta estratégica a médio/longo prazo, vem sendo desenvolvida através de ações que, a curto prazo, produzirão informações epidemiológicas, clínicas e sociocomportamentais relevantes ao melhor entendimento da epidemia e que facilitarão a identificação de locais mais adequados para investimentos em novos sítios.

fornecer pistas importantes para uma vacina profilática contribuíram também para a percepção de que o desafio envolvia diferentes áreas e que ações em várias frentes deveriam ser desencadeadas. Outrossim, se procurou articular as ações com algumas das necessidades da área de microbicidas.

Uma das primeiras ações foi a realização de um inventário nacional. Foi realizado um cadastramento na página do PN-DST/AIDS, de instituições e pesquisadores para possibilitar o conhecimento sobre a capacidade operacional do país, possibilitando o acesso e conhecimento público dos grupos de pesquisas existentes nas diferentes áreas de pesquisa em vacinas contra o HIV/AIDS. Outro passo foi a expansão da atuação em projetos internacionais, como a inclusão do Centro de Referência e Tratamento da AIDS, de São Paulo, à Rede HVTN (NIH),

já em andamento no Rio de Janeiro (UFRJ). Além de organizações internacionais tradicionais, como ANRS (Agência Nacional de Pesquisa em AIDS da França) e OMS, novas colaborações, como IAVI (Iniciativa Internacional para uma Vacina contra a AIDS), contribuíram para a inclusão do Brasil na agenda internacional de vacinas.

Para facilitar essa apresentação, as ações desenvolvidas pelo PN na área de vacinas podem ser divididas em três módulos: Preparação e Sítios; Referências Técnicas; e Desenvolvimento e Produção (Figura 1).

Módulos das ações na área de Vacinas contra o HIV/AIDS

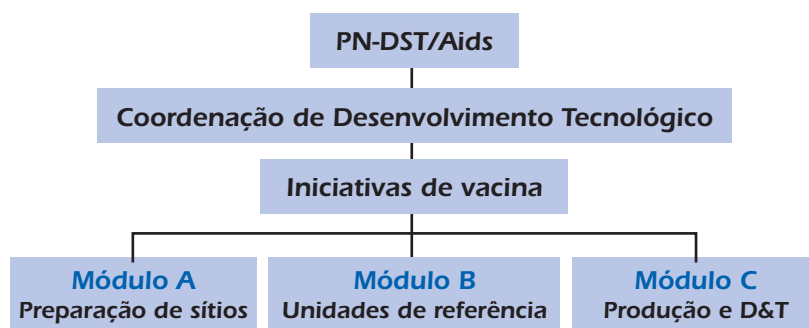


Figura 1

MÓDULO A

Preparação de sítios através de núcleos de pesquisa em unidades do SUS

As ações neste campo foram realizadas principalmente no contexto do projeto “Preparação para testes com microbicidas ou vacinas contra o HIV/AIDS: Caracterização preliminar de potenciais sítios de testes”, aprovado na CONEP (Comissão Nacional de ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde) em 12/2/2004, parecer 270/2004. O estabelecimento da capacidade adicional para testes de Fase III, uma meta estratégica a médio/longo prazo, vem sendo desenvolvida através de ações que, a curto prazo, produzirão informações epidemiológicas,

clínicas e sociocomportamentais relevantes ao melhor entendimento da epidemia e que facilitarão a identificação de locais mais adequados para investimentos em novos sítios. Com unidades e pesquisadores indicados pelas coordenações estaduais e municipais, essa estratégia procurou respeitar as diretrizes de descentralização e fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS). O sul do Brasil, por razões epidemiológicas, foi o foco dessa ação inicial, porém ações pontuais no Norte, Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste foram também desencadeadas.

Uma pesquisa realizada pelo Ibope em 2003 apontou, em geral, para posição favorável do tema de vacinas, com interesse na participação decorrente de motivação por altruísmo em grande parte dos entrevistados.

Coortes clínicas de história natural e resposta à terapia anti-retroviral, estudos retrospectivos de unidades clínicas, estudos de avaliação de vulnerabilidade, coortes de soroincidência e estudos moleculares foram iniciados em alguns núcleos. Em paralelo a essa iniciativa, que pode ser classificada coloquialmente como “de cima para baixo”, foram abertas chamadas públicas, competitivas, para permitir que grupos de outras unidades públicas, de universidades e institutos de pesquisa nacionais de-

envolvessem projetos de pesquisa em áreas correlatas. Em São Paulo, um consórcio de instituições, organizado a partir de pesquisas selecionadas em Editais do PN-DST/AIDS, associou-se aos projetos estratégicos, favorecendo ações integradas. A idéia é estar articulando progressivamente essas duas frentes com a capacidade instalada do país, no contexto de uma rede colaborativa de pesquisa.

Treinamentos e a harmonização de instrumentos têm sido o foco desse esforço. Vários treinamentos sobre manejo de dados, BPC (Boas Práticas Clínicas) e métodos laboratoriais, como criopreservação (preservação em frio) e seqüenciamento genético vêm sendo realizados. Foram elaborados bancos de dados (ver Módulo B) para permitir a organização de informações e a consolidação da capacidade de manutenção de coortes. A harmonização na aplicação de

instrumentos e questionários, e preparação para acreditação futura foram iniciadas no “I Workshop de Pesquisa em Vacinas” em 2004, com a participação dos dez núcleos com sítios em preparação para testes, com a presença de diversas áreas do PN. Nessa ocasião, gestores e pesquisadores estabeleceram a “Rede de Capacitação em Pesquisa HIV”, como instrumento de cooperação científica. Projetos piloto estão em andamento (Figura 2).

O envolvimento da comunidade nesse esforço sempre foi uma prioridade e as iniciativas em curso contam com sua inserção em diferentes aspectos como: monitoramento dessas ações (Comitês Comunitários de Acompanhamento de Pesquisas); participação em fóruns de decisão, como no Comitê de Pesquisas do Rio Grande do Sul; ou atuando diretamente nas pesquisas e ações de campo. Uma pesquisa realizada pelo Ibo-

Núcleos de pesquisa em Unidades Públicas do SUS e principais pesquisas em andamento

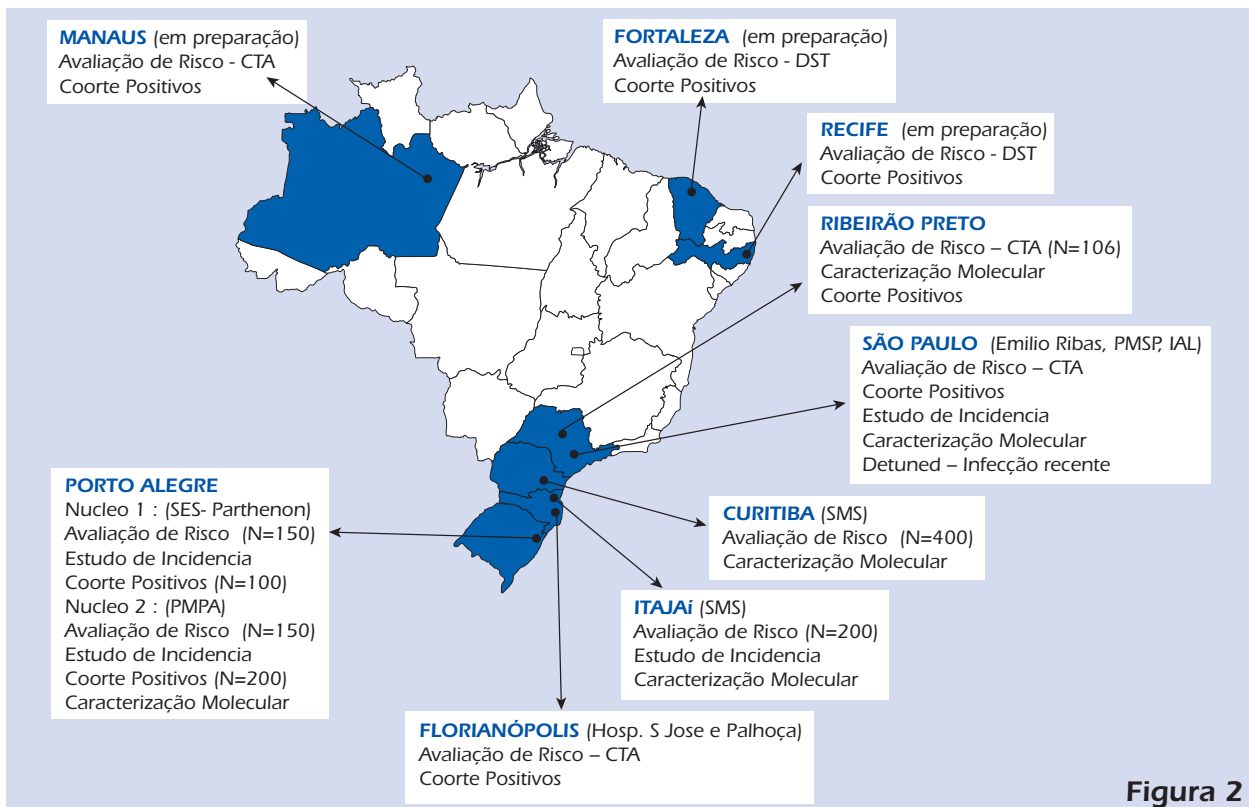


Figura 2

pe em 2003 apontou, em geral, para posição favorável do tema de vacinas, com interesse na participação decorrente de motivação por altruísmo em grande parte dos entrevistados (www.aids.gov.br, Ibope 2003, ver *Boletim de Vacinas Número 10*). Financiamentos para treinamentos com a comunidade foram realizados com apoio do PN e para divulgadores de opinião (mídia), em parceria com a IAVI. O desenvolvimento de estudos com a comunidade local sobre percepção de risco e aceitabilidade de testes; a promoção de maior participação da comunidade, como em estudos extra-muros; o estímulo à criação de novos comitês comunitários para atuarem junto aos projetos, assim como o apoio a sua formação e capacitação em locais que não contam com esse componente são prioridades para consolidar a efetiva participação da sociedade civil no processo.

MÓDULO B

Apoio a núcleos de pesquisa emergentes e unidades de referência

A identificação e o envolvimento de centros de excelência permitiriam suporte às ações relacionadas ao Plano de Vacinas. A identificação da capacidade instalada em imunologia, virologia, bioinformática e gerenciamento de dados foi priorizada, assim como a expansão da capacidade com a incorporação de novos grupos ao esforço. A colaboração tecnológica em imunologia com a ANRS, a IAVI e a Organização Mundial da Saúde permitiu treinamentos de novos grupos, que podiam inclusive melhor colaborar com pesquisadores já envolvidos em projetos de redes internacionais; a padronização do ensaio de ELISPOT foi iniciada em diferentes laboratórios no país, assim como estudo piloto de caracteriza-

A identificação de metodologias alternativas para monitoramento imunológico pode se beneficiar da criatividade nacional e uma articulação e maturação de grupos de trabalho em imunologia, com subgrupos dedicados à mucosa e, inclusive, inata e interface com iniciativas na área de microbicidas, pode ampliar o envolvimento nacional.

ção da reatividade imunológica de voluntários brasileiros frente a peptídeos do HIV-1. Oficinas de padronização da OMS, como ensaios de neutralização, contaram com a participação e capacitação de grupos nacionais. Para os núcleos emergentes foi organizada uma agenda de treinamentos e suporte para a compra de insumos básicos e equipamentos necessários ao processamento local e criopreservação. Além desse apoio, esses grupos nacionais po-

dem ter um papel neste momento peculiar da área de imunologia, onde métodos existentes não se mostram suficientes como correlatos de eficácia vacinal. A identificação de metodologias alternativas para monitoramento imunológico pode se beneficiar da criatividade nacional e uma articulação e maturação de grupos de trabalho em imunologia, com subgrupos dedicados à mucosa e, inclusive, inata e interface com iniciativas na área de microbicidas, pode ampliar o envolvimento nacional.

Um foco da estratégia do PN foi fomentar a identificação de epitopos em variantes circulantes do HIV-1, potencialmente alvos de produtos microbicidas e vacinais. O laboratório de Referência Fiocruz LASP (BA), em parceria com núcleos de bioinformática, tem contribuído nessa área do conhecimento, que inclui a identificação de variações genômicas que possam modular a resposta imunológica e também a seleção de regiões do genoma do HIV peculiares das variantes circulantes no país. Dados preliminares sobre subtipos de HIV-1 circulantes em sítios estudados podem ser vistos na Figura 3.

Distribuição de subtipos do HIV-1 (gene pol) por sítio de coleta

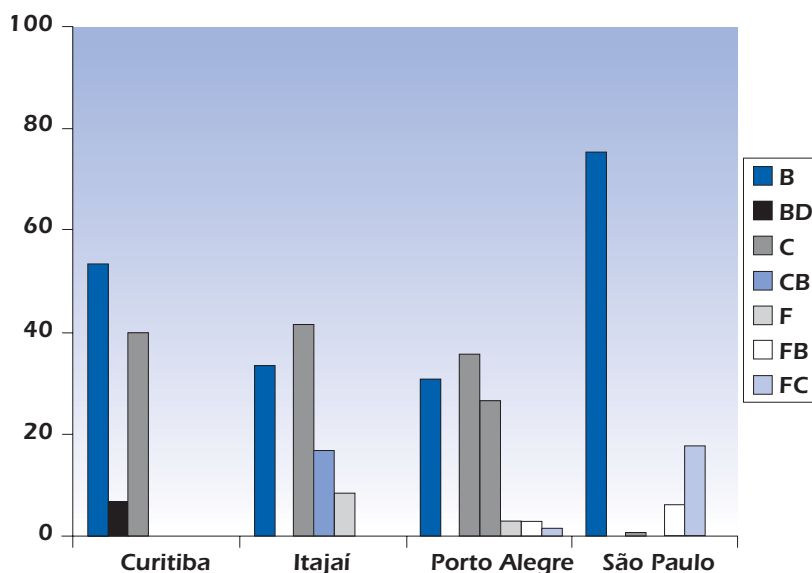


Figura 3

Uma necessidade imediata na área de gerenciamento de dados para supervisão, apoio à capacitação e ao gerenciamento de dados nos núcleos de pesquisa emergentes foi equacionada pela Medicina Preventiva da Universidade de São Paulo. Foram criados sistemas baseados em Epidata e disponibilizados aos núcleos emergentes. Uma discussão de um núcleo de gerenciamento mais robusto para uma fase posterior do processo foi iniciada com a Fiocruz (RJ) e deve ser uma etapa importante para a ampliação dessa capacidade.

