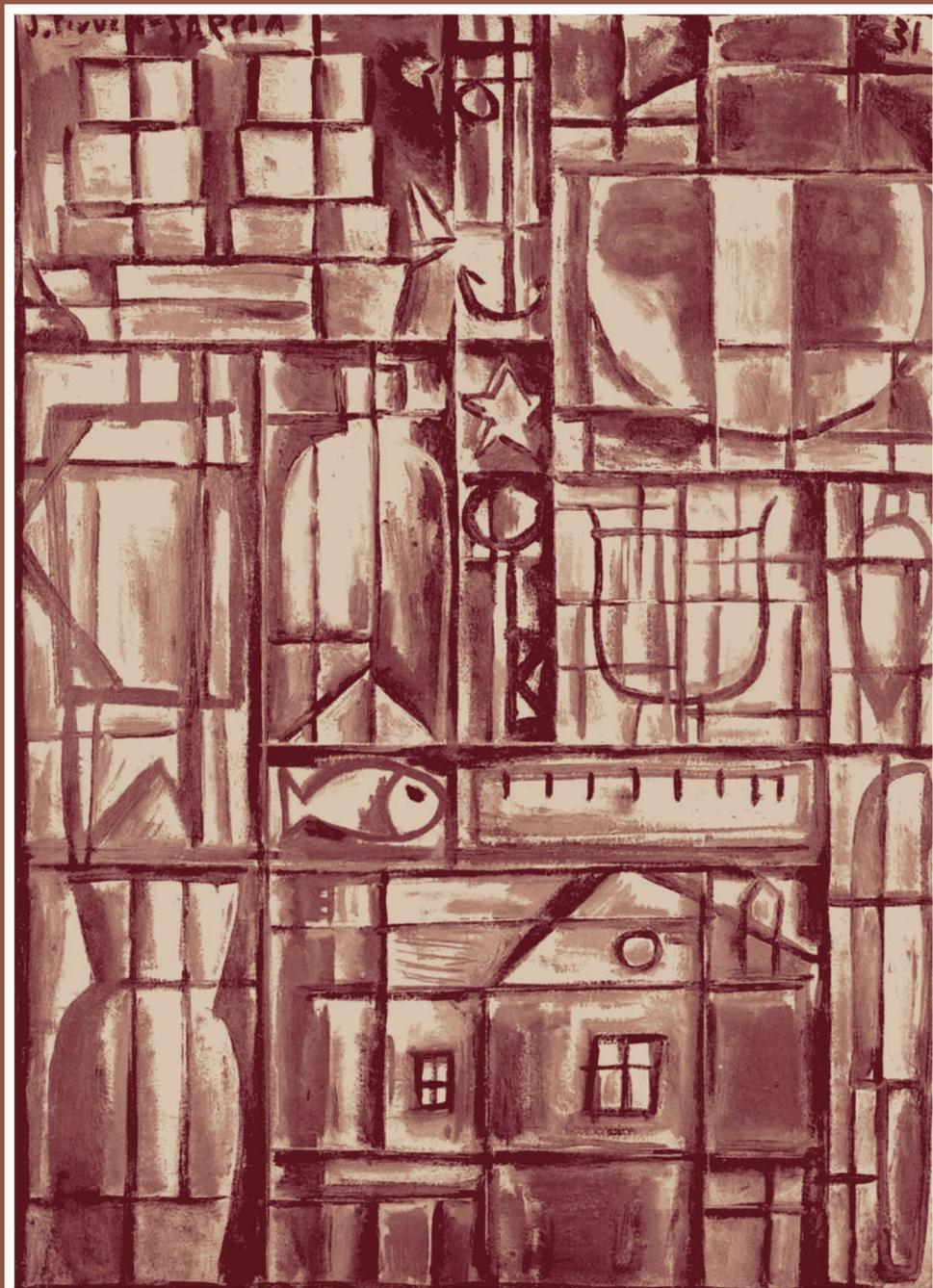


**BOLETIM**

# VACINAS

**ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 5**

**PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - JUNHO DE 2000**



## Índice

---

Estágio das pesquisas	4
Desafios e perspectivas	5
A pesquisa está avançando	7
Vacinas para HIV-positivos	8
Notícias breves	9
Diretrizes éticas	16
História das vacinas	20
Fiocruz faz cem anos	22
Instituto Butantan	23
Plano Nacional de Vacinas	24
Entrevista	25
Imunologia	28
Genes e proteínas	30

---

# EM BUSCA DE UMA VACINA EFICAZ

**E**ste novo número do *Boletim de Vacinas Anti-HIV/Aids* é particularmente ambicioso. Ao mesmo tempo em que são registrados avanços consideráveis nas pesquisas, ganhando forças os argumentos animadores favoráveis às vacinas, deparamo-nos com inúmeros desafios.

O Brasil tem um Novo Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV. As conferências científicas trazem novas perspectivas. A estrutura do vírus HIV é cada vez mais conhecida. Diferentes conceitos promissores são incorporados nas investigações. Os países ricos anunciam investimentos importantes nas pesquisas. O EUA apontam o ano de 2007 como o horizonte limite para a descoberta de uma vacina.

Mas, concretamente, o número de vacinas em teste, seja para prevenir ou tratar a Aids, ainda é pequeno. E apenas uma vacina (preventiva) está sendo testada em larga escala em seres humanos no mundo, sendo pessimista a avaliação prévia quanto à sua possível eficácia. Assim, teremos ainda que esperar alguns anos até que uma vacina demonstre efeito contra o HIV. Depois, mais algum tempo até que ela chegue ao mercado.

Diante deste cenário, sem respostas definitivas em curtíssimo prazo, a presente publicação enfrenta um outro desafio. Constitui um grande esforço para o leitor comum – e até para os edito-

res, que também são leigos – acompanhar o estágio atual de conhecimentos sobre pesquisas de vacinas.

Mas é nesta dificuldade que reside uma solução estratégica. O discurso leigo torna-se legítimo e transformador justamente no momento em que se apropria de informações e saberes antes restritos a ambientes técnicos e científicos. Criamos, desta forma, condições de fundamentar as nossas reivindicações, reforçar o ativismo e apressar o surgimento de uma vacina.

Façamos um paralelo com os medicamentos hoje disponíveis para tratar a Aids. Foi preciso entender o que era CD4, carga viral, protease, transcriptase reversa, análogo de nucleosídeo e tantos outros “enigmas” para fundamentar nossas ações de ativismo, nosso diálogo com a indústria, cientistas e governos, o que tanto tem se traduzido em conquistas.

A exemplo dos tratamentos, o Brasil desponta no cenário mundial pelo seu envolvimento na questão de vacinas. Não somente

pelo engajamento comunitário, pela produção e difusão de informações cientificamente fundamentadas, pelas pesquisas, mas também devido aos compromissos governamentais, esboçados no Plano Nacional de Vacinas do Ministério da Saúde, recém divulgado. Mas tem sido no campo da ética que temos dado as mais significativas contribuições.