O estabelecimento de laboratório de referência em sorologia no IAL (Instituto Adolfo Lutz) permitiu a condução de estudos de incidência, assim como o treinamento de grupos nacionais interessados na metodologia. Calibradores do CDC (Centro de Controle de Doenças dos EUA), de kits comerciais e peptídeos sintéticos são os principais recursos na estimativa de incidência. Essas informações são de relevância para o entendimento da dinâmica epidêmica e no delineamento de linhas de base para eventuais estudos.

A modelagem matemática permite estimar futuras demandas por vacinas, o monitoramento da epidemia e fornecer cenários para uso de insumos estratégicos escassos. Dados das pesquisas em andamento nos sítios permitirão contribuir para a adequação desses modelos.

MÓDULO C

Por que investir em desenvolvimento e produção no Brasil

Com a dificuldade global de descobrir uma vacina para a AIDS, apesar do investimento em pesquisa, pode parecer fora de propósito uma ação nacional nessa área. Alguns pontos, contudo, parecem suportar a idéia de que esse investimento possa ser útil. Uma rota tecnológica foi delineada

pelo Grupo de Trabalho de Desenvolvimento de Vacinas em 2003, sob a coordenação de Akira Homma, do Biomanguinhos/Fiocruz (Rio de Janeiro).

Um primeiro aspecto a ressaltar é que não é necessário investir em desenvolvimento de forma isolada, mas participar do desenvolvimento junto com parceiros, como a ANRS e a IAVI. Esses e outros parceiros internacionais têm naturalmente maior interesse em ações concretas do que puras intenções. Outro aspecto a ressaltar é o fato de que, para garantir acesso a produtos, o país tem que ter um papel mais ativo, correndo o risco de ver limitado o acesso a um eventual produto, por limitação na capacidade de produção ou por preços elevados.

Para garantir acesso a produtos, o país tem que ter um papel mais ativo, correndo o risco de ver limitado o acesso a um eventual produto, por limitação na capacidade de produção ou por preços elevados.

Não menos importante o aspecto da eventual regionalização de vacinas contra o HIV/AIDS, como no caso da vacina de influenza, com adequação do produto a cepas circulantes em um dado local ou em um dado período de tempo. A caracterização dos determinantes antigênicos dos vírus circulantes no país e a identificação de epitopos relevantes a nossa(s) epidemia(s) são ingredientes desse desenvolvimento onde podemos atuar. Nesse contexto, o esforço nacional, via edital ou por pesquisas estratégicas, foi o de fomentar grupos para, a partir de idéias criativas e sistemas de desenvolvimento inovadores, alavancar parcerias.

Um outro aspecto são as plataformas de desenvolvimento e produção existentes, como de Biomanguinhos/Fiocruz (Rio de Janeiro) e do Instituto

Butantã (São Paulo), que já produzem diferentes produtos vacinais. Uma plataforma que desperta especial interesse tem sido a da vacina para TB (tuberculose) do USP-Ribeirão Preto. Introduzir epitopos do HIV no produto vacinal para TB pode permitir uma proteção/ou tratamento de ambas as patologias. Por outro lado, a vacina para TB tem elementos de imuno-estimulação, adjuvantes que podem favorecer uma resposta mais robusta. Tecnologias como microesferas e novos adjuvantes que atuam como “sistema de entrega” têm sido consideradas na discussão da colaboração com a ANRS. Um edital do PN em 2003 procurou identificar e fomentar outros grupos no país, levando ao financiamento de “estudos de conceito” como uma vacina de p17 (UFRJ), expressão de proteínas em células CHO (Universidade de Brasília) e Adenovírus Símios (Universidade Federal de Santa Catarina). Além disso, o investimento pontual para apoio a produtos em teste (como na Universidade Federal de Pernambuco) contribuiu para o sucesso dos esforços nacionais nesse campo. Novos financiamentos estavam programados após a avaliação dos resultados dos estudos em andamento e da revisão da situação global. Uma reunião, em parceria com a IAVI, foi programada para este fim.

Atuar em diferentes frentes representa um enorme desafio em decorrência dos recursos limitados e da opção de trabalhar com unidades públicas já comprometidas com importante carga de trabalho. Despertar o interesse em pesquisa através do fomento e desencadeamento de ações estruturais foi o foco dessa etapa, um processo que pode trazer colheitas importantes a longo prazo. Com o envolvimento dos diferentes atores em uma perspectiva colaborativa, uma rede colaborativa de pesquisa em AIDS, adaptável para pesquisar inovações em saúde como uma vacina contra a AIDS, pode emergir nos próximos anos. ■

BREVES DE PESQUISA

Por Roberto Fernandez-Larsson,
 editor do IAVI REPORT 9(2) 14 junho de 2005

que é o mais importante numa vacina contra a AIDS: imunidade humoral ou imunidade celular? O consenso atual entre os pesquisadores de HIV é o de que provavelmente ambos serão necessários, pelo menos para uma vacina que forneça imunidade esterilizante, ou seja, completa eliminação do vírus.

A administração passiva de anticorpos neutralizantes (Nabs) pode proteger primatas não humanos da infecção pelo SIV e pelo SHIV, pelo menos quando são administrados durante ou pouco depois do momento da exposição ao vírus.

Num artigo recente (*Nat. Med.* 11, 615, 2005), Trkola e colegas tentaram definir melhor o benefício potencial dos Nabs em humanos *in vivo*, através da administração passiva de anticorpos para tentar controlar a viremia em pessoas infectadas pelo HIV. Três tipos de Nabs dirigidos contra a **gp120** ou a **gp41** foram administrados em seis pessoas com infecção aguda e em oito com infecção crônica que recentemente tinham suspenso a terapia anti-retroviral, selecionados porque seus vírus eram sensíveis aos anticorpos *in vitro*. Os pacientes receberam várias doses dos três tipos de anticorpos durante um período de 11 semanas. A primeira dose foi administrada imediatamente antes da suspensão dos anti-retrovirais (ARVs) para imitar uma

vacinação terapêutica de sucesso, e depois acompanhados até a semana 24.

Dois indivíduos infectados cronicamente e quatro com infecção aguda mostraram uma demora prolongada (> 9 semanas) no rebote viral comparada tanto com seus próprios tempos de rebote durante interrupções de tratamento prévias ao ensaio atual e também na comparação com o tempo de rebote de um grupo controle de pacientes infectados pelo HIV que

Pesquisadores afirmam que uma vacina contra a AIDS que reduza a viremia primária pode ter um efeito maior do que os anti-retrovirais no controle da expansão do HIV.

não foram tratados com Nabs. Isto indica que, em princípio, os Nabs podem controlar a viremia durante a infecção pelo HIV. Os pacientes com infecção aguda se beneficiaram mais do tratamento com anticorpos do que os pacientes com infecção crônica. Ao todo, os pacientes tratados com anticorpos levaram ao redor de oito semanas para o rebote acima de 10 cópias/ml, enquanto o rebote dos pacientes não tratados levou aproximadamente 3.75 semanas. Doze dos 14 indivíduos tratados com anticorpos tiveram rebote de vírus resistente a

um dos anticorpos, mostrando que o vírus tinha escapado da ação desse anticorpos e provavelmente é o responsável pelo rebote viral. Não houve resistência detectável aos outros anticorpos, sugerindo que esses dois anticorpos tiveram efeito desprezível *in vivo*.

Essa prova de princípio demonstra que os Nabs podem exercer algum controle sobre a viremia na infecção estabelecida, apesar do fato de que os grupos de pacientes tratados e de controle não eram randomizados. Portanto, outros fatores podem ter influenciado a diferença nos tempos de rebote entre os grupos. O controle viral foi transitório e foram necessárias doses muito altas de Nabs. Houve escape de anticorpos nos vírus da maioria dos sujeitos.

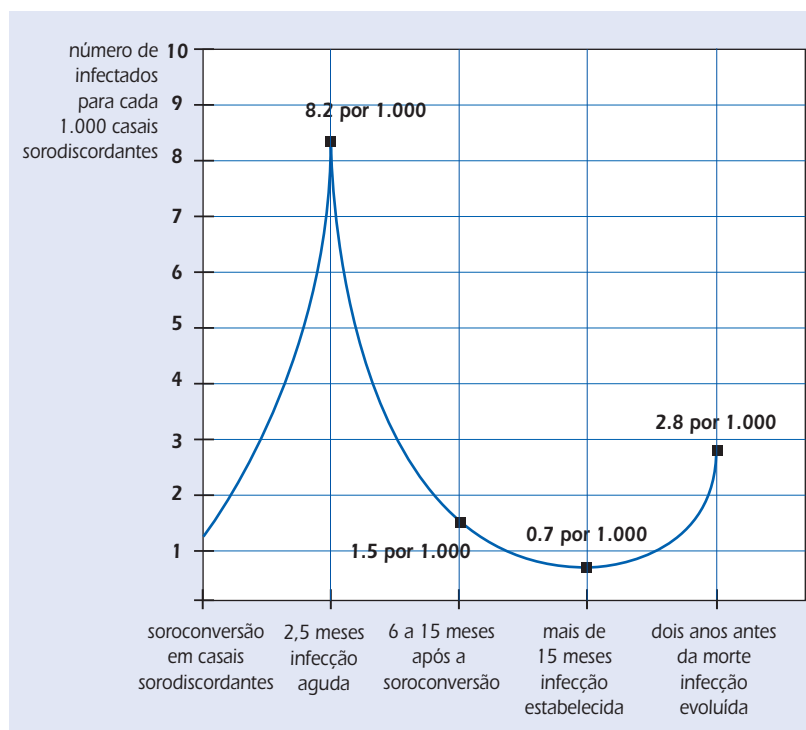
Transmissão do HIV durante a infecção inicial

A transmissão vaginal heterossexual é responsável por um grande número de infecções pelo HIV no mundo. Porém, o conhecimento sobre a biologia e a epidemiologia da transmissão permanece inadequado. Estudos prévios calcularam a frequência da transmissão como ao redor de 1 por 1.000 atos sexuais, e o risco de transmissão pensava-se que era maior imediatamente após a soroconversão e durante a doença avançada, quando as cargas virais no sangue são mais altas.

Wawer e colegas (*J. Infect. Dis.* 191, 1403, 2005) examinaram as taxas de transmissão por ato sexual segundo estágio de infecção, trazendo novos dados sobre esse importante assunto.

Os pesquisadores estudaram uma coorte de mais de 15 mil pessoas no Distrito de Rakai, na Uganda, originalmente planejado para determinar se a terapia em massa intermitente contra as doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) podia reduzir a transmissão do HIV. Apesar de os medicamentos anti-retrovirais não estarem disponíveis em Uganda naquele tempo, os participantes receberam preservativos, aconselhamento e testagem voluntários. Depois do final do ensaio, identificaram 235 casais sorodiscordantes — nos quais um cônjuge tem HIV e o outro não — monogâmicos e realizaram uma pesquisa retrospectiva da transmissão baseada em amostras arquivadas e dados coletados. A frequência mensal de intercurso, como informada pelos casais, foi usada para calcular o número de coitos durante o ensaio. A transmissão do HIV foi confirmada por diversos métodos.

Eles constataram que a frequência total da transmissão do HIV nesses casais sorodiscordantes foi de 1.2 por 1.000 atos sexuais, confirmando dados de outros estudos. Porém, a transmissão do HIV foi marcadamente dependente do estágio da doença do parceiro infectado. Durante a infecção inicial, aproximadamente nos primeiros 2.5 meses depois da soroconversão, a frequência da transmissão do HIV pulou para 8.2 por 1.000 atos sexuais. No período de 6 a 15 me-



ses depois da soroconversão, a taxa de transmissão foi de 1.5 por 1.000 coitos. A frequência da transmissão observada durante a infecção estabelecida era de 0.7 por 1.000 atos sexuais, um risco 12 vezes inferior do que o da infecção aguda. Quando a infecção evoluiu, dentro dos dois anos antes da morte do parceiro infectante, a frequência aumentou de novo para 2.8 por 1.000 atos sexuais. Assim, a taxa de transmissão do HIV ao longo do tempo tem a forma de U, com valores mais altos observados durante o início da infecção.

A viremia mais alta foi anteriormente associada com taxas superiores de transmissão do HIV por ato sexual, mas esse trabalho mostra pela primeira vez o risco de transmissão do vírus variando segundo o estágio da infecção. O diagnóstico do estágio da doença requer um entendimento de quem está em risco, mas a identificação desses indi-

víduos permite o aconselhamento para prevenir a transmissão para outros e os benefícios potenciais associados com a terapia precoce. Os autores reconhecem as implicações de uma vacina que pudesse mitigar a infecção inicial, quando ocorre um grande número de transmissões, e afirmam que uma vacina contra a AIDS que reduza a viremia primária pode ter um efeito maior do que os anti-retrovirais no controle da expansão do HIV. Eles advertem, porém, que uma alta viremia inicial pode não ser o único fator que contribui para o aumento do risco de transmissão observado na infecção inicial. Outros fatores, como as úlceras genitais, não podem ser consideradas. De fato, eles enfatizam que uma alta taxa de úlceras genitais foi observada nos participantes do estudo durante a infecção inicial pelo HIV, especialmente em pessoas soropositivas para o HSV-2 (vírus do herpes simplex 2). ■

CIRCUNCISÃO CONTRA A AIDS

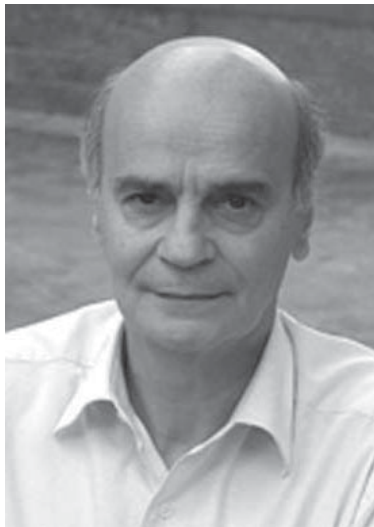
Por Drauzio Varella,
(Oncologista e infectologista; artigo publicado na revista Carta Capital
em setembro de 2005)

A eficácia, comprovada, do procedimento pode justificar a primeira indicação de cirurgia em massa da história.