Nesta edição o leitor poderá conferir não só a participação do Brasil, mas os avanços das pesquisas de vacinas no mundo, os obstáculos e perspectivas, através de análises de especialistas, artigos, notícias e cobertura dos últimos encontros científicos.

Trazemos ainda matéria especial sobre os aspectos éticos dos estudos com seres humanos, ameaçados por possíveis mudanças em diretrizes internacionais; mais um capítulo da história das vacinas contra outras doenças, além de uma entrevista que aborda ativismo e esperança.

Que todos tenham uma excelente leitura.



Os cientistas enfrentam diversos desafios ao planejar e desenvolver efetivas e seguras vacinas contra a Aids, ao mesmo tempo em que o progresso recente alcançado pelas pesquisas neste campo abre novos caminhos, trazendo esperanças quanto ao controle da epidemia. Conheça alguns destes desafios e argumentos animadores em defesa das vacinas.

## ESTÁGIO DAS PESQUISAS

Levando-se em consideração o tempo em que existe a pandemia da Aids, pode-se garantir que é insuficiente o número de vacinas em fase de pesquisa, seja para prevenir ou tratar a doença. Isto porque, depois de mais de 15 anos de estudos, apenas uma vacina está entrando em Fase III, que é o teste de eficácia em larga escala em seres humanos. E só um outro tipo de vacina acabou de passar para ensaios em Fase II. Igualmente séria é a falta de candidatas aos ensaios em fase I, período necessário para a produção de qualquer medicamento.

A maioria dos estudos para o desenvolvimento de vacinas utilizam partes específicas do vírus para ativar as defesas imunológicas do organismo. Uma vez que o sistema imunológico tem aprendido a reconhecer tais componentes do HIV, o que se espera é que seja possível “armar” uma defesa vigorosa quando o vírus real estiver em cena. A seguir, trazemos um sumário sobre diferentes conceitos incorporados nas atuais investigações sobre vacinas contra a Aids:

### **Vacinas recombinantes subunitárias**

É introduzida no organismo uma porção (subunidade) inofensiva de uma proteína do HIV.

Esta é a base da Aidsvax, a primeira vacina cuja eficácia está sendo testada em humanos e produzida a partir da porção externa do HIV (envelope) da proteína chamada gp120. Trata-se de um princípio semelhante ao utilizado na vacina contra a hepatite B.

### **Vacinas de partículas virais**

A utilização assemelha-se àquela da vacina de subunidades. Mas apresenta partículas de diferentes tamanhos. Vacinas geradas pelo conceito de vírus como partícula são substâncias complexas, formadas por diversas proteínas modificadas do vírus, para “imitar” partículas do HIV. Em contraste, peptídeos sintéticos são pequenas porções de proteínas de HIV, escolhidas especificamente para focalizar as respostas imunológicas nas regiões mais importantes das produções virais. Ambas as estratégias prometem estimular respostas imunológicas e oferecer vantagens adicionais, no sentido de fornecer muitos alvos para o sistema imunológico reconhecer o HIV.

### **Vacinas com o vírus atenuado**

Vêm sendo usadas globalmente contra muitas doenças virais como pólio (vacina Sabin) e sarampo. A técnica consiste em enfraquecer o vírus vivo, impe-

dindo-o de causar as doenças, mas mantendo a sua capacidade de infectar células e replicá-las dentro do organismo. Depois de responder ao vírus enfraquecido, o sistema imunológico é potencialmente preparado para proteger contra futuras infecções das diversas linhagens patogênicas. Vacinas com o vírus atenuado SIV vêm conferindo a mais consistente e efetiva proteção em macacos contra este vírus. Mas, neste caso, existe a possibilidade de a vacina se tornar patogênica, ou seja, causar Aids. A insegurança dessa abordagem é o principal problema.

### **Vacinas de vetores recombinantes vivos**

São criadas através de engenharia genética. Teoricamente, proporcionam vantagens sobre as vacinas de vírus atenuados, principalmente com relação à segurança. A vacina baseada em vetores usando canarypox, inofensivo para humanos, deve ser provavelmente a próxima vacina contra o HIV testada em seres humanos em fase III. Diversas outras vacinas baseadas em vetores estão atualmente em desenvolvimento, incluindo vetores virais contra o vírus da encefalite equina venezuelana (VEE) e vírus adeno-associado, como também vetores bacterianos, por exemplo salmonela e shigella (que causam diarreia).

### Vacinas DNA

Também conhecidas como “DNA nu” ou “ácido nucleico”, estas vacinas usam os verdadeiros genes do HIV. Uma vez introduzido na pele ou no músculo, o material genético alia-se às células do organismo, que passam a produzir proteínas de HIV. O sistema imunológico pode, então, “montar” respostas contra as pro-

teínas do vírus. Vários produtos experimentais utilizando esta nova tecnologia contra outras doenças têm demonstrado sucesso em proteção, como algumas vacinas experimentais para a prevenção de SIV em macacos. No início de 2000, a Merck pretendia iniciar o primeiro ensaio de vacinas de DNA contra o vírus da Aids.

### Combinação de vacinas

Aliam várias substâncias já mencionadas. Neste caso, os cientistas baseiam-se na premissa de que a proteção contra o HIV requer amplo espectro de respostas imunológicas. Uma vacina deste tipo em fase II, combina a substância canarypox (da vacina de vetores) e a gp 120, proteína retirada da superfície externa do HIV.

## DESAFIOS E PERSPECTIVAS

### DESAFIOS

É necessário um entendimento mais claro sobre quais respostas imunitárias são necessárias para conferir proteção contra o HIV em seres humanos. O fato de ninguém ainda ter se curado da Aids torna complicada a tarefa dos cientistas de identificar os mecanismos de ação do vírus – e as substâncias capazes de eliminá-lo – e determinar os indicadores de proteção contra a infecção. Dentre as dificuldades está o fato de não existir um modelo animal ideal para a realização de testes para futuras candidatas a vacina.

### PERSPECTIVAS

Recentes estudos realizados com trabalhadores africanos que se expuseram ao HIV e resistiram à infecção geraram importantes idéias sobre os mecanismos que o organismo utiliza para manter a imuni-

dade. E mais: diversas substâncias – incluindo a vacina mais efetiva para a prevenção da “tosse comprida” durante a infância – vêm sendo desenvolvidas sem o conhecimento preciso ou correlatos para imunidade. Outras, contra o sarampo, caxumba e rubéola, por exemplo, alcançaram sucesso, apesar dos modelos animais serem ainda indisponíveis ou estarem longe do ideal. Ensaio de vacinas contra o SIV (*vírus da imunodeficiência símia*) em macacos estão trazendo aos estudiosos informações preciosas a respeito dos mecanismos imunológicos do corpo.

### DESAFIOS

O HIV possui múltiplos caminhos e formas de transmissão. É transmitido sexualmente, por via intravenosa ou da mãe para

o feto, e pode infectar ainda que não seja identificado no organismo. Por exemplo, um homem cujo sangue contém carga viral indetectável pode carregar células infectadas no sêmen e transmitir a infecção. Também está entre os complicadores a constatação de que uma vacina efetiva requer estimulação de todos os maiores mecanismos humanos de respostas imunitárias, incluindo humoral (respostas de anticorpos); celular (células citotóxicas e células T auxiliares) e local (respostas imunológicas nas mucosas).

### PERSPECTIVAS

Existem hoje instrumentos para planejar vacinas que estimulem um amplo espectro de

respostas imunitárias, compreendendo a imunidade humoral, celular e nas mucosas. Em macacos, a vacinação contra o vírus da imunodeficiência símia vem demonstrando certa eficácia contra células infectadas e infecção sistêmica. O efeito protetor se mantém ainda que a infecção aconteça meses depois da administração da vacina. Outro argumento: cientistas conseguem resultados positivos através da vacinação contra a hepatite B que, tal qual o HIV, é transmitido por múltiplos caminhos.

#### DESAFIOS

O HIV possui vários subtipos pelo mundo. E mesmo os subtipos individuais sofrem mutação rapidamente.

#### PERSPECTIVAS

Já são produzidas vacinas capazes de imunizar contra outros agentes patogênicos em que variações ex-

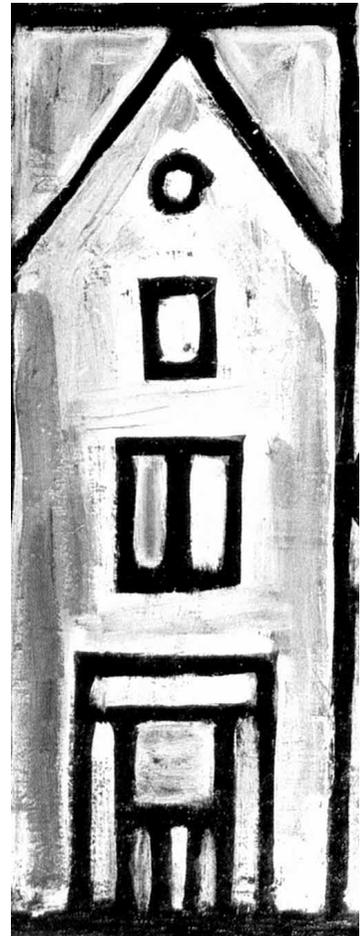
tensivas ocorrem, como *pneumococcus*, *influenza* e pólio. Reações cruzadas de anticorpos e respostas celulares imunitárias para o HIV também vêm sendo identificadas, gerando, assim, candidatas à vacinas anti-Aids.

#### DESAFIOS

O HIV se incorpora ao próprio material genético, dentro do qual são “guardadas” as chaves reguladoras do sistema imunitário, e rapidamente estabelece reservatórios de vírus, que podem manter-se por anos.

#### PERSPECTIVAS

Pesquisadores já encontraram vacinas contra outros agentes de ação lenta, como o vírus da leucemia felina e da anemia equina infecciosa. Vírus como o do sarampo, também causador de imunossupressão, é controlado por vacinas durante anos após infecção.



Fonte: IAVI (Iniciativa Internacional por uma Vacina contra a Aids). Home page: [www.iavi.org](http://www.iavi.org)

Edição e adaptação a partir de texto de James I. Mullins, relato da 7ª Conferência de Retrovirus e Infecções Oportunistas, em São Francisco, EUA, fevereiro de 2000. Publicado originalmente pela revista *Medscape*.

# A PESQUISA ESTÁ AVANÇANDO

A pesquisa de vacinas contra a Aids tem vivido retrocessos e avanços. Há quinze anos predominava um otimismo ignorante. Acreditava-se que uma vacina completamente segura e eficaz estava ao alcance das mãos, graças às tecnologias novas de DNA.

Porém, logo a extensão da variedade de antígenos produzidos pelo HIV começou a ser considerada e temida. A facilidade com que o HIV cultivado em laboratório foi inativado através de anticorpos não foi reproduzida nas pessoas infectadas. A promessa de proteínas recombinantes também não se materializou. A balança pesou para o outro lado, e teve início profunda depressão. Essa fase foi aliviada quando uma vacina do tipo Salk (com partículas de vírus inativado) foi testada em macacos, há dez anos. Em meados dos anos 80 a probabilidade de se obter uma vacina foi ridicularizada. Isso por causa do potencial de infecção residual nos preparados de vacina e a suposição de que os antígenos recombinantes eram tão bons quanto os antígenos do vírus para suscitar respostas protetoras do sistema imunitário.

Porém, quando foram imunizados macacos com SIV (o similar do HIV em macacos) inativado e depois desafiados com o vírus homólogo, eles foram completamente protegidos. Mas, infelizmente, havia uma falha nestas

experiências que levou mais de um ano para ser resolvida.

Nem tudo estava perdido, porque estes achados iniciaram uma linha de pesquisa interessante (embora sem êxitos até o momento) na qual foram explorados antígenos celulares como imunógenos de vacinas potenciais.

Em seguida, veio outro balanço positivo: a possibilidade de usar vírus vivo atenuado (tipo Sabin, a vacina contra a pólio) como vacina. Só no último ano os planos para testar tais vacinas em humanos foram abandonados, quando foi percebido que os vírus atenuados, embora pudessem proteger contra o estabelecimento subsequente de vírus de desafio mais virulento, também eram patogênicos, ou seja, tinha possibilidade, mesmo que pequena, de causar a Aids.

Durante os últimos anos, a ciência testemunhou uma série de sucessos secundários e fracassos em experiências com modelos animais. Mas os sucessos eram muito frágeis. Assim, nós começamos a considerar a atenuação

da doença e a redução da frequência da transmissão como resultados de vacinas realistas e desejáveis. Finalmente, começaram em humanos pesquisas de fase III sem um raciocínio baseado em dados, mas na convicção de que eram necessários dados de ensaios clínicos. Quer dizer, nunca saberíamos se a vacina funciona, a não ser que um ensaio de eficácia fosse realizado.

Nós temos agora ensaios de vacinas em curso. Mas ninguém realmente acredita que funcionarão. Não temos nenhuma estratégia claramente vencedora em curso. Apesar destes fatos, devemos ser mais otimistas do que em qualquer outro momento no passado recente.

Mais de 40 vacinas candidatas foram avaliadas em mais de 3000 sujeitos. Também nós estamos aprendendo finalmente como criar e inserir antígenos para induzir respostas imunitárias potentes. Nós não sabemos o quanto as recentes abordagens serão efetivas para suscitar a imunidade protetora, mas a ciência tem registrado muitos avanços neste sentido.



David Gold é editor do Boletim da IAVI (Iniciativa Internacional por uma Vacina contra a Aids). Edição de texto produzido após a Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas, em São Francisco, EUA, fevereiro de 2000.

# VACINAS PARA HIV-POSITIVOS

É crescente o interesse por testes de vacinas terapêuticas anti-HIV, para indivíduos já infectados, que vem somar-se às pesquisas de drogas cada vez mais potentes.

Os pesquisadores passaram a estudar vacinas candidatas como imunoterapias, a partir da evidência de que respostas imunitárias celulares específicas ao HIV podem ajudar no controle da infecção.