Quanto mais íntimo o contato do HIV com as mucosas genitais, maior a probabilidade de infecção. Se o vírus da AIDS fosse altamente transmissível, a epidemia teria se espalhado pelos cinco continentes da forma devastadora com que se dissemina nos países africanos situados abaixo do deserto do Saara.

Bactérias como o gonococo, vírus como o HPV (papilomavírus) ou fungos como a *Candida albicans* penetram as mucosas genitais com muito mais facilidade do que o HIV. Tal característica explica por que mulheres casadas com homens infectados ou maridos de esposas portadoras do vírus podem permanecer HIV negativos depois de anos de relacionamento sexual.

O HIV presente nas secreções sexuais precisa de contato íntimo e prolongado com as mucosas para invadi-las e estabelecer infecção crônica. Por esse motivo, transmite-se do homem para a mulher com mais facilidade do que no sentido inverso: a



superfície representada pelas paredes vaginais e pelo colo uterino é mais extensa do que a da mucosa de revestimento da glândula peniana.

No início dos anos 1980, quando eclodiu a epidemia africana de AIDS, foi aventada a hipótese de que a circuncisão, ao reduzir a área de contato da glândula com as secreções sexuais femininas, protegeria os homens da infecção. Embora os dados fossem ocasionalmente contraditórios, na maioria das vezes em que se procurou avaliar a prevalência da infecção pelo HIV nos últimos 20 anos, em populações de homens circuncidados pertencentes a grupos socioeconômicos semelhantes e sujeitos a fatores de risco comparáveis aos de outros não circuncidados, os resultados mostraram que entre estes a prevalência era maior.

Esses trabalhos, no entanto, foram recebidos com reserva pela comunidade científica, por causa de

um viés metodológico: foram feitos com participantes previamente circuncidados por razões religiosas. Como é possível assegurar que a circuncisão seria a única responsável pelos resultados? Será que aspectos religiosos não estariam associados a diferenças de comportamento sexual capazes de interferir?

Estudos

Para esclarecer essas dúvidas, foram conduzidos quatro estudos: um no Quênia, um na África do Sul e dois em Uganda. Ao contrário dos anteriores, todos foram prospectivos, isto é, não partiram da comparação de homens circuncidados anteriormente: ao entrar no estudo a cirurgia foi realizada em metade dos participantes, sorteados ao acaso, para ser comparados com o grupo controle.

Os estudos foram abrangentes. Por exemplo, o inquérito conduzido na África do Sul a partir de agosto de 2003, pela agência francesa ANRS, envolveu mais de três mil homens de 18 a 24 anos.

O grupo que recebeu circuncisão foi beneficiado de forma tão clara que o estudo precisou ser interrompido, por razões éticas. Depois de 21 meses, apenas 18 homens circuncidados tinham adquirido o HIV, ante 51 do grupo controle. Houve redução de 65% na probabilidade de contrair o vírus, dado especialmente significativo quando se leva em conta

que a atividade sexual do grupo submetido à operação foi 18% maior. Um dos estudos de Uganda, conduzidos por americanos, obteve resultados semelhantes. É provável que os demais cheguem às mesmas conclusões.

Dois pontos merecem consideração, antes de adotarmos a circuncisão como procedimento universal em zonas de alta prevalência da in-

fecção. A operação, embora simples, deve ser feita por médicos treinados. A circuncisão por motivos religiosos, geralmente realizada por pessoas que desrespeitam regras básicas de assepsia, está associada a complicações bem conhecidas.

Será que, por terem sido operados, os homens não se julgarão imunes às doenças sexualmente trans-

missíveis e abandonarão definitivamente o uso de técnicas de sexo seguro, correndo mais risco pessoal e expondo suas mulheres? De qualquer forma, os resultados expostos são tão contundentes que a circuncisão em regiões de alta prevalência do HIV talvez se torne a primeira indicação de cirurgia em massa na história da medicina.

Reação

Apesar de a UNAIDS expressar “interesse considerável” no estudo, a agência enfatizou que é necessária mais pesquisa para determinar a verdadeira efetividade da circuncisão na prevenção da transmissão do HIV da mulher para o homem. Os resultados dos dois estudos patrocinados pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, em curso no Quênia e Uganda, poderiam esclarecer mais sobre a circuncisão masculina em diferentes ambientes sociais e culturais. Se a circuncisão se comprovar uma ferramenta efetiva para auxiliar a controlar a expansão do HIV, o procedimento precisará ser parte de um conjunto de medidas de prevenção.

“Apesar de a UNAIDS acreditar ser prematuro recomendar a circuncisão masculina como parte dos programas de prevenção para o HIV, há um grande interesse dos governos e do público em geral na circuncisão masculina em vários países da África,” ex-

pressou a agência num comunicado de 26 de julho de 2005.

“Enquanto esses resultados são muitos promissores, precisamos colocá-los num contexto mais amplo para avaliar os benefícios totais da circuncisão”, afirmou Charles Gilks, chefe do Programa da OMS para ampliação de tratamento e prevenção. Gilks disse estar preocupado com que o estudo pudesse fazer pensar a muitos homens circuncisados que eles não podem se infectar pelo HIV e engajar-se em sexo sem preservativos. Além disso, ele disse que a OMS está se apressando para produzir Diretrizes para a Circuncisão Segura e Higiênica, uma vez que muitos homens podem procurar o procedimento depois de informados dos resultados do estudo. Outra preocupação é que alguns podem tentar realizar as circuncisões sem o treinamento adequado e sem educar os homens sobre os métodos de prevenção para o HIV/AIDS.

Testes de vacina italiana anti-AIDS têm bons resultados

A pesquisadora Barbara Ensoli apresentou, em 5 de julho deste ano, no Instituto Superior de Saúde da Itália, o resultado dos primeiros testes, feitos em voluntários, de uma vacina preventiva e terapêutica anti-AIDS. Os resultados foram promissores: verificou-se uma resposta imune nos vacinados, saudáveis ou soropositivos.

Barbara ressaltou, porém, que o objetivo dessa primeira fase foi só demonstrar a segurança e a tolerabilidade da vacina, preparada com base na proteína *tat* do HIV. Sua eficácia será testada posteriormente, embora ainda falte verba para isso.

“Em 100% dos imunizados, houve uma resposta humoral positiva, ou seja, a produção de anticorpos específicos, tanto no registro preventivo quanto no terapêutico”, disse. “A resposta celular, isto é, a resposta de células capazes de reconhecer a proteína, foi estimulada em 93% dos saudáveis e em 83% dos soropositivos”, completou. ■

Vacina anti-HIV entre mulheres em risco: barreiras e facilitadores

(Condensado de um artigo publicado em *AIDS Educ Prev*. 2005 Jun;17(3):253-67)

O Programa do Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis de Los Angeles, nos Estados Unidos, realizou um estudo para explorar a percepção de barreiras e facilitadores para a futura demanda de uma vacina anti-HIV entre mulheres em situação de alto risco para o vírus. Foram realizados quatro grupos focais (41 participantes) e

um grupo focal de profissionais de saúde para mulheres (9 participantes).

As participantes foram recrutadas entre diversas clínicas e agências comunitárias de saúde em Los Angeles, por amostragem. Entre as barreiras para a demanda de uma vacina anti-HIV, estavam o medo da infecção induzida pela vacina, efeitos adversos para a reprodução, preocupações

com a injeção, problemas de gênero associados, estigmatização, discriminação, acesso e desconfiança (com o governo e com serviços de saúde). Para alcançar o potencial total de proteção de uma vacina anti-HIV nas mulheres, será necessário que o acesso a estas vacinas seja realizado nas rotinas de assistência e junto com intervenções e políticas que respeitem a diversidade cultural e de gênero. ■

Disposição para participação em ensaios de vacinas entre gays masculinos sem HIV

(Condensado de um artigo em *Int J STD AIDS* Abril 2005;16(4):314-7)

Na Austrália, foi realizado um estudo para determinar e descrever a disposição para participação em ensaios de vacinas contra o HIV entre gays masculinos soronegativos. Os dados foram obtidos de participantes que completaram entrevistas pessoais durante os primeiros 18 meses (até o final de 2002) do recrutamento da coorte Saúde em Homens, constituída por gays masculinos sem HIV de Sidney.

Uma medida chave para essa avaliação foi uma escala de disposição para participação em ensaios de vacinas contra o HIV, com notas variando de 1 (sem disposição) a 4 (com disposição). Os 903 participantes ti-

nham idades entre 18 a 75 anos (mediana = 36). A média da disposição para participação em ensaios de vacinas contra o HIV entre gays masculinos soronegativos foi de 2.53 (desvio padrão = 0.54). Aproximadamente 51% dos homens apresentaram valor superior a 2.50.

Um modelo de regressão linear deu quatro associações independentes significativas com a disposição para participação em ensaios de vacinas contra o HIV: falta de educação terciária ($P < 0.001$), ter sexo anal desprotegido “nos seis meses anteriores” ($P < 0.001$), alta probabilidade auto-avaliada de infecção pelo HIV ($P < 0.01$) e alto valor numa escala de

conforto com a participação em ensaios de vacinas contra o HIV ($P < 0.001$). Essa disposição para participação em ensaios de vacinas contra o HIV entre gays masculinos soronegativos com maior risco potencial para o vírus significa um recrutamento bom para os ensaios de vacinas contra o HIV/AIDS. O recrutamento pode ser estimulado abordando preocupações dos entrevistados, como confidencialidade e exames de anticorpos positivos induzidos pela vacina. Também será importante assegurar que os gays masculinos sejam educados e completamente informados sobre os processos dos ensaios e sobre as vacinas anti-HIV. ■

Acompanhamento do comportamento sexual de voluntários em teste de eficácia

(Condensado de um artigo publicado em *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Maio 1;39(1):90-101)

O aumento do comportamento de risco entre participantes de um ensaio de eficácia de vacinas contra o HIV é uma preocupação. O Centro de Controle de Doenças e Prevenção dos Estados Unidos realizou um estudo que avaliou o comportamento sexual de risco entre 5.095 homens sem HIV que tem sexo com homens (HSHs) e 308 mulheres recrutadas num ensaio de eficácia randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de uma vacina rgp120 em 61 sítios, fundamentalmente na América do Norte (ver Boletim de Vacinas Número 10).

Os dados sobre comportamento sexual foram coletados no início e a cada seis meses por 36 meses. Ao todo, o comportamento sexual de risco não superou os níveis iniciais durante o ensaio. Entre os HSHs com idade inferior a 30 anos, a percepção de ter recebido a vacina e a etnia não negra estiveram associados com uma probabilidade em aumento de sexo anal desprotegido.

Entre as mulheres, o sexo vaginal desprotegido diminuiu inicialmente, mas foi estatisticamente equivalente ao do início depois de 24 meses, enquanto que o sexo vaginal desprotegido com parceiros in-

fectados pelo HIV decresceu desde o início e assim permaneceu durante o ensaio. O comportamento de risco para o HIV não aumentou entre os participantes; porém foi substancial durante todo o ensaio. Os altos níveis de risco consistentes e a associação desses comportamentos à percepção de ter recebido a vacina e as variáveis demográficas salientam a necessidade de aconselhamento vigilante para a diminuição do comportamento de risco para o HIV, consentimento informado e processos educacionais no contexto dos ensaios de eficácia para vacinas contra o HIV. ■

Pesquisa nos EUA: vacina anti-HIV ainda não é entendida

(Condensado de um artigo publicado em *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, edição online; 28 de julho de 2005)

Uma nova pesquisa de opinião realizada nos Estados Unidos, muitos adultos expressaram a esperança de que seria desenvolvida uma vacina para lutar contra o HIV. O pesquisador Matthew Murguia, do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos (NIAIDS) e colegas afirmam que a enquete mostrou também uma informação errada sobre as vacinas

contra o HIV. Dezoito por cento dos participantes afirmaram que uma vacina contra o HIV já existe e está sendo guardada em segredo. Essa crença foi também manifestada por quase a metade dos afro-americanos, mais de um quarto dos hispânicos e 13% dos homossexuais masculinos.

Além disso, menos de uma em cada quatro pessoas não sabia que as vacinas anti-HIV não podem cau-

sar infecção pelo vírus. O melhor nível de conhecimento sobre a questão foi verificado entre os hispânicos e homossexuais masculinos.

Segundo Murguia, é muito importante que as pessoas entendam que não existe uma vacina contra o HIV e que não podem contrair o vírus das vacinas em teste. "Não é utilizado vírus vivo nas vacinas anti-HIV. São sempre partículas manu-

faturadas de forma sintética. Essa é uma mensagem chave para que as pessoas entendam que não podem pegar o HIV das vacinas em teste. Nesse sentido, elas são seguras”, explica.

Esta enquête telefônica incluiu dois mil homens e mulheres. Como o HIV afetou particularmente algumas comunidades, os pesquisadores incluíram adicionalmente 500 afro-americanos, 500 hispânicos e 500 homossexuais masculinos.

Os participantes avaliaram o quanto concordavam ou discordavam com afirmações sobre uma vacina anti-HIV potencial. Os pesquisa-

dores, no entanto, advertem que a enquête pode não refletir a população inteira.

Mais esperança, mas pouco apoio

Mais de 60% dos participantes concordaram que as vacinas contra o HIV são a melhor esperança para controlar a epidemia global de AIDS. Mais da metade afirmou que são necessários milhares de pessoas para testar uma vacina, mas muitos não foram tão positivos sobre a possibilidade de que um amigo ou parente participasse de um ensaio para uma vacina contra o HIV.

Menos de 30% afirmaram que eles apoiariam alguém conhecido que estivesse pensando em entrar num ensaio para uma vacina contra o HIV. Afro-americanos, hispânicos e homossexuais masculinos expressaram maior apoio.

Matthew Murguia afirma que, nas últimas três décadas, o governo incorporou algumas medidas e diretrizes de segurança extremamente importantes para garantir a segurança do paciente. “Na atualidade, temos todo tipo de medidas de segurança, que não existiam no passado. Portanto, o paciente é a nossa principal prioridade,” revela. ■

Estudo VaxGen VAX004: motivações para a participação

(Condensado de um artigo publicado na Revista AIDS 1 de Julho de 2005 ;39(3):359-64)

Para os esforços de recrutamento e educação, é crítico entender por que as pessoas entram num ensaio de eficácia para vacinas contra o HIV. Foram avaliadas as motivações dos participantes para aderir ao estudo de Fase III VaxGen VAX004 (ver Boletim de Vacinas Número 10). Ele foi realizado nos EUA, Puerto Rico, Canadá e Holanda. Foi um ensaio de Fase III, multicêntrico randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Dos 5.417 participantes, 94% eram homens que fazem sexo com homens (HSHs) e 6% eram mulheres em risco para a transmissão heterossexual do HIV.

A maior parte dos participantes deu razões altruístas para sua participação. Com efeito, 99% disseram que aderiram ao estudo para ajudar a encontrar uma vacina contra o HIV e 98% afirmaram que

o fizeram para ajudar a sua comunidade. Alguns deram razões mais pessoais: 56% aderiram para reduzir o comportamento de risco e 46% para ter proteção do HIV. Entre as razões adicionais relacionadas sobre recebimento de serviços ou compensação, estavam incluídas a obtenção de informação sobre o HIV (75%), receber testagem gratuita (34%) e reembolso financeiro (14%).

A análise mostrou que as participantes femininas estavam significativamente mais motivadas que os homens para entrar no ensaio, visando proteção e receber serviços ou compensação (todos com $P < 0.05$). Participantes com 13 ou mais parceiros sexuais nos seis meses anteriores ao recrutamento tinham mais probabilidade do que aqueles com menos parceiros sexuais de informar ter entrado no ensaio para proteção, po-

rém menos probabilidade para reduzir o comportamento de risco (ambos $P < 0.05$).

Como muitos participantes declararam a proteção pessoal para o HIV como seu motivo principal para entrar no ensaio, o aconselhamento de redução de risco do estudo deve ser continuado para enfatizar o controle com placebo e a eficácia desconhecida do produto em testagem, particularmente para mulheres e pessoas com muitos parceiros sexuais. Já que uma minoria significativa de participantes afirmou aderir ao ensaio para receber informação sobre o HIV, testagem e reembolso financeiro, está indicada a necessidade de fornecimento de serviços de prevenção para o HIV fora dos ensaios de pesquisa e de monitoramento para assegurar que os participantes não estejam motivados a entrar nos ensaios pelo ganho financeiro. ■

ÉTICA EM PESQUISA DE VACINA ANTI-HIV

Pessoas de países pobres que participam de testes de vacinas estão correndo o risco de infecção sem contar com garantias de bom tratamento médico. O alerta foi feito por Dirceu Greco, professor da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), um dos participantes do Fórum Mundial de Avaliação das Vacinas, promovido, em junho, em Salvador, pela Organização Mundial da Saúde.

O evento contou com a participação de cerca de 200 pesquisadores, produtores e reguladores de vacinas de todo o mundo. Greco, que presidiu o primeiro debate, introduziu o tema da ética nos testes de vacinas com humanos lembrando um exemplo de 1997: “Foram feitas pesquisas americanas consideradas não-éticas na Tailândia e na África do Sul, onde mulheres grávidas contaminadas com HIV foram submetidas a testes de um tratamento simplificado, mas, para comparação, a metade dessas mulheres recebeu placebo ou nada como tratamento”.

Segundo o professor, “isso provocou um protesto internacional”, mas os Estados Unidos continuam defendendo a tese de que “cada lugar tem seu tipo de pesquisa”. Desde então, pesquisadores de vários países começaram um movimento tendo como base a Declaração de Helsinki, que diz que qualquer pessoa que participar de um teste clínico tem direito aos melhores tratamentos existentes no mundo.

Outras interpretações divergentes das normas internacionais têm prejudicado as populações pobres, segundo Greco. “Se, por acaso, as pessoas num ensaio clínico de HIV,

testando uma vacina que não se sabe se funciona, acabam se infectando, têm ou não direito de serem tratadas da infecção que pegaram?”, exemplifica. “Os americanos dizem que não, que depende do lugar em que se está; se o lugar não tem acesso a nada, o paciente não vai receber nada”.

Para Greco, essa é a grande discussão: como manter um conceito de ética igual no mundo inteiro. Para o pesquisador, trata-se de mais um tipo de discriminação econômica. Ele esclareceu, porém, que não existe hoje o risco de infecção por alguma vacina. “Nenhuma vacina testada contra a AIDS pode infectar as pessoas, pois não se usa o vírus na vacina”, garantiu

FILME - O JARDINEIRO FIEL

03/10/2005 - Agência Aids

A pré-estréia do filme “O Jardineiro Fiel”, dirigido pelo brasileiro Fernando Meirelles na noite da quinta-feira, 29 de setembro, e promovida pela Folha de S.Paulo, Sala Uol de Cinema e pela United International Pictures, atraiu mais pessoas do que os 250 lugares disponíveis, fazendo com que muitos acompanhassem a sessão espalhados pelo chão. Após a exibição, foi realizado um debate que contou com a participação do diretor Fernando Meirelles, da assessora técnica da área de cooperação externa do Programa Nacional de DST/Aids, Cristina Almeida, e do diretor de assuntos corporativos da

empresa farmacêutica Bristol-Myers Squibb, Antonio Carlos Salles. A mediação foi feita pela jornalista Cláudia Colucci.

“O Jardineiro Fiel”, uma co-produção do Reino Unido, Alemanha e Quênia, tem nos papéis principais os atores Ralph Fiennes e Rachel Weisz e conta a história de um diplomata britânico a serviço no Quênia, que tem a esposa assassinada aparentemente por motivos passionais. Ao investigar a morte da mulher, o diplomata acaba descobrindo que ela tinha tentado denunciar testes ilegais de um medicamento contra a tuberculose multi-resistente realizados por uma empresa farmacêutica com africanos portadores do HIV/Aids, sem o



conhecimento dos mesmos e com a convivência dos governos queniano e britânico. O filme retrata, ao mesmo tempo de maneira delicada e crua, o descaso da indústria com a vida humana.

O filme é baseado em um best-seller de autoria de John Le Carré e, apesar da história ser fictícia, Meirelles contou que ela foi inspirada em um caso real acontecido na Nigéria há quatro anos atrás, quando o laboratório Abbott testou um medicamento sem o conhecimento das pessoas que o estavam utilizando. Os usuários do remédio apresentaram problemas nas pernas e a empresa está sendo processada até hoje. Meirelles afirmou que acompanha a questão das patentes desde 2001, quando foram iniciadas as primeiras discussões sobre licença compulsória de medicamentos anti-retrovirais e acompanhou, mais recentemente, as negociações do Ministério da Saúde com o laboratório Abbott para reduzir o preço do Kaletra. O diretor afirmou que o interesse pelo assunto o levou a aceitar dirigir “O Jardineiro Fiel”. “O grande problema da indústria farmacêutica é o lucro exorbitante que dificulta o acesso aos medicamentos e este podia ser o tema deste debate,” propôs.

As declarações do cineasta foram seguidas de um duelo afiado entre os representantes do Programa Nacional de DST/Aids e da Bristol-Myers Squibb. Cristina Almeida disse que o licenciamento compulsório é um dos pilares da sustentação do programa. A assessora questionou os critérios usados para conceder a patente durante 20 anos para uma empresa farmacêutica. “As patentes impedem que o governo fortaleça a produção nacional e dificulta a informação e o acesso à tecnologia. O licenciamento compulsório é uma arma poderosa para a negociação com a indústria,” declarou. Almeida ainda ressaltou que, com o licenciamento compulsório, o governo conseguiu redu-

zir em 75% os preços dos medicamentos, sinal de que havia uma “gordura” na margem de lucro das empresas. “Das 500 empresas mais ricas do mundo, as dez primeiras são da indústria farmacêutica,” acrescentou a assessora técnica do PN-DST/Aids. Em relação ao argumento da indústria que a quebra de patentes desestimula o investimento em novas pesquisas, Almeida disse que as empresas farmacêuticas gastam mais dinheiro em propaganda e ações de marketing e convencimento de profissionais da área de saúde do que em pesquisa científica.

O executivo da Bristol-Myers Squibb Antonio Carlos Salles respondeu às críticas de Cristina Almeida dizendo que o governo não cumpre sua função de Estado por não produzir medicamentos contra males mais simples que acometem a população tais como a disenteria, a malária e o tifo. Salles ressaltou ainda que a verba do governo destinada à publicidade é 38% superior àquela destinada para a compra de medicamentos. Para Salles, o governo deveria ampliar o orçamento da Saúde para resolver o problema de acesso aos medicamentos. “Se comparado aos países do primeiro mundo, os preços dos anti-retrovirais praticados no Brasil são absolutamente acessíveis,” afirmou.

Cristina Almeida frisou que, em nenhum momento, o governo quer tomar para si a fabricação pública dos medicamentos, mas sim garantir o acesso aos medicamentos, ao tratamento e aos serviços de saúde. “Não se pode comparar os preços do Brasil com os países do primeiro mundo. Temos que comparar com os países da América Latina e do Caribe e, nesse caso,

foi constatado que o Brasil paga caro por esses remédios”, ressaltou. O debate, em termos gerais, não trouxe nenhuma novidade para quem já acompanha o embate entre o governo e a indústria farmacêutica na questão do licenciamento compulsório, mas foi de extrema importância, assim como o filme, ao promover a ampliação da discussão sobre o acesso aos medicamentos para o público em geral, até então restrita à indústria, aos trabalhadores e organizações da sociedade civil ligados à área da saúde e à mídia especializada. Talvez, involuntariamente, a Sétima Arte poderá, com “O Jardineiro Fiel”, impulsionar um grande número de espectadores a se interessar por um tema considerado, até então técnico, no momento em que o governo brasileiro trava uma queda de braço com o laboratório Abbott em torno da redução de preço do medicamento Kaletra, um dos usados no coquetel que combate o HIV.

Público aplaude e se emociona com o filme

“Achei importante fazer um filme sobre o tema. Pensei que fosse um documentário, mas é uma história para poder discutir o tema Aids”, reagiu Julia Pucci, estudante que participou da exibição de “O Jardineiro Fiel” e acompanhou o debate. Outra estudante, Irene Bittar considerou o filme “muito polêmico e um grande romance”. Rosa Maria, moradora do bairro onde fica a Sala Uol, Pinheiros, em São Paulo considerou o assunto “pertinente”. O jornalista Carlos Lima, além de achar o trabalho de Meirelles “polêmico”, disse que “gostou muito da fotografia”.

Maurício Barreira



O JARDINEIRO FIEL, CEGO, SURDO E MUDO

*José Carlos Veloso
(publicado na Agência
Aids, novembro de 2005)*

O filme “O jardineiro fiel”, além de ser um bom romance e uma ótima ficção, tem o poder de trazer à tona uma situação que há vários anos está presente no universo de pesquisas clínicas em seres humanos, embora muitos avanços na área de ética em pesquisa tenham sido conquistados desde o final da segunda Guerra Mundial.

A trama vivida pelos atores muitas vezes se confunde com a vida real, em que grandes laboratórios farmacêuticos em nome do progresso da ciência que, na verdade, encobre os interesses econômicos dessas grandes corporações, conduzem pesquisas clínicas anti-éticas em países pobres. Vivemos situações muito parecidas não só na África, como em qualquer lugar onde laboratórios farmacêuticos encontram brechas ou inexistência de regulamentações éticas.

No Brasil, vivemos recentemente na década de 90 uma situação em que o laboratório insistia em dar

placebo (substância sem efeito) para um grupo de pessoas infectadas por HIV em comparação com o medicamento que estava em estudo. Atualmente, vivenciamos mais uma queda de braço entre sociedade civil e laboratórios no caso das patentes no Brasil.

Para proteção da suposta propriedade intelectual, as grandes corporações farmacêuticas impedem o desenvolvimento tecnológico no país e praticam preços abusivos com medicamentos os quais o país está proibido de fabricar, devido acordo firmado na OMC – Organização Mundial do Comércio. Este mesmo acordo, TRIPS (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionado ao Comércio) deixa claro que se houver interesse público e necessidade de repasse de desenvolvimento tecnológico, as corporações privadas devem colaborar para tanto.

No entanto, prevalecem os interesses econômicos acima do direito à vida e dignidade humana. O lobby exercido pelos laboratórios nos setores governamentais e organismos internacionais é tão grande que chega a ser vergonhoso. As falácias sobre o possível prejuízo que o licenciamento compulsório causaria às indústrias - caso fosse adotado, devidamente justificado, por se tratar de risco à saúde das pessoas que vivem com HIV/AIDS - chegam ao cúmulo de afirmar que tal procedimento poderia pôr em risco os investimentos em pesquisas para novos medicamentos. Ora, todos nós sabemos que a indústria farmacêutica é a terceira maior potência econômica do mundo, e só conseguiu essa façanha praticando os preços abusivos nas vendas de medicamen-

tos que, seguramente, são muito mais altos que os custos de investimentos em pesquisas.