Estudos em animais sugerem que algumas vacinas geram respostas significativas de células CD8, o que é muito importante em vacinas terapêuticas.

“A partir disso, podem surgir argumentos teóricos excelentes que apontem para o funcionamento de vacinas”, disse o imunologista de Oxford, Andrew McMichael durante a Conferência. A equipe de McMichael, com apoio da IAVI, desenvolveu vacinas de DNA do HIV, que podem passar para ensaios de Fase I em voluntários HIV-negativos. Também planeja testá-las como imunoterapias em pessoas infectadas.

A vantagem das pesquisas com vacinas terapêuticas é que os cientistas ficam sabendo rapidamente se elas são eficazes no controle do HIV. Uma alternativa seria administrá-las juntamente com as drogas anti-HIV. Depois, a terapia seria suspensa e os pacientes monitorados quanto ao nível de HIV. Essa hipótese foi estudada em macacos por Genoveffa Franchini,

do Instituto Nacional do Câncer dos EUA, mas ainda não há conclusões.

Outra novidade em vacinas terapêuticas foi apresentada por Marty Markowitz, do Centro de Pesquisa de Aids Aaron Diamond (Adarc). Markowitz mostrou que dois pacientes recentemente infectados que foram tratados com o “coquetel” e uma vacina canarypox (ALVAC vCP1452) pareciam controlar o HIV quando a terapia foi suspensa. “Nenhuma conclusão pode ser feita a partir de dois pacientes”, diz David Ho, chefe do Adarc. Mas a meta em estudos futuros, de acordo com Ho, “é perceber se, usando imunoterapia, podemos afastar as pessoas das drogas”.

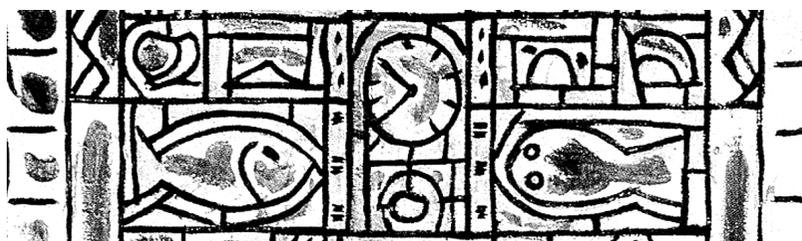
As vacinas terapêuticas para o HIV teriam um mercado lucrativo nos países desenvolvidos. Os fabricantes certamente colocariam altos preços nas vacinas, estimando a economia gerada, uma vez que os pacientes sairiam da terapia anti-HIV, que é cara e prolongada. Além disso, o tratamento a longo prazo com drogas anti-HIV pode causar efeitos adversos sig-

nificativos em alguns pacientes, geralmente ligados a desordens metabólicas. Também os pacientes de países em desenvolvimento podem se beneficiar de um tratamento mais barato, com menor quantidade de drogas, se combinado com uma vacina anti-HIV.

As indústrias claramente “farejam” as oportunidades e algumas já estão realizando análise de custos e de mercado potencial, o que nunca foi feito em relação às vacinas preventivas.

A utilidade das vacinas terapêuticas ainda precisa ser demonstrada. Poucos estudos em humanos tiveram início e nenhum benefício claro foi demonstrado. Os pesquisadores pensam em testar as vacinas preventivas nas pessoas já infectadas, para ver se funcionam.

Essa é uma idéia que o pesquisador Jonas Salk levantou anos atrás. Mas naquele momento não existiam drogas poderosas que reduziam drasticamente a carga viral. Também não havia perspectiva de vacinas que estimulassem uma boa resposta imunitária celular. Hoje, o cenário é bem mais animador.



A seguir, algumas notícias relevantes que tem impacto direto ou indireto nas pesquisas de vacinas. As informações foram apresentadas na Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunista, em fevereiro de 2000 nos EUA. Também usamos como fonte o *IAVI Report*, boletim do IAVI (Iniciativa Internacional por uma Vacina contra a Aids), além de agências de notícias e grande imprensa.

## BANCO MUNDIAL

O Banco Mundial divulgou documento sobre vacinas anti-Aids, após ter consultado os países ricos que integram o G-7, além de Tailândia, África do Sul, Índia e Brasil. A Força Tarefa, criada pelo Banco para vacinas contra a Aids, ressalta no texto que uma vacina é indispensável para o futuro da humanidade e que em muitos países a Aids ameaça o desenvolvimento local. Dentre as recomendações ao Banco, que incentivam o esforço coletivo internacional, destacamos:

1. Permitir que os países em desenvolvimento possam ser melhores parceiros no desenvolvimento de vacinas anti-Aids, através de diálogos e empréstimos financeiros;

2. Expandir a imunização infantil nos países em desenvolvimento, com objetivo de reforçar o mercado e a infraestrutura para as vacinas já existentes;

3. Gerar novos conhecimentos sobre a demanda potencial pública e privada para uma vacina anti-Aids nos países em desenvolvimento e seu uso estratégico em programas de prevenção de Aids;

4. Adotar novos mecanismos para assegurar o financiamento adequado de uma vacina anti-Aids em países em desenvolvimento, que possam servir como uma garantia de um mercado futuro.

## SEGURANÇA NACIONAL

O Governo dos EUA considera a Aids uma ameaça para a segurança nacional, capaz de derrubar governos de outros países, provocar conflitos étnicos e acabar com anos de esforços para consolidar a democracia no exterior, informou recentemente o jornal *Washington Post*. O Conselho de Segurança Nacional norte-americano, que até agora não havia se envolvido na luta contra a pandemia, está realizando uma reavaliação da política do Governo frente à doença, revela o jornal. Um grupo de trabalho da Casa Branca foi encarregado de estudar os meios para fortalecer as medidas internacionais para lutar contra a doença, incluindo o investimento em pesquisa de vacinas contra a Aids. A decisão é preocupante, tendo em vista a recente história da América Latina, marcada por ditaduras e atrocidades realizadas em nome da Segurança Nacional enquanto doutrina.

## REMUNE

O Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos vai iniciar um amplo teste com a vacina experimental Remune contra o vírus HIV, segundo o fabricante

*Immune Response Corp.* informou em um comunicado oficial. A vacina será ministrada junto com o coquetel padrão de drogas contra a Aids.

A Remune é uma das chamadas vacinas terapêuticas que visam estimular o sistema imunológico para destruir as células infectadas pelo HIV. O teste, patrocinado pelos órgãos públicos de saúde americanos, tem por objetivo determinar se ela pode ser usada em combinação com as terapias padrão, reforçando os medicamentos que reduzem os níveis do vírus na corrente sanguínea.

Os testes clínicos serão feitos com 472 pessoas e as primeiras análises serão iniciadas 48 semanas (quase um ano) depois. Haverá um grupo de controle ao qual não será ministrada a vacina.

## VÍRUS DA RAIVA

Cientistas da Universidade Thomas Jefferson, na Filadélfia, desenvolveram uma vacina contra a Aids à base do vírus causador da raiva. A vacina, testada em ratos de laboratório, conseguiu ativar o sistema imunológico das cobaias, fazendo com que elas fabriquem anticorpos para combater o HIV. A pesquisa foi publicada na revista da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos.