Talvez o “Jardineiro fiel” faça com que as pessoas reflitam um pouco mais sobre o assunto, que parece estar tão distante de nós em acordos financeiros e tratados no âmbito internacional, mas que seguramente refletem em nossos bolsos e, muitas vezes, em nossas vidas. Talvez seja esta a oportunidade da indústria cinematográfica começar a cooperar com a sociedade trazendo temas que não aparecem diante dos olhos do grande público.

De alguma forma, temos que fazer com que a sociedade acorde para os atos anti-éticos que as indústrias, sejam elas farmacêuticas, alimentícias, automobilísticas, informática e etc..., cometem em nome do bem e do lucro.


Quantas vítimas vamos precisar, para despertar os diversos “jardineiros fiéis” que habitam dentro de nós, fechando os olhos para as mazelas cometidas em países pobres e desrespeito com a dignidade humana? Não é este o mundo que precisamos, em que pobres pagam pelos ricos, em que os menos desenvolvidos ficam cada vez mais dependentes das grandes potências, privadas ou não.

Enquanto o imperialismo econômico continuar ditando o rumo da história, muitos ativistas e lutadores como “Tessa”, protagonista do filme de Fernando Meireles, irão pagar com suas próprias vidas o preço de lutar por um mundo justo e digno para todos. ■

José Carlos Veloso é Assistente Social, mestre em ciências da saúde e Presidente do GAPA São Paulo

ATUALIZAÇÃO CLÍNICA NA CONFERÊNCIA DE KEYSTONE

Adaptado e traduzido de artigo de Philip Cohen, PhD e escritor do IAVI Report 9(2), Abril-Junho 2005. Simon Noble, PhD, editor do IAVI Report, também contribuiu para este informe.

 Simpósio sobre Vacinas anti-HIV: Desafios Atuais e Perspectivas Futuras e Patogênese do HIV foi realizado em Keystone, no Canadá, em abril de 2005. Relatamos aqui alguns informes clínicos decorrentes do encontro.

Barney Graham, pesquisador do Centro de Pesquisas de Vacinas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (VRC), iniciou sua apresentação com um informe intermediário sobre três ensaios clínicos multicêntricos em curso sobre segurança, imunogenicidade e escalamento de dose para as candidatas de DNA e vetor Ad5. São ensaios preliminares para futuros ensaios de esquemas primário-mais-reforço.

O ensaio VRC 004 testa um plasmídeo de DNA (genes **env** dos subtipos A, B e C mais **gag/pol/nef** do subtipo B) administrada três vezes, em intervalos de quatro semanas, em 40 voluntários nas doses de 2, 4, e 8 mg. Uma boa notícia é que quase todos os vacinados tiveram respostas de células CD4+ contra o **env** (e 25% contra o **gag**) que persistiram por um ano. Depois de seis semanas (entre a segunda e a terceira doses), houve amplas respostas tanto de interleucina 2, Interferon γ ou de ambas. Nos voluntários que receberam as duas doses maiores, houve respostas detectáveis de células CD8+ contra **env** (em 40% dos indivíduos) e **gag** (em 25% dos indivíduos). Na sexta semana, 40% e 80% dos vacinados com as doses maiores, respectivamente, também mostraram anticorpos específicos para **env**.

Ele apresentou depois dados do ensaio VRC 007 com 15 voluntários que receberam 4 mg de seis plasmídeos de DNA (genes **env** dos subtipos A, B e C e **gag, pol, nef** do subtipo B por separado), três vezes, em intervalos de quatro semanas. Na sexta semana, todos os vacinados tiveram respostas de células CD4+ contra o **env**, mas houve mais voluntários com respostas contra o **gag** do que no ensaio anterior. Aproximadamente a metade dos vacinados teve respostas de células CD8+ contra o **env** e alguns também contra o **gag** e o **nef**. Oito dos voluntários também tiveram anticorpos específicos para o **env**.

O ensaio VRC 006 usou um coquetel de quatro vetores de adenovírus Ad5 recombinantes (expressando genes **env** dos subtipos A, B e C ou **gag/pol**) para vacinar dez voluntários três vezes com diversas doses, em intervalos de quatro semanas. Na dose mais alta, aproximadamente a metade dos voluntários teve sintomas sistêmicos moderados (febre, calafrios). As respostas de células CD4+ a todas as proteínas da candidata foram observadas em quase todos os vacinados e a maioria também teve respostas de células CD8+. Isso foi observado mesmo em casos de respostas de anticorpos anti-Ad5 em altos títulos. As respostas de anticorpos dependeram das doses. Quase todos os vacinados que receberam a dose maior mostraram resposta, mas somente 20% a 30% dos vacinados das doses inferiores.

Protocolos para aprovação da FDA

Esses dados levarão a novos protocolos que serão submetidos à FDA (Administração dos Alimentos e Medicamentos dos EUA) para aprovação de testes de Fase II de ensaios primário-mais-reforço. A primeira dose será de DNA e depois o reforço será com vacinas usando o vetor adenovírus. Tais ensaios serão uma "colaboração" entre a HVTN (Rede de Ensaios de Vacinas contra o HIV dos Estados Unidos), o Programa Militar de Pesquisa do Exército dos Estados Unidos e a IAVI (Iniciativa Internacional para uma Vacina contra a AIDS), em sítios da África Oriental e Meridional, Haiti, Porto Rico, Jamaica, Brasil e Estados Unidos. Já há um ensaio em fase de recrutamento.

John Shiver, do Setor de Pesquisas da Merck, atualizou vários aspectos de seu programa de vacinas para a AIDS. Shiver descreveu um estudo desenhado para ver se maiores doses de Ad5-Gag (do subtipo B) podem superar os efeitos dos anticorpos contra o vetor de adenovírus preexistente. Oito semanas depois da vacinação com o Ad5-Gag em uma de quatro doses, tornou-se evidente a diminuição da frequência de respostas para títulos maiores a 1:200 antes da vacinação. A dose maior não conseguiu melhorar a frequência ou magnitude da resposta.

Depois, descreveu um ensaio com um adenovírus Ad5 recombinante trivalente, expressando **gag, pol** e **nef** (todos do subtipo B) administrados

aos voluntários nas mesmas quatro doses. Depois de oito semanas, houve uma frequência de respondedores em células CD8+ dependente da dose. As frequências foram de 24%, 38%, 76% e 68% dos vacinados segundo doses crescentes respectivamente. Porém, houve pequena diferença entre as duas doses maiores, o que sugere que a dose maior pode não ser de utilidade, devido aos sintomas sistêmicos moderados vistos no ensaio VRC 006 nessa dose.

A Merck também está tentando avaliar a efetividade desses candidatos contra outros subtipos do HIV. As células CD8+ dos vacinados que receberam o adenovírus Ad5 recombinante trivalente, expressando **gag**, **pol** e **nef**, foi testado para respostas contra partículas dos subtipos B, A e C. As respostas específicas para o **gag** não foram drasticamente inferiores — 61% responderam ao **gag** do subtipo B, enquanto 43% e 45% responderam aos subtipos A e C respectivamente. Mas as respostas específicas ao **nef** foram bem diferentes — 47% ao subtipo B, mas somente 19% e 7% aos subtipos A e C, respectivamente.

Shiver também descreveu um ensaio clínico com dose inicial de **gag** de Ad5, reforçado posteriormente por um ALVAC de vetor de canarypox. Essa modalidade mostrou previamente a indução de respostas imunitárias potencialmente sinérgicas em macacos. Porém, em humanos, esse efeito não apareceu e a frequência dos respondedores (e a magnitude da resposta) permaneceu a mesma.

A Merck, em colaboração com a HVTN, está conduzindo atualmente um ensaio para prova de conceito com sua candidata de adenovírus Ad5 recombinante trivalente, expressando **gag**, **pol** e **nef** para avaliar a eficácia da resposta imunitária suscitada pela vacina. ■

MERCK ANUNCIA EFICÁCIA DE VACINA CONTRA HPV

(da agência Reuters, outubro de 2005)

A Merck Sharp & Dohme anunciou que sua vacina contra o HPV evitou, em testes, o câncer de colo do útero e lesões pré-cancerosas causadas pelas duas formas mais comuns do vírus.

“Esse ensaio confirma que a vacina pode oferecer às mulheres jovens um alto nível de proteção contra o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e do câncer de colo do útero em fase inicial”, disse Laura Koutsky, professora de epidemiologia da Universidade de Washington, que comandou o estudo.

A capacidade de impedir o aparecimento de câncer no colo do útero, pelo menos em curto prazo, foi demonstrada num ensaio nos estágios finais do estudo sobre a vacina, patrocinado pelo laboratório norte-americano. O ensaio envolveu mais de 12 mil mulheres de 13 países, entre 16 e 26 anos, que não estavam infectadas com nenhum dos dois tipos de vírus.

As formas 16 e 18 do *papilomavírus humano* (HPV) são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer no colo do útero e são os alvos da vacina Gardasil, da Merck. Segundo a empresa, esse tipo de câncer mata cerca de 300 mil mulheres ao ano no mundo todo.

A Merck, que adquiriu os direitos da tecnologia da vacina da empresa australiana CSL Ltd., pretende pedir sua aprovação ao FDA (órgão que fiscaliza os medicamentos nos Estados Unidos). A vacina também protege contra verrugas genitais. O laboratório está desenvolvendo a vacina na Europa em parceria com a Sanofi-Aventis.

Aplicação

Metade das mulheres do ensaio de Fase III do Gardasil recebeu três doses da vacina durante um período de seis

meses, enquanto as outras mulheres receberam placebos. Depois, as mulheres foram observadas por uma média de um ano e cinco meses.

A Merck afirmou que o Gardasil foi 100% eficaz na prevenção de lesões pré-cancerosas e cânceres de colo do útero em estágio inicial associados aos tipos 16 e 18 do HPV, nas mulheres que ficaram protegidas de infecção até tomarem a dose final da vacina. Já entre as mulheres que receberam placebos, houve 21 casos de lesões e cânceres em estágio inicial associados aos dois tipos do vírus.

Embora a vacina tenha sido eficaz contra os dois tipos de vírus, Laura Koutsky espera que ela seja aperfeiçoada para proteger contra os outros tipos de vírus que também causam o câncer de colo do útero, que são cerca de cinco. “Nesse caso, estaríamos bloqueando os vírus que causam 87% dos cânceres de colo do útero, em vez de 70%”, afirmou.

Analistas da indústria disseram que o Gardasil é capaz de gerar vendas anuais de mais de US\$ 2 bilhões, que podem ressuscitar a saúde financeira do laboratório. A Merck, cuja sede fica em Whitehouse Station, Nova Jersey, enfrenta milhares de processos judiciais movidos por ex-usuários do Vioxx e suas famílias, que alegam que a droga causou problemas cardíacos.

O Gardasil deve competir contra a vacina experimental da GlaxoSmithKline Plc contra o câncer de colo do útero, o Cervarix, cujos alvos são os mesmos dois tipos de vírus. Acredita-se, porém, que o Cervarix seja aprovado depois da droga da Merck. A parceira norte-americana da Glaxo na vacina, que não protege contra verrugas genitais, é a MedImmune Inc. ■

PREVALÊNCIAS, GENÓTIPOS E FATORES DE RISCO PARA A TRANSMISSÃO DO HIV NA AMÉRICA DO SUL

Adaptado e traduzido de Montano, Sílvia et al, do Grupo de Trabalho Sul-americano de Vigilância Molecular do HIV. *JAIDS*, Vol 40 (1), 1 de setembro de 2005, pg. 57-64

Foram realizados estudos transversais em populações em alto risco de nove países da América do Sul: Argentina, Bolívia, Chile, Colômbia, Equador, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela. Adicionalmente, houve amostras de pacientes de clínica pré-natal (ANC), tuberculose e pessoas com HIV em alguns países, como no Peru. Um total de 42.358 indivíduos foram analisados, entre 1995 e 2002. Entre eles, 13.600 mulheres trabalhadoras comerciais do sexo (MTCSSs), 13.642 pacientes de ANC, 13.847 homens que fazem sexo com homens (HSHs), 51 parceiros de ANC e 489 pacientes com tuberculose (TB). Também 946 pacientes com HIV foram acrescentados para fins de genotipagem.

As prevalências foram superiores em HSHs (2% até 27,8%) e estiveram associadas com múltiplos parceiros, uso de drogas não injetáveis (não usuários de drogas injetáveis - UDIs) e doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Em comparação, foram detectadas prevalências muito inferiores entre MTCSSs (0% até 6,3%) e estiveram associadas com história prévia de UDIs e DSTs. O subtipo B para a proteína **env** predominou entre os HSHs da região (mais de 90% das variedades), enquanto o subtipo F predominou entre as MTCSSs da Argentina e homens trabalhadores comerciais do sexo (HTCSs) no Uruguai (mais de 50% das variedades). As prevalências mais altas ocorreram nas áreas urbanas. Um esforço renovado de controle das

DSTs, especialmente entre grupos de HSHs, poderia diminuir significativamente o impacto da epidemia de HIV na América do Sul.