Ao usar o vírus da raiva enfraquecido, os pesquisadores afastaram o risco de infecção por vacinas anti-Aids que usam o HIV vivo. Para “enganar” o organismo e fazê-lo fabricar anticorpos contra o vírus da Aids, eles injetaram no vírus da raiva um gene de uma das proteínas integrantes do HIV, a gp-160.

“O vírus da raiva foi o veículo encontrado para que a gp-160 se manifeste e ganhe atenção do sistema imune”, disse Roger Pomerantz, chefe da Divisão de Doenças Infecciosas e diretor do Departamento de Virologia Humana da Universidade Thomas Jefferson.

A equipe de Roger inoculou o vírus modificado por engenharia genética num grupo de ratos, dos quais quase 100% responderam ao ataque. Segundo o infectologista, o sistema imunológico das cobaias foi capaz de reconhecer a proteína adicionada ao vírus da raiva e começou a produzir anticorpos e linfócitos, que destruíram as células infectadas.

Durante os testes, no entanto, os pesquisadores tiveram de injetar nos ratos uma outra proteína do HIV, a gp-120, para reativar as defesas do organismo e conseguir que ele continuasse liberando os anticorpos.

Para o bioquímico Mathias Schnell, que também coordenou o estudo, a vacina é promissora, mas não definitiva, e irá passar por novos testes na Universidade da Califórnia.

## PESSIMISMO

Apesar de as expectativas da opinião pública se centrarem na possibilidade de desenvolvimento de uma vacina contra a Aids, especialistas de todo o mundo confirmaram no 9º Congresso Internacional de Doenças Infecciosas, que ocorreu recentemente em Buenos Aires, que tão cedo ela não estará disponível, embora diversas pesquisas a respeito estejam em andamento.

“Estamos empenhados na busca de uma vacina, mas, do ponto de vista mais otimista, faltam uns quatro ou cinco anos para que elas demonstrem efeito e muitos outros para que cheguem ao mercado”, explicou King Holmes, diretor do Centro de Aids e Doenças Sexualmente Transmissíveis, as DST, da Universidade de Washington. Holmes advertiu sobre o perigo das DST, consideradas “a porta para a entrada do vírus”, e a importância de um diagnóstico rápido e de um tratamento adequado para sífilis, gonorréia, herpes genital e clamídia.

“Diagnosticar e tratar essas doenças é o básico, mas para reduzir a epidemia de Aids a ação não pode

ser isolada: é preciso trabalhar também na educação, com os grupos de risco e promover mudanças de comportamento como o uso da camiseta”, completou o presidente da Sociedade Internacional de Doenças Infecciosas, Eduardo Gotuzzo.

## PREVISÃO PARA 2007

De acordo com o pesquisador John Lambert, do Instituto de Virologia Humana da Universidade de Maryland (EUA) e consultor do laboratório Glaxo Wellcome, em Londres, o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids não deverá acontecer antes de 2007. Segundo Lambert, o Brasil deverá ser um dos países onde serão testadas as vacinas em fase de desenvolvimento por diferentes laboratórios no mundo. No início deste ano, médicos canadenses identificaram o primeiro caso de reinfecção de um paciente soropositivo por um segundo tipo de vírus HIV. A confirmação dessa antiga suspeita dos especialistas é tida como dificuldade para o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids. O paciente, soropositivo desde 1989, foi reinfecado em 1997 após fazer sexo com outro paciente do Hospital de Ottawa, no Canadá. (*Ver página 13: “Superinfecção”*)

## GENE VARIANTE

Pesquisadores estudaram determinados genes relacionados ao sistema imunológico dos portadores do vírus HIV que não desenvolveram a Aids, comparando com genes de soropositivos que apresentam uma evolução clássica da doença (multiplicação do vírus e queda no número de células CD4). Com isso, descobriram que um dos genes, batizado de HLA e responsável pela produção de uma proteína que permite ao vírus entrar nas células, pode aparecer sob uma forma diferente, batizada de HLA B\*5701. Notou-se que 85% dos 13 pacientes estudados possuíam a variante HLA B\*5701, para apenas 9,5% de um grupo de 200 soropositivos com uma evolução normal da doença. Isso sugere, destacam os autores do estudo, que se algumas pessoas não desenvolvem a Aids, apesar de serem soropositivas e não receberem tratamento, é porque têm propriedades genéticas particulares e não porque foram infectadas por um vírus enfraquecido.

## EUROPA E JAPÃO

A União Européia e Japão querem coordenar uma grande ação mundial contra doenças como a Aids, a tuberculose e a

malária. A próxima reunião de cúpula do G8 (os sete países mais industrializados e Rússia), que deve acontecer na ilha japonesa de Okinawa no final de julho, será possivelmente o palco de um compromisso dos grandes países para combater as piores doenças que afligem a humanidade. O esforço conjunto para se descobrir uma vacina contra a Aids estará na pauta das discussões.

## VACINA ORAL

O infectologista Robert Gallo, um dos descobridores do vírus causador da Aids, anunciou em maio que uma nova vacina oral e preventiva contra a doença deve começar a ser testada em Uganda, dentro de um ano e meio. A vacina, desenvolvida pelo Instituto de Virologia Humana, fundado e dirigido por ele, deve custar entre US\$ 0,05 e US\$ 0,10 a dose. Há cerca de 40 vacinas anti-Aids em fase de testes, mas nenhuma com previsão de custo tão baixo. A nova tecnologia usa a salmonela como uma espécie de míssil teleguiado, capaz de transportar um pedaço de material genético do HIV, o vírus da Aids. A vacina é baseada na pesquisa de Andrew McMichael e seus colegas da Universidade de Oxford, na Grã-Bretanha. McMichael

identificou um grupo de prostitutas do Quênia, aparentemente imunes à Aids. Ele descobriu, então, que os organismos delas apresentavam uma forte reação imunológica detonada por células chamadas de linfócitos-T citotóxicos (CTLs). A vacina, desenvolvida pelo pesquisador britânico, usa um pedaço do material genético do revestimento externo do vírus e mais uma série de “minigenes” destinados a estimular a produção de CTLs. Toda a pesquisa está sendo financiada pelo *International Aids Vaccine Initiative* (IAVI). A salmonela foi escolhida para ser o “transportador” da vacina por causa de sua afinidade com a mucosa intestinal. O DNA da salmonela é modificado para não ser infeccioso e nela são introduzidos o material genético do HIV e os minigenes. Administradas por via oral, as bactérias da vacina vão se alojar nos intestinos. Dentro das células intestinais, a bactéria é morta e seu material genético infecta a célula hospedeira, que será, então, identificada e morta pelos fagócitos, células do sistema imunológico.

A expectativa é que, assim, seja estimulada a produção de CTLs. O organismo deve desenvolver a chamada imunidade da mucosa. É através das mucosas – o tecido que reveste boca, vagina e sistema digestivo – que o HIV

entra no organismo. Se as células imunológicas forem ativadas, com a vacina o organismo terá maiores chances de combater o HIV quando a ele for exposto sexualmente. “Não é uma resposta definitiva para a Aids, mas é um passo importante”, afirmou Gallo. A idéia do instituto é ceder a patente da vacina a um grande laboratório, na condição de que ela seja produzida a um preço acessível para governos de países pobres.

A África subsaariana concentra hoje 70% dos casos de Aids de todo o mundo e em alguns países a incidência alcança os 25% da população.

*Fonte: Agência Estado*

### **CORRELATOS DE IMUNIDADE**

Quais fatores determinam se uma pessoa com HIV transmitirá o vírus através de relações heterossexuais? Tom Quinn, da Universidade Johns Hopkins, apresentou um estudo com 415 casais sorodiscordantes (um é soropositivo e outro soronegativo para o HIV), em Rakai, Uganda. Os pesquisadores não registraram transmissão das pessoas com carga viral inferior a 1.500 cópias/ml. No entanto, a probabilidade de transmissão aumentava 2,45 vezes a cada aumento de 10 vezes na carga

viral, até 50.000 cópias/ml. Esses resultados são muito relevantes para as estratégias de vacinas. Sugerem que as vacinas que diminuem a carga viral sem prevenir a infecção podem estar relacionadas com a transmissão. Também foi observado que as pessoas mais velhas transmitiam o HIV menos freqüentemente. Uma das conclusões foi de que os casais mais jovens, com altas cargas virais, estão em maior risco. Num total de 100 casais discordantes, 35 infecções por ano integram essa população. Os homens circuncidados (que tiveram o prepúcio removido, a pele que assegura a glândula do pênis, hábito comum entre os judeus) foram levemente menos infectados e menos infectantes (ou seja, infectaram menos outras pessoas). Quanto às taxas de transmissão de mulher para homem, se comparadas às de homem para mulher, não apresentaram diferença significativa dentro de um mesmo nível de carga viral.

Este estudo provocou discussões acaloradas sobre aspectos éticos. Os maiores beneficiados são as pessoas que podem controlar sua carga viral. Por exemplo, as que têm aces-

so a anti-retrovirais, geralmente nos países desenvolvidos. No entanto, os voluntários africanos não tiveram acesso a essa medicação. Teria sido realizado estudo idêntico em países desenvolvidos?

### **COMPORTAMENTO DE RISCO**

Pesquisadores do CDC, dos EUA, apresentaram resultados de uma enquete com populações potencialmente expostas ao risco de infecção pelo HIV. Foram avaliadas as práticas de risco e o nível de preocupação quanto a uma possível infecção. Participaram do estudo cerca de 300 indivíduos de alto risco; um terço de gays masculinos (HSH); um terço de usuários de drogas injetáveis (UDI) e um terço de heterossexuais recrutados de clínicas de DSTs. Ao todo, 31 % disseram que tinham poucas preocupações sobre a infecção (variando de 25% a 41%, sendo número inferior para HSH e superior para UDI). Enquanto isso, 17% informaram um relaxamento na prevenção (de 13% a 25% relataram comportamento de risco, mais alto em hispânicos e afro-americanos).

Os pesquisadores também notaram que o interesse em participar de ensaios de vacinas anti-HIV foi semelhante nos três gru-

pos. As razões mais citadas para participar foram os benefícios pessoais e a contribuição no controle da epidemia de Aids. As preocupações mais citadas foram os potenciais efeitos colaterais da vacina, medo de contrair o HIV a partir da vacina e a estigmatização social pela participação no ensaio. O risco, segundo eles, seria compensado pela futura disponibilidade de uma vacina para sua comunidade. Também acreditavam estar recebendo informações confiáveis e precisas sobre o ensaio e o produto a ser testado.

### REFORÇO

De acordo com Dr. Gary Nabel, diretor do Centro dos Institutos Nacionais de Saúde recentemente (NIH), dos Estados Unidos, em breve será estabelecido o centro de vacinas do órgão, que contribuirá para acelerar a pesquisa de uma vacina anti-HIV. Qualquer conhecimento conquistado neste programa expandido de vacina anti-HIV seria aplicado, provavelmente, no desenvolvimento de vacinas contra outros patógenos humanos, de origem viral, bacteriana, e parasitária. Em curto prazo o Centro de Pesquisa de Vacinas planeja reunir entre dez a 12 cientistas sêniores, além de pessoal de laboratório.

### CANDIDATA

Pesquisadores norte-americanos apresentaram dados de estudos de Fase I com a vacina gag-pol. Os voluntários foram imunizados com diferentes doses da vacina ou placebo (substância inócua). Depois de quatro imunizações, nenhum dos 31 voluntários mostrou uma resposta específica de CTL para HIV, mas alguns voluntários mostraram uma resposta específica de células T auxiliares para o HIV. Outros voluntários estão recebendo agora reforços com a ALVAC vCP205 com o vírus da varíola dos canários. Este é o primeiro estudo de vacinas combinadas que enfoca a resposta celular. Ao todo, 18 pacientes receberam uma imunização adicional de vacina de DNA e dois reforços de ALVAC. Foram observadas respostas específicas para o gag em 8% dos pacientes antes do uso da ALVAC e 40% depois do uso. Apesar disto, a resposta foi baixa e desapontadora. Estudos futuros incluirão a dose mais alta de DNA (3mg) e o ALVAC vCP1452.

### SUPERINFECÇÃO

Uma notícia preocupante: foi confirmado nos Estados Unidos um caso de indivíduo HIV-positivo assintomático durante oito anos, que tornou-se “superinfestado” com uma segun-

da cepa (outro tipo de HIV), adquirida em recente relação sexual desprotegida. Este achado indica que as respostas imunitárias geradas pela infecção com HIV, pelo menos neste indivíduo, foram ineficazes para bloquear uma infecção nova. Isso é inquietante, pois um dos conceitos de vacina anti-HIV, a que utiliza o vírus vivo atenuado (enfraquecido), busca justamente imitar a resposta que ocorre no organismo das pessoas que têm o vírus há muito tempo e permanecem assintomáticas, não desenvolvendo a doença. Antes já haviam sido identificados pacientes duplamente infectados. Este é o primeiro relato que demonstra que a segunda infecção pode acontecer bem depois da infecção inicial. Os dados apresentados são preliminares. (Ver página 10: “Previsão para 2007”)

### PROFISSIONAIS DO SEXO

Pesquisadores da Universidade de Nairóbi, no Quênia, descreveram uma população de mulheres profissionais do sexo que, apesar da intensa exposição ao HIV, tinham permanecido soronegativas por muitos anos e eram consideradas resistentes à infecção. Foram registradas seis soroconversões neste

grupo desde 1996, todas entre mulheres que reduziram o número de clientes ou pararam de trabalhar por dois meses ou mais. Os testes revelaram que as infecções ocorreram, apesar da presença de CTLs específicos para o HIV (por até 15-18 meses antes da infecção). A cepa não era um mutante que pudesse evadir estes CTLs. Estes achados sugerem que a exposição contínua ao antígeno é necessária para manter a imunidade nas mulheres “resistentes”. As consequências para a pesquisa de vacinas ainda não estão claras.