Resultados

A prevalência de HIV e os subtipos encontrados são mostrados nas Tabelas 1 e 2

Tabela 1: Quantidade de amostras e prevalência

Grupo	País	Localidade	Período	Total (n)	HIV positivos (n) %		
MTCSSs	Venezuela	Ilha Margarita	2002	652	0	0	
	Colômbia	Bogotá	2001-2002	514	4	0,8	
	Equador	Quito	2000-2001	200	1	0,5	
		Guaiquil (S)	2000-2001	1047	22	2,1	
	Peru	Lima (urb)	1999-2000	3374	53	1,6	
		Províncias (rural)	1999-2000	4930	31	0,6	
	Chile	Santiago	2000	626	0	0	
	Bolívia	Santa Cruz	2001	195	1	0,5	
		Cidades fronteiriças com a Argentina	2002	77	0	0	
	Paraguai	Assunção e outras 4 cidades (S)	2002	743	19	2,6	
	Uruguai	Montevideo	2000	308	1	0,3	
		Cidades fronteiriças com o Brasil	2002	308	4	1,3	
	Argentina	Buenos Aires	2000-2001	304	19	6,3	
		Províncias (7 cidades)	2001-2002	322	9	2,8	
	Total				13.600	164	1,2
HSHs	Colômbia	Bogotá	2002	660	130	13,7	
	Equador	Quito	1999-2001	263	38	14,5	
		Guaiquil (S)	1999-2001	227	63	27,8	
	Peru	Lima (urb)	1999-2000	7041	968	13,7	
		Províncias (rural)	1999-2000	3898	236	6,1	
	Bolívia	La Paz	1999-2000	48	7	14,6	
		Santa Cruz (S)	2001-2002	186	44	23,7	
		Outras cidades	2002	52	8	15,4	
	Paraguai	Assunção	2002	92	12	13	
	Uruguai	Montevideo (HTCS) (S)	1999-2001	317	69	21,8	
		Cidades fronteiriças com o Brasil	2001-2002	102	2	2	
	Argentina	Buenos Aires	2000-2001	742	114	15,4	
		Províncias (7 cidades)	2001-2002	77	5	6,5	
	Total				13.487	1.700	12,3

(S): significação estatística (P<0,05) • MTCSSs: mulheres trabalhadoras comerciais do sexo HTCSs: homens trabalhadores comerciais do sexo • HSHs: homens que fazem sexo com homens

Tabela 2: Subtipos de HIV da amostra

	Amostras	Subtipos					
		B		F		Outros (C)	
País	genotipadas	n	%	n	%	n	%
Venezuela	2	2	100				
Colômbia	237	237	100				
Equador	238	233	97,9	2	0,8	3	1,3
Peru	484	475	98,1	8	1,7	1	0,2
Bolívia	128	119	93	9	7		
Chile	8	8	100				
Argentina	314	151	48,1	162	51,6	1	0,3
Uruguai	64	28	43,8	34	53,1	2	3,1
Paraguai	21	18	85,7	3	14,3		
Total	1496	1271	85	218	14,6	7	0,5

Os resultados do estudo têm que ser relativizados pelo fato de que, apesar de os tamanhos das amostras serem grandes, os participantes não foram realmente selecionados ao acaso. Assim, as amostras, podem não ser representativas das populações em risco. É difícil obter uma correlação precisa e confiável de fatores de risco através dos diferentes países em populações semelhantes, porque as práticas de risco e a disposição para a partici-

O papel central das DSTs para o estímulo da infecção pelo HIV em mulheres trabalhadoras comerciais do sexo e homens que fazem sexo com homens é surpreendente. Assim, um amplo esforço regional para os programas de prevenção das doenças sexualmente transmissíveis na América do Sul pode ter um grande resultado no controle do vírus.

pação podem variar de local para local. Tentou-se controlar essa variabilidade usando técnicas de recrutamento similares.

Todos os indivíduos foram assintomáticos no momento do recrutamento. Portanto, supõe-se que as prevalências e os riscos associados foram estimados de modo confiável. Não foram obtidos dados do Brasil, devido a financiamento e acessibilidade.

A prevalência entre as MTCs foi bem pequena na região, variando entre 0% a 6,3% em Buenos Aires. Em contraste, as prevalências entre HSHs foram substancialmente maiores (2% até 27,8%) e refletem a natureza concentrada da epidemia na maior parte dos países da região. Uma prevalência de HIV particularmente elevada foi encontrada em HTCSs do Uruguai (21,8%).

Fatores de risco

Vários fatores de risco estiveram associados. Em geral, o risco de infecção dos HSHs na América do Sul foi em grande medida atribuído ao

papel magnificador das DSTs e comportamentos de risco associados com a atividade sexual.

No Hemisfério Ocidental, a forma genética predominante em circulação tem sido o subtipo B, como também na Europa Ocidental e Austrália. Porém, na Argentina e Uruguai ficou claro recentemente que os recombinantes BF são predominantes entre os heterossexuais infectados (mulheres e seus parceiros masculinos), enquanto o subtipo B predomina entre HSHs. Como a infecção pelo subtipo B é a mais comum em ambos os grupos (77% em

As prevalências mais altas ocorreram nas áreas urbanas. Um esforço renovado de controle das DSTs, especialmente entre grupos de homens que fazem sexo com homens, poderia diminuir significativamente o impacto da epidemia de HIV na América do Sul.

MTCs e 92% em HSHs), os fatores de risco tendem a ser aqueles para o subtipo B. O risco de infecção associado com uma DST prévia em ambos os grupos está presente somente para o subtipo B e, em modo algum, para o subtipo F. Esse resultado consistente foi observado independentemente para cada grupo e, portanto, pode ter alguma significação biológica.

Entre as MTCs, para as quais o UDI é um componente importante da epidemia, o risco é quase inteiramente para o subtipo B. Inversamente, entre os HSHs, para os quais o UDI não é comum, o risco é al-

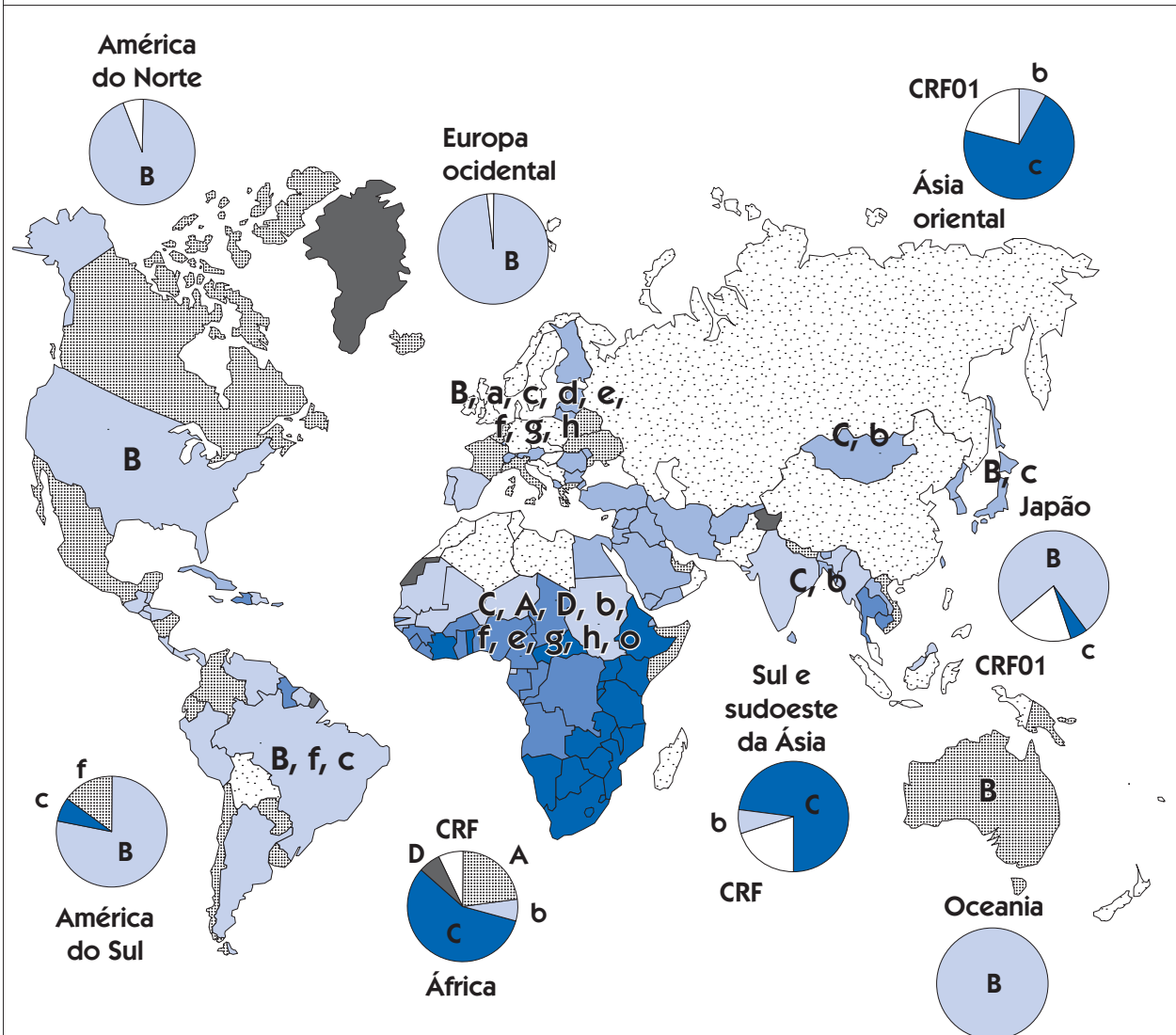
tamente significativo para o subtipo F. Podemos derivar de nossas análises que a rede de injeção acessada pelas MTCs é infectada pelo subtipo B, enquanto que para os HSHs a rede é infectada pelo subtipo F. As duas re-

des estão claramente delineadas pelo subtipo e, assim, parecem ter pouca ou nenhuma interação.

O papel central das DSTs para o estímulo da infecção pelo HIV em MTCs e HSHs é surpreendente. As-

sim, um amplo esforço regional para os programas de prevenção das doenças sexualmente transmissíveis na América do Sul pode ter um grande resultado no controle do vírus. ■

DISTRIBUIÇÃO DOS SUBTIPOS NO MUNDO (ANÁLISE DO GENE ENV DO HIV-1)



SUBTIPOS:
"MAIÚSCULAS" **"MINÚSCULAS"**
ALTA PREVALÊNCIA **BAIXA PREVALÊNCIA**
CRF = RECOMBINANTE

Fonte: UNAIDS/OMS, 2005

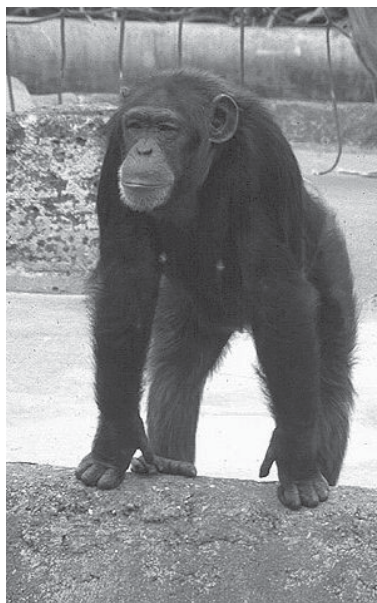
PARCERIA PÚBLICO-PRIVADA CONTRA A AIDS

(Da agência Reuters, 21/06/2005)

O laboratório GlaxoSmithKline desenvolverá uma vacina experimental contra a AIDS em colaboração com a IAVI, uma instituição sem fins lucrativos, na primeira parceria público-privada envolvendo uma grande empresa na luta contra o HIV. Jean Stephenne, diretor da GSK Biologicals, unidade de vacinas do maior laboratório europeu, disse que o acordo com a IAVI (Iniciativa Internacional para Vacina contra a AIDS) vai acelerar as pesquisas.

O laboratório e a organização vão formar uma equipe conjunta de pesquisa e desenvolvimento. A IAVI dará verbas e assessoria técnica e, em troca, a Glaxo se compromete a vender a eventual vacina a preços acessíveis em países pobres. Esse tipo de parceria é cada vez mais comum no combate a doenças como malária e tuberculose, de maior prevalência em países pobres, nos quais as empresas farmacêuticas das nações desenvolvidas vêem pouca perspectiva de lucros.

Há cerca de 40 milhões de portadores do HIV, dos quais quase dois terços na África subsaariana, segundo a ONU. A doença já matou quase 30 milhões de pessoas, e a cada ano cinco milhões são infectadas pelo vírus. A nova pesquisa da Glaxo usa adenovírus de chimpanzés inativos para colocar proteínas do HIV nas células e desencadear uma



reação imunológica. A empresa acredita que o vírus do primata pode ser mais eficaz, pois contra ele as pessoas não terão resistências preexistentes que poderiam impedir os vírus humanos de servirem como “mensageiros” da vacina.

Demora

Mas ainda vai demorar muito para que essa parceria gere frutos, pois os primeiros testes clínicos ainda demorarão vários anos. Analistas dizem que, mesmo se tudo der certo, uma vacina comercial só estará disponível após uma década.

Stephenne afirmou que a Glaxo está buscando outras tecnologias para a vacina contra a AIDS, sendo que a mais avançada está atualmente na primeira fase dos testes clíni-

cos. Segundo ele, a vacina definitiva provavelmente combinará mais de uma abordagem.

A Glaxo está atrás de suas concorrentes na busca por uma vacina que impeça a infecção pelo HIV e eventualmente trate pacientes já infectados. A norte-americana Merck começou neste ano a Fase II de testes clínicos baseados em um adenovírus humano enfraquecido, semelhante ao vírus do resfriado comum. A Sanofi-Aventis e a Chiron também trabalham em pesquisas nessa área.

Ao todo, mais de 30 possíveis vacinas estão sendo submetidas a testes em todo o mundo, mas os cientistas não estão muito confiantes de que alguma delas seja realmente eficaz. O desafio é particularmente complicado porque o HIV atinge o sistema imunológico e sofre mutações muito frequentes.

“Esse acordo demonstra o tipo de colaboração entre os setores público e privado, que é essencial para reforçar as pesquisas e desenvolver novas vacinas contra as doenças infecciosas mais devastadoras do mundo”, disse a secretária britânica para Desenvolvimento Internacional, Hilary Benn. Em julho, a Grã-Bretanha propôs, na cúpula do G8, a criação de ferramentas financeiras, como fundos e compras antecipadas, para incentivar o desenvolvimento de medicamentos contra doenças que devastam os países pobres. ■

RESULTADOS INESPERADOS EM ENSAIO DE VACINA PARA AIDS

(Condensado de artigo do Wall Street Journal (23/09/05) de Marilyn Chase)

A MRKAd5, candidata a vacina contra a SIDA da Merck & Co, promoveu uma resposta imunitária mais elevada do que a esperada nos ensaios com voluntários saudáveis, disseram os investigadores recentemente. As boas notícias levaram a Merck a dobrar o envolvimento nos ensaios. O ensaio começou em Janeiro.