### PROPRIEDADE INTELECTUAL

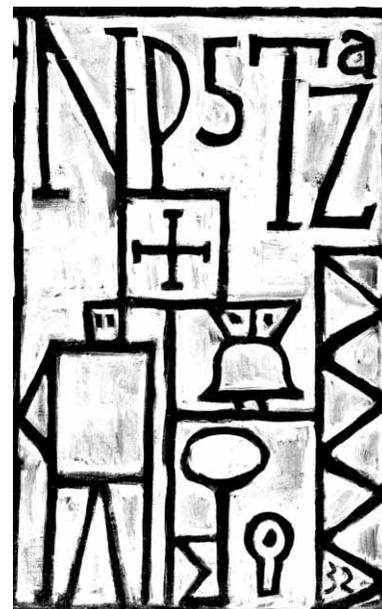
Ao lançar suas duas primeiras parcerias para desenvolvimento de vacinas, a IAVI (Iniciativa Internacional por uma Vacina contra a Aids) realizou acordos de propriedade intelectual (PI) e de transferência de tecnologia que ajudarão a tornar acessível a preços razoáveis uma vacina eficaz em países em desenvolvimento. Como contrapartida, o investimento da IAVI aumentará o valor da PI dos seus parceiros, sem interferir nos seus mercados mais lucrativos. “Estamos combinando os melhores mecanismos dos setores com e sem fins lucrativos para alcançar nossos

objetivos”, expressa Lita Nielsen, diretora dos escritórios de tecnologia de licenciamento do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) e principal assessor da IAVI em questões de propriedade intelectual. A maior experiência para o desenvolvimento de vacinas é das companhias com fins lucrativos.

O IAVI e seus parceiros tentaram criar uma situação mutuamente vantajosa para atrair a experiência do setor privado, assegurar que o desenvolvimento avance rápido e que as questões relativas ao acesso sejam consideradas logo de início.

“Hoje as vacinas são desenvolvidas no mundo industrializado e vendidas exclusivamente por preços altos, durante 10, 15 anos. Isso para recuperar custos de pesquisa e desenvolvimento. Esta não é uma situação aceitável para vacina alguma, tampouco para a Aids” acrescenta Seth Berkley, da IAVI. “Nosso alvo é lançar simultaneamente uma vacina de sucesso no Norte e no Sul.” A IAVI tem buscado em seus acordos, os direitos de PI para produzir vacinas para países em desenvolvimento. Além disso, poderia receber os *royalties*

das vendas nos países industrializados. Para o IAVI, os direitos de PI devem assegurar o acesso, e não o lucro.



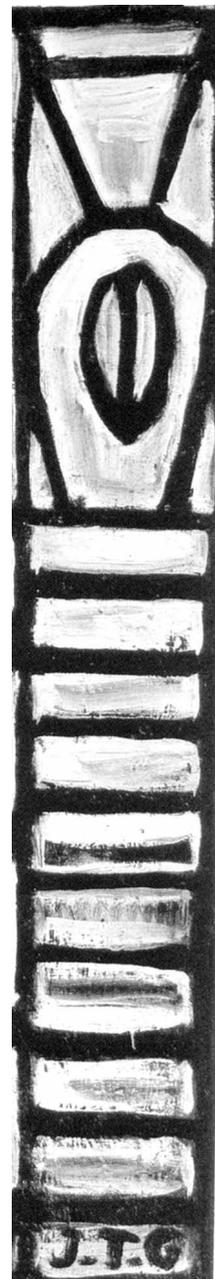
## RIO DE JANEIRO

A equipe de pesquisadores liderada pelo infectologista Mauro Schechter, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, apresentou recentemente dados a serem levados em conta durante uma futura pesquisa de vacinas no Brasil. Foram testadas 1.050 amostras de sangue de pacientes de um centro de testagem do Rio de Janeiro. Através de exames sensíveis, foram encontradas evidências de infecção recente pelo HIV em 84 amostras. Com esses números, os pesquisadores estimaram a seguinte soroincidência do HIV nesta população: 1.9 % pessoas/ano, entre mulheres heterossexuais e 2.8% entre homens heterossexuais. Além disto, 55% dos entrevistados afirmaram que certamente participariam de um teste de vacina anti-HIV controlado por placebo.

Outro estudo concluído pela equipe de Schechter diz

respeito à incidência do HIV e o uso da Profilaxia Pós-Exposição (PPE) entre homossexuais masculinos no Rio de Janeiro. No grupo acompanhado foi registrada uma incidência de 3.2% pessoas/ano. Um total de 202 indivíduos foram recrutados e aconselhados sobre o uso de drogas anti-retrovirais após exposição ao risco de infecção pelo HIV. Destes, 62% relataram sexo anal receptivo nos seis meses anteriores. O regime de PPE foi usado 36 vezes. Os pesquisadores concluíram que a demanda pela PPE neste tipo de população foi substancial. Isto poderia ter um impacto significativo nos ensaios de vacinas anti-HIV no Brasil.

Também foi aprovado no final de 1999 pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) mais um estudo a ser coordenado por Mauro Schechter. Trata-se do projeto de Fase II da vacina Alvac, que terá início em breve.



Pesquisadores querem mudar documento internacional que estabelece princípios éticos para experimentos em seres humanos

# REPÚDIO ÀS MUDANÇAS NA DECLARAÇÃO DE HELSINQUE

Em outubro deste ano a Associação Médica Mundial reúne-se para discutir, entre outros temas, possíveis mudanças na Declaração de Helsinque. A Associação Médica Brasileira (AMB) representará o Brasil no encontro.

A Declaração, redigida pela Associação Médica Mundial em 1964 e atualizada pela última vez em 1996, estabelece as diretrizes éticas que devem ser seguidas pela pesquisa médica em seres humanos. É um documento amplamente difundido e respeitado no mundo. Antes dela, já havia o Código de Nuremberg, redigido após o julgamento das atrocidades cometidas pelos médicos nazistas durante a Segunda Guerra.

O documento assinado em Helsinque reconhece que podem ser feitos experimentos com seres humanos em benefício do paciente e da ciência. Mas além da necessidade de consentimento livre e esclarecido dos voluntários da pesquisa, prevê que os melhores métodos de diagnóstico e tratamento do momento devem estar disponíveis para todos os pesquisados. Ou seja, ninguém pode ser submetido a tratamento pior do que aquilo que já foi aprovado pelo meio médico e científico.

É justamente este ponto que promete ser a grande polêmica da reunião de outubro, que provocou o adiamento da decisão no ano passado. Com a justificativa de que os

países pobres, sobretudo do continente africano, não têm acesso aos tratamentos ideais, muitos pesquisadores, principalmente os norte-americanos, defendem a mudança da Declaração de Helsinque. Para eles, estão justificadas, por exemplo, pesquisas comparando uma droga com placebo (substância inócua) para HIV-positivos onde não há acesso algum a medicamentos.

A opinião, considerada uma atrocidade por muitos, já foi registrada nas revistas *Lancet e Science*.