A MRKAd5 é uma vacina baseada em adenovírus contendo três genes gerados com base em cepas

de HIV-1 do Norte e Sul da América. Os genes do HIV são desenhados de forma a promover uma resposta das células T citotóxicas que irá destruir as células humanas infectadas com o VIH. A resposta forte ocorreu inclusive em voluntários que já possuíam anticorpos para o adenovírus por infecção prévia com o vírus da gripe comum.

A MRKAd5 aumentou o número de células T entre 50 a 100 vezes, uma resposta imunitária com-

parável à das vacinas bem sucedidas contra a varíola ou catapora ou sarampo, disse Lawrence Corey, investigador principal do HVTN. O grupo de investigação sediado em Seattle, e apoiado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, coordena 15 ensaios clínicos de vacinas.

O ensaio com a MRKAd5 é uma colaboração entre a Merck, a HVTN e os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA. ■

AFRICA DO SUL INICIA O PRIMEIRO ENSAIO DE VACINA PREVENTIVA DE FASE II

N . lorque e SEATTLE, 14 de novembro de 2005 – A IAVI e a empresa Targeted Genetics (NASDAQ: TGEN) anunciaram o início do ensaio de Fase II na África do Sul para testar a segurança e imunogenicidade de tgAAC09, uma candidata vacina preventiva baseada no subtipo C, o mais prevalente na África Meridional e Oriental.

Este é o primeiro ensaio de Fase II a ser realizado na África do Sul. As candidatas que se mostram seguras em ensaios de Fase I podem passar para ensaios de Fase II, permitindo aos pesquisadores a testagem da resposta imunitária e obter mais dados de segurança.

O ensaio será realizado em três locais da África do Sul: no Hospital Chris Hani Baragwanath em Sowe-

to, cujo investigador principal é o Dr. Eftyhia Vardas; no Instituto Desmond Tutu para pesquisa em HIV, Universidade da Cidade do Cabo, com a Dra. Linda-Gail Bekker como investigadora principal; e na Universidade de Limpopo com o Professor Anwar Hoosen como investigador principal. A IAVI também planeja testar a vacina em Zâmbia e Uganda.

“Temos a satisfação de que a África do Sul tem tomado um papel de liderança na testagem de candidatas a vacina,” disse o Dr. Eftyhia Vardas que é o chefe nacional do ensaio.

A África do Sul aprovou seu primeiro ensaio de vacinas anti-HIV em 2003, incluindo uma patrocinada pela IAVI. Em 1999, o governo criou a Iniciativa Suláfricana da Vacina de AIDS (SAAVI) para coordenar a pesquisa, desenvolvimento e a testagem de vacinas contra o HIV. SAAVI é o organismo nacional de coordenação de pesquisa de vacina na África do Sul. Ela trabalha com parceiros nacionais e internacionais.

“O desenvolvimento de uma vacina para a AIDS para as regiões do mundo que mais a necessitam tomará muitas mais parcerias inovadoras como esta dada a dificuldade dos desafios científicos que enfrentamos,” afirmou o Dr. Seth Berkley, Presidente da IAVI. “As vacinas preventivas eliminaram ou ajudaram a controlar as

doenças infecciosas mais mortais dos seres humanos. Encontrar uma vacina para deter a expansão do vírus HIV deve ser uma prioridade global.”

“A África Meridional está devastada pela AIDS, e acreditamos que a avaliação da tgAAC09 nesta região pode potencialmente fazer avançar o desenvolvimento desta candidata a vacina promissora e ao mesmo tempo apoiar o esforço global para deter a epidemia de HIV,” disse H. Stewart Parker, Presidente da Targeted Genetics. “Targeted Genetics e nossos parceiros estão implementando um programa de ensaios clínicos tgAAC09 que visa gerar dados robustos de um modo rápido e rigoroso. Estamos satisfeitos de trabalhar com IAVI e SAAVI na luta contra o HIV/AIDS.”

Sobre a Vacina Candidata

A candidata, tgAAC09, utiliza um vetor recombinante de adenovírus (rAAV) desenvolvido e manufaturado pela Targeted Genetics, de Seat-

tle, EUA. Sob os termos de uma colaboração público-privada, a IAVI financia o desenvolvimento e estudos pré-clínicos e clínicos para testar a vacina. O ensaio de Fase II acontece depois de dados positivos de segurança recebidos de um ensaio de Fase I conduzido nos últimos dois anos na Alemanha, Bélgica e Índia onde os voluntários receberam uma dose inferior.

O ensaio

Ele tem uma duração de 18 meses e recrutará 78 voluntários ao todo – homens e mulheres – em bom estado de saúde. A candidata tgAAC09 está desenhada para suscitar dois tipos diferentes de resposta imunitária: uma resposta de anticorpos e outra mediada por células. A vacina consiste de uma cópia do produzida artificialmente e não pode causar a infecção pelo HIV ou AIDS.

IAVI estima que há 30 candidatas a vacina preventiva em ensaios em seres humanos nos seis continentes. ■

VACINA RGP 120 NÃO AFETA A PROGRESSÃO PARA A DOENÇA RELACIONADA AO HIV

(Condensado por Will Boggs, de artigo do J Infect Dis 2005;192:974-983)

Segundo este informe, a vacina não afetou a progressão para a doença ou o tempo até a iniciação da terapia anti-retroviral para

os indivíduos participantes do primeiro ensaio clínico de Glicoproteína Recombinante 120 (**rgp 120**) que posteriormente se infectaram pelo HIV.

“Ao todo, a **rgp 120** não preveniu a infecção nem a progressão da infecção pelo HIV-1, apesar de que em certos subgrupos pareceu haver

alguma proteção da infecção. O ensaio pode ter fornecido pistas para desenvolver uma vacina mais efetiva, como também para melhorar a metodologia de avaliação de vacinas contra o HIV”, informou Marc Gurwith, da VaxGen.

Como objetivo secundário do ensaio, Gurwith e colegas avaliaram a progressão para a doença e o tempo até a iniciação da terapia anti-retroviral em 368 pessoas, durante dois anos depois de se tornarem HIV positivos. Não houve diferença na porcentagem de quem precisou de terapia anti-retroviral, dentro dos 24 meses, entre os que receberam a vacina (44%) e os que receberam placebo (43,4%).

O informe acrescenta que as contagens de carga viral e linfócitos CD4 não diferiram de modo significativo entre os grupos. Os pesquisadores notaram, também, que porcentagens similares de voluntários que receberam vacina e placebo progrediram para um evento clínico relacionado ao HIV (21,3% e 23,8%, respectivamente), e o tempo até o primeiro evento clínico relacionado ao HIV não diferiu entre os grupos.

“Hoje, não há planos de mais ensaios para essa vacina, apesar de que uma vacina **rgp 120** relacionada, AIDSVAX B/E, está sendo testada na Tailândia como parte de uma abordagem ‘primário mais reforço’. A AIDSVAX B/E é muito semelhante à AIDSVAX B/B testada no ensaio dos Estados Unidos, mas inclui um **rgp 120** relacionado com o subtipo E, que é a variedade de HIV-1 mais comum em circulação na Tailândia”, explicou Gurwith.

O ensaio “primário mais reforço” é patrocinado pelo exército dos Estados Unidos e apoiado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA. Está sendo testada a eficácia de uma

primeira intervenção com uma vacina que usa o vetor canarypox, chamada ALVAC, seguida de um reforço com a AIDSVAX B/E. O estudo está em fase de recrutamento. ■

PESQUISANDO UMA VACINA

02/12/2005 - *Diário do Grande ABC*

A Secretaria de Estado da Saúde, por intermédio do CRT/Aids (Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS), está ‘recrutando’ voluntários para teste de vacina contra o vírus HIV, causador da Aids. Os testes do imunizante, que devem começar em dezembro e janeiro, tem como objetivo avaliar principalmente a segurança do novo produto candidato a vacina anti-HIV. Uma primeira etapa dessa pesquisa já foi desenvolvida em voluntários dos Estados Unidos - nenhum efeito adverso relevante foi constatado.

Para ser voluntário no estudo é preciso preencher alguns requisitos: ter entre 18 e 25 anos, ser saudável e não ser portador do vírus HIV. Os interessados podem telefonar para (11) 5082-3954 ou procurar o CRT/Aids, localizado na rua Santa Cruz, 81, Vila Mariana, ao lado da Estação Santa Cruz do metrô. Também pode-se enviar e-mail para hvtvilamariana@cr.saude.sp.gov.br.

Desde 2001 o CRT/Aids integra a Rede Internacional de Pesquisas de Vacinas Anti-HIV (HVTN), da qual participam 12 países. O Brasil conta com duas unidades de pesquisa da HVTN, o CRT/Aids e o Projeto Praça Onze, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. ‘Não há possibilidade de pegar Aids ou o vírus HIV com este teste.’ É 100% garantido”, afirma Gabriela Calazans, que coordena o estudo. A epidemia da Aids continua crescendo em todo o mundo. De acordo com o último boletim epidemiológico Mundial de 2005 do UNAIDS, Programa Conjunto das Nações Unidas e da OMS (Organização Mundial da Saúde), o número de pessoas vivendo com HIV no planeta atingiu seu maior nível, com cerca de 40,3 milhões de pessoas - eram aproximadamente 37,5 milhões em 2003. Os jovens são fortemente atingidos pela epidemia da Aids. ■

VACINA TERAPÊUTICA FRANCESA MOSTRA RESULTADOS PROMISSORES

(Condensado de um artigo publicado na revista AIDS Vol. 19 (11),
22 de julho de 2005, pg. 279-286)

Duas vacinas terapêuticas administradas junto com a terapia antirretroviral ativa (TAR) alongaram significativamente o tempo de suspensão de tratamento em pacientes cronicamente infectados. Os pesquisadores franceses apresentaram esse estudo de 100 semanas do Ensaio 093 da ANRS (Agência Nacional de Pesquisa em AIDS da França). As vacinas terapêuticas visam reforçar a resposta imunitária do corpo contra o HIV. O tratamento intermitente estruturado (SIT) consiste na descontinuação temporária e cuidadosamente planejada da TAR. Ela pode dar aos pacientes um intervalo no uso de medicações tóxicas e caras. O ensaio da ANRS está desenhado para observar se a suplementação da TAR com vacinas em teste e Interleucina-2 auxilia a manter a supressão do vírus em sangue por períodos mais longos, quando pessoas com infecção crônica pelo HIV suspendem a TAR.

A primeira etapa do estudo mostrou que a imunização terapêutica estimulou as respostas específicas para o HIV e prolongou a supressão viral entre os 70 participantes do estudo. Durante as primeiras 40 semanas do ensaio, todos os participantes receberam TAR ou TAR mais uma injeção das vacinas ALVAC-HIV e Lipo-6T mensalmente por quatro meses, seguidas de ciclos de interleucina-2 de três semanas, nas semanas 16, 24 e 32. Na semana 40, a TAR foi interrompida e não retomada, se a carga viral permanecesse baixa. Depois de 12 semanas, oito dos 33 (25%) indivíduos imunizados permaneciam sem medicação anti-retroviral, comparados com dois de 37 (5%) entre os participantes não vacinados.

A tendência continuou durante a segunda etapa, que acompanhou os pacientes por mais 48 semanas. Na semana 100 do ensaio, 38% dos indivíduos vacinados e 19% dos não vacinados permaneceram sem TAR. A mediana de tempo sem tratamento foi de 177 dias e 89 dias respectivamente. Em média, os indivíduos imunizados permaneceram fora de TAR 42,8% do tempo, comparados com os não imunizados. Os pacientes vacinados também tiveram cargas virais significativamente inferiores na quarta semana depois da primeira, segunda e terceira interrupções. Além disso, cinco indivíduos não imunizados desenvolveram uma doença definidora de AIDS. Por outro lado, nenhum dos pacientes vacinados desenvolveu uma doença definidora de AIDS durante a interrupção do tratamento. “Os pacientes que receberam a vacina diminuíram em aproximadamente 45% o tempo em TAR”, afirmou o diretor do ensaio, Yves Levy. Ele advertiu que os resultados ainda estão “no domínio da pesquisa” e indicou que um ensaio clínico maior será necessário para demonstrar por completo se a vacina terapêutica reduz a quantidade de medicações anti-retrovirais e seu efeitos potenciais indesejáveis.

Conferência discute perspectivas de vacinas terapêuticas

Aproximadamente 150 pesquisadores dos Estados Unidos, da Europa e da Tailândia discutiram sobre novas oportunidades e desafios para o desenvolvimento de uma vacina terapêutica para o HIV na Conferência da Universidade de Emory, que teve lugar em Atlanta (EUA) em maio deste ano. Al-

guns pesquisadores dizem que uma vacina terapêutica efetiva, que vise prevenir a progressão do HIV nas pessoas já infectadas no lugar de prevenir a transmissão do vírus, pode vir a ser produzida antes de uma vacina preventiva, já que as pessoas com HIV podem aceitar um risco maior de efeitos adversos do que as pessoas soronegativas.

Uma vacina terapêutica também poderia ter que ser somente “parcialmente efetiva” para permitir que os pacientes com HIV parem de tomar medicamentos anti-retrovirais, os quais muitas pessoas de países em desenvolvimento não podem comprar. “Poderia ter um grande impacto na epidemia”, diz Rama Rao Amara, pesquisador da Universidade Emory que trabalha em vacinas terapêuticas. E acrescentou: “É possível que a pessoa tenha que tomar apenas três injeções e só.”

Perspectivas atuais de vacinas terapêuticas

Algumas vacinas terapêuticas estão começando a se mostrar promissoras. Além da vacina terapêutica experimental utilizada num ensaio em Recife, no Brasil (ver *Boletim de Vacinas Número 13*), alguns pequenos estudos de outros grupos franceses e dos Estados Unidos também reduziram a carga viral nos voluntários.

Um dos pesquisadores do estudo de Recife, Dr. Andrieu, estimou que o custo de um ano de tratamento estaria entre US\$ 4 mil e US\$ 8 mil dólares por pessoa (*Kaiser Daily HIV/AIDS Report*, 30 de novembro de 2004). Andrieu e colaboradores realizaram uma apresentação na Conferência de Emory.

Seth Berkley, presidente da IAVI (Iniciativa Internacional para uma Vacina contra a AIDS), disse que al-

guns cientistas identificaram cinco “raros” pacientes com HIV que desenvolveram naturalmente anticor-

pos poderosos contra várias cepas diferentes do vírus. Os pesquisadores estão tentando entender como

os organismos dos pacientes geraram essa resposta para poder duplicá-la numa vacina. ■

O ESTUDO VACCITER

(Condensado do artigo publicado na revista *Vaccine* 2005 Jul 29;23(34):4292-301)

O Estudo Vacciter (ANRS 094) de uso terapêutico de uma vacina, foi realizado na França. Ele consistiu de um único braço aberto. Avaliou se a administração de uma vacina recombinante com o vetor canarypox (vCP1433) em pacientes em terapia antiviral ativa (TAR) muito tratados e cronicamente infectados pelo HIV era segura, imunogênica e associada com a prolongação da suspensão do tratamento. Quaren-

ta e oito pacientes receberam quatro doses mensais de vCP1433 por injeção e suspenderam a TAR. A imunização foi segura. As respostas linfoproliferativas específicas para a proteína p24 do HIV (LPR) aumentaram significativamente em todo o grupo depois de duas injeções, mas decresceram depois.

Foram estimuladas células CD8 específicas para o gene **gag** do HIV em 55% dos pacientes testados.

Em conjunto, 11% dos pacientes com pelo menos uma LPR específica para o HIV durante a imunização permaneceram fora de terapia depois de 44 semanas de interrupção do tratamento. A detecção dessas LPRs no momento da interrupção do tratamento esteve significativamente associada com a probabilidade de permanecer fora de terapia. Esses resultados fornecem uma base para a exploração futura em ensaios randomizados. ■

VACINA ISRAELENSE CONTRA A AIDS

Uma vacina experimental, desenvolvida pela Hadassah University Medical Center, em Jerusalém, mostrou ser promissora em proteger o sistema imunológico dos doentes de AIDS enfraquecido pelas infecções. Atualmente em testes clínicos, a vacina foi desenvolvida por Rivka Abouafia-Lapid e equipe, em Hadassah, junto com cientistas do Centro Médico Kaplan e do Instituto de Ciência Weizmann, em Rehovot. A vacina, administrada a 13 pacientes, em 33 injeções, até agora mostrou ser não tóxica aos pacientes e dobrou a quantidade de células CD4, as quais são destruídas pelo vírus. A pesquisa já foi publicada no *Journal of Clinical Virology and Vaccine* (*Jornal de Vacina e Virologia Clínica*), embora a vacina continue em fase experimental e deva ser testada com um número maior de pacientes.

Abouafia-Lapid disse que o objetivo da equipe de pesquisa é fornecer tratamento suplementar ao co-

quetel de AIDS, tomado diariamente para frear o processo destrutivo auto-imune. Os pesquisadores continuam a trabalhar na vacina graças aos subsídios do Hadassit, Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade Hadassah e de outras fontes. Mais pacientes devem ser vacinados em Beersheva, Tel Aviv e França.

A idéia de fortalecer o sistema imunológico com uma vacina foi levantada há uma década pelo professor Henri Atlan, do Departamento de Medicina Biofísica Nuclear da Universidade de Hadassah. O HIV causa danos não só por penetrar as células CD4, mas também por fazer o próprio sistema protetor imunológico destruir

essas células benéficas em um processo auto-imune. Devido ao fato de muitos pacientes de AIDS terem um sistema imunológico enfraquecido mesmo depois de vírus ter sido dizimado pelo coquetel, Atlan e equipe sugeriram que era a destruição auto-imune das células CD4 que estava enfraquecendo o organismo.

Desde 1998, a vacina vem sendo testada em 13 pacientes, incluindo oito pacientes com o tipo B de HIV (brancos) e cinco com o tipo C (negros). Nove desses pacientes que recebem as injeções mostraram um aumento de células CD4 de 300 para 600. Os outros cinco ainda não completaram a série total de aplicações. ■

Erramos

O artigo “Vacina Terapêutica é Testada em Pernambuco” do *Boletim de Vacinas Número 13* saiu como de autoria de Jorge

Beloqui. Na verdade, a autoria é de Cristiano T. Silva. A entrevista com o Prof. Arraes é que é de autoria de Jorge Beloqui.

Adjuvante: substância incluída numa formulação de vacina para melhorar ou modificar suas propriedades imuno-estimulantes.

Anticorpo (também chamado **imunoglobulina**): proteína produzida pelo organismo contra infecções no sangue ou nos fluidos do corpo. O objetivo é reconhecer, neutralizar, e ajudar a destruir microorganismos patogênicos (por exemplo, bactérias, vírus) ou toxinas. Os anticorpos são produzidos e secretados pelos linfócitos B como resposta ao estímulo por antígenos. Em geral, cada anticorpo se liga a um antígeno específico que estimulou sua produção e isso provoca sua eliminação ou prepara os antígenos para a ingestão e eliminação por células.

Anticorpo de ligação: um anticorpo que se liga a uma parte do microorganismo patógeno, como o HIV. Os anticorpos de ligação podem ou não levar à eliminação do patógeno.

Anticorpo facilitador: um tipo de anticorpo que pode aumentar a habilidade de um patógeno de infectar células e produzir doença. Ainda não se sabe se os anticorpos facilitadores têm qualquer efeito no curso da infecção pelo HIV. Os anticorpos facilitadores podem ser pensados como o oposto dos anticorpos neutralizantes.

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

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

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

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

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

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

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

contraste com os linfócitos B cujo alvo são geralmente os vírus livres flutuantes no sangue. As CTLs carregam o marcador de superfície CD8+ e pensa-se que representam um papel importante na imunidade para o HIV, mas isso ainda não está provado.

Desafio: em experimentos com vacinas, a exposição proposital ao agente infeccioso de um animal imunizado contra o agente. Os experimentos de desafio nunca deveriam ser realizados na pesquisa em seres humanos. Na pesquisa para vacinas anti-HIV, eles nunca foram realizados em seres humanos.

env: um gene do HIV que codifica a gp160, molécula precursora que se divide nas proteínas do envelope gp120 e gp41. (Ver **glicoproteína**)

Envelope, envoltório: superfície externa de um vírus. Nem todos os vírus têm um envelope.

Enzima: proteína que acelera a taxa de uma reação química específica recuperando-se inalterada no fim da reação. As enzimas geralmente são nomeadas somando o sufixo “ase” ao nome da substância sobre a qual a enzima age (por exemplo, protease é uma enzima que age em proteínas).

Epitopo: um local específico de um antígeno onde os anticorpos se ligam. Sua presença estimula as respostas imunitárias específicas, como a produção de anticorpos ou a ativação de células imunitárias.

Evento adverso: num ensaio clínico é um efeito indesejado detectado em algum participante. O termo se aplica tanto se o efeito pode quanto não se pode ser atribuído ao estudo.

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

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

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

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

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

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

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

Heteróloga (cepa): (o oposto de homóloga) diferente em aparência, estrutura e usualmente em função. Para o caso de vacinas para o HIV, refere-se a uma cepa de vírus diferente daquela utilizada para produzir a vacina. Por exemplo, pode ser realizado um exame para ver se os anticorpos de uma vacina produzida a partir de uma cepa MN neutralizam uma cepa heteróloga (por exemplo, a cepa LAI).

HLA: é a designação genética para o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) humano. Tem um papel importante na imunidade celular. Mediante esse mecanismo, o organismo reconhece e elimina os corpos estranhos a ele. A função das moléculas MHC é exibir na superfície celular fragmentos derivados do patógeno situado no interior da célula. Assim, esses são reconhecidos pelos linfócitos T apropriados, o que quase sempre leva à eliminação do microorganismo.

Homóloga (cepa): (o oposto de heteróloga) similar em aparência, estrutura e usualmente em função. Para o caso de vacinas para o HIV, refere-se à cepa de vírus a partir da qual é produzida a vacina. Por exemplo, pode ser realizado um exame para ver se os anticorpos de uma vacina produzida a partir de uma cepa MN neutralizam a cepa homóloga (nesse caso, a cepa MN).

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

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

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

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

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

Imunidade mediada por células (também chamada **imunidade celular**): a parte do sistema imunitário cujo alvo são as células do hospedeiro que estão infectadas por microorganismos como vírus, fungos ou algumas bactérias. É coordenada pelas células T auxiliares e pelas CTLs.

Imunização: o processo de induzir imunidade. Pode ser realizado administrando um antígeno (vacina) para permitir ao sistema imunitário prevenir a infecção ou doença quando ele entrar em contato com o agente infeccioso. Nesse caso, chama-se ativa. Pode ser realizado administrando diretamente anticorpos (soro) para combater a infecção. Nesse caso, chama-se passiva.

Imunógeno: substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

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

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

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

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

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

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

LAI: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

MHC (complexo de histocompatibilidade principal): agrupamento de genes que controla certos aspectos da resposta imunitária. A função das moléculas MHC é a de exibir na superfície celular fragmentos derivados do patógeno no interior da célula. Assim, estes são reconhecidos pelos linfócitos T apropriados, o que quase sempre leva à eliminação do microorganismo. Mediante este mecanismo, o organismo elimina os corpos estranhos a ele.

MN: uma cepa de HIV-1 que pertence ao subtipo B, prevalente na América do Norte e na Europa. A MN foi extensamente usada no desenvolvimento de vacinas.

Nef: um gene presente no SIV e no HIV que não é necessário para a replicação viral, mas serve para sua regulação. Vacinas feitas de SIV vivo mas sem nef (nef deletadas) foram estudadas em macacos.

Peptídeo: uma molécula composta de dois ou mais aminoácidos unidos. As proteínas são compostas por peptídeos.

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

Primária mais reforço: combinação de vacinas administradas em seqüência temporal. Uma combinação de primária e reforço pode induzir tipos diferentes de respostas imunitárias e/ou aumentar as respostas além daquelas observadas com um único tipo de vacina.

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

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

Reforço: vacina ou vacinas aplicada 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 fornecer imunidade.

Retrovírus: nome comum ao HIV e outros vírus cujo material genético é carregado na forma de RNA no lugar de DNA. Esses vírus também contêm a enzima transcriptase reversa que transcreve RNA em DNA. Esse processo é o oposto do que normalmente acontece em animais e plantas onde o DNA é transformado em RNA, de onde o “retro” do prefixo.

SF: nome de uma cepa do vírus HIV.

SHIV: um vírus “híbrido” criado por engenharia genética com um envelope de HIV e cerne de SIV. O SHIV é amplamente usado para testar vacinas em macacos.

Significação estatística: a probabilidade de que uma diferença observada (por exemplo, entre dois braços de um ensaio de vacinas) seja devida à intervenção (vacina, medicação, aconselhamento etc) em lugar de ser devida ao acaso. Essa probabilidade é determinada usando testes estatísticos para avaliar os dados coletados.

SIV (vírus da imunodeficiência dos símios): um vírus semelhante ao HIV que infecta macacos e causa uma doença semelhante à AIDS em algumas espécies.

Soroconversão: desenvolvimento de anticorpos para um antígeno particular. Quando as pessoas desenvolvem anticorpos para o HIV ou para uma vacina experimental para HIV, eles “soroconvertem” de negativos para anticorpos a positivos para anticorpos. A soroconversão induzida por vacina não é uma infecção.

Subtipo (também chamado **clade**): grupo de cepas de HIV relacionadas e classificadas por seu grau de semelhança genética. Há três grupos principais (ou tipos) identificados até agora: M, O e N. O grupo M consiste de pelo menos dez subtipos, de A até J.

Vaccinia: um vírus da varíola bovina, antigamente usado em vacinas de varíola humana e agora como vetor em algumas vacinas para o HIV em experimentação.

Vacina de subunidade: vacina que consiste de só uma proteína do vírus ou de outro patógeno. As vacinas de sub-unidade para o HIV produzidas por engenharia genética são chamadas de vacinas de sub-unidade recombinante.

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

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

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

Vetor: bactéria ou vírus que não causa doença em humanos e é usado em vacinas criadas para transportar genes que codificam antígeno para dentro do corpo e desse modo induzir uma resposta imunitária. Entre os exemplos, está a vaccinia e o vírus da varíola dos canários ou canarypox.

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

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

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

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

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

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

Coordenador do projeto

Cláudio T. S. Pereira

Editor

Jorge A. Beloqui

Jornalista

Jacinto Corrêa

Copydesk

Andréa Blois

Colaborador

Rubens Oliveira Duda

Conselho Editorial

Roberto Chateaubriand, Sandra Perin e Alexandre do Valle, Liandro Lindner, Otávio Valente, Rubens Raffo, Wladimir Reis e Cristiano T. Silva

Diretoria do GIV

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

Tesoureiro suplente: Silvana C. de Menezes

Secretário: Jorge Beloqui Secretária suplente: João Carlos Pires Casanova

Arte

Carlos José Takachi

Impressão e acabamento

AGIL Gráfica

Tiragem

8.000 exemplares

Financiamento

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

Apoio

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

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

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

GIV- Grupo de Incentivo à Vida

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

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

e-mail: giv@giv.org.br

Home page: www.giv.org.br

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

Phone-fax number: (5511) 5084-0255

Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145

(04017-000) São Paulo – SP

Brasil

www.giv.org.br