## Qual é a mudança proposta?

Na primeira reunião, queriam substituir um trecho da Declaração de Helsinque que propõe o “melhor método comprovado” pelo vago conceito de “melhor método alcançável” (“attainable”, em inglês). Ou seja, os sujeitos da pesquisa teriam direito apenas ao melhor tratamento que, de outra forma, teriam acesso, mesmo se estivessem fora do ensaio. Se no país de origem não tivessem acesso a nenhum tratamento, poderiam nada receber. Isso abre a possibilidade de realização de estudos com placebo. Mesmo que não causem morte ou incapacidade permanente, esses estudos podem significar grande sofrimento para os voluntários.

Este conceito dependeria, assim, da situação econômica e poderia ser estabelecido por cada país, a cada novo ensaio. Isto é, suprime o caráter internacional da

diretriz e subestima a acessibilidade ao melhor tratamento como um direito do ser humano.

## O caso da Aids

Concretamente, o que pretende-se alterar na Declaração é o parágrafo II.3, que diz: “Em qualquer estudo médico, a todo paciente – incluídos aqueles dos grupos de controle, se houver – deve ser assegurado o melhor método de diagnóstico e terapêutico comprovados.”

No caso da Aids, o desrespeito à Declaração de Helsinque pode ser observado em pelo menos duas situações:

1) Nas pesquisas com vacinas preventivas ou com microbicidas: há quem defenda a negação do acesso a tratamento com anti-retrovirais às pessoas soronegativas que se infectaram durante o ensaio. O que está por trás disso é o fato de que o uso de anti-retrovirais nestes ensaios pressionaria os países para ampliar este acesso também àqueles que estão fora do ensaio.

2) Nos estudos com mulheres soropositivas grávidas: para avaliar a diminuição da transmissão do HIV da mãe para o feto, há quem defenda não fornecer tratamento algum (administração de placebo) para um grupo controle contra o fornecimento do suposto tratamento ideal para outro grupo. Também neste caso, não respondem o que deve ser dado aos bebês infectados.

Em 4 de maio de 2000 foi lançada a segunda versão preliminar. O texto defende o fornecimento de um tratamento comprovado (qualquer um) a ser comparado com o melhor tratamento comprovado existente no mundo.

### **Diretrizes da Unaid**

A Unaid (órgão das Nações Unidas para controle da Aids) elaborou um documento sobre diretrizes éticas para ensaios clínicos de vacinas anti-HIV. A Unaid realizou várias reuniões em países desenvolvidos e em desenvolvimento para tentar obter diretrizes consensuais, mas isso não foi totalmente possível. Dentre os pontos consensuais do documento, destacamos: esforço mundial para o desenvolvimento precoce e ético de vacinas efetivas; no caso de uma vacina eficaz, acesso imediato aos participantes dos ensaios nas quais foi testada, como também para outras populações em risco alto de infecção pelo HIV; para assegurar a qualidade ética e científica da pesquisa, os representantes das comunidades devem ser envolvidos em todo o processo; os ensaios de vacinas preventivas anti-HIV só devem ser realizados em países e comunidades que têm capacidade apropriada de realizar uma revisão científica e ética independente e competente; geralmente, as fases clínicas iniciais da pesquisa deveriam ser desenvolvidas em comunidades menos vulne-

ráveis a danos ou exploração, normalmente dentro do país do patrocinador; todos os possíveis danos e também os benefícios esperados da participação num ensaio de vacina preventiva anti-HIV devem ser especificadas no protocolo da pesquisa e esclarecidas ao sujeito da pesquisa, que deve assinar individualmente o consentimento; no momento em que não há nenhuma vacina preventiva anti-HIV efetiva conhecida, um braço de controle de placebo deve ser considerado eticamente aceitável num ensaio de fase III.

### **Polêmica**

Apesar de ter avançado em relação à versão preliminar, o documento da Unaid mantém o conceito de “mais alto nível atingível” ao referir-se ao tratamento a ser disponibilizado ao sujeito que se infectar durante a pesquisa de vacina preventiva. Sem ufanismos, podemos afirmar que coube aos brasileiros presentes na reunião da Unaid em 1998, o papel de linha de frente na defesa do “melhor método comprovado”, sob o risco de significar uma real diminuição dos padrões éticos atuais minimamente aceitáveis.

Existem críticas ainda mais duras às diretrizes éticas da Unaid: “este documento está claro e articula princípios éticos importantes. Mas deixa espaço suficiente para muitos, se não a maioria, dos pesquisadores

procederem como eles sempre parecem ter pretendido: negar tratamentos efetivos conhecidos baseados em pobreza, continuando a fornecer placebo. Isso mesmo depois que uma vacina anti-HIV efetiva seja identificada e fazendo fracos esforços de boa fé para assegurar a disponibilidade pós-ensaio de uma vacina efetiva. Este documento pode soar bom a alguns, mas quando você sabe que os pacientes serão tratados inadequadamente, você avançou muito pouco”, escreveram à Unaid os pesquisadores Peter Lurie e Sidney M. Wolfe.

### **Brasil é contra mudanças**

Foi intensa no Brasil a mobilização de cientistas, especialistas em Bioética e representantes da comunidade, movimento que deu origem a dois importantes documentos. A “Carta de Brasília” é o resultado das discussões do *Forum Nacional Declaração de Helsinque: Perspectivas da Sociedade Brasileira*, que aconteceu no dia 8 de fevereiro, na sede do Conselho Federal de Medicina, em Brasília.

O outro documento foi apresentado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) ao Conselho Nacional de Saúde, que aprovou Resolução também contrária à mudança da Declaração de Helsinque.

Outros países como Austrália, Noruega e Tailândia também foram contra as mudanças.

# CARTA DE BRASÍLIA

O *Forum Nacional Declaração de Helsinque: Perspectivas da Sociedade Brasileira* apresenta à Associação Médica Brasileira sua posição referente às propostas de modificação da Declaração de Helsinque:

1. A Declaração de Helsinque deve se manter como um conjunto geral de princípios concisos;

2. Mesmo sendo um documento de responsabilidade da Associação Médica Mundial, a Declaração de Helsinque deve ser considerada propriedade de toda a humanidade;

3. A proteção, a segurança e a responsabilidade aos sujeitos envolvidos na pesquisa devem ser mantidas, buscando-se a interação entre pesquisador e sujeito de pesquisa;

4. Que a inclusão de pessoas ou grupos em situação de vulnerabilidade, que por sua condição de gênero, etnia, classe social, privação de liberdade, ou por quaisquer outros critérios consensualmente considerados, receba cuidados particulares;

4.1 Este artigo deverá ser incluído na Introdução da Declara-

ção de Helsinque, como parte do acervo de princípios gerais do documento;

5. Deve ser sempre utilizado o melhor método diagnóstico e terapêutico comprovado como elemento de comparação nos ensaios clínicos. Não há justificativa para o uso de placebo como método comparativo, em casos de terapêuticas comprovadas. Consideramos que o artigo 24 não deva ser alterado;

6. A proposta de modificação da Declaração de Helsinque não se justifica em função do progresso da ciência em países subdesenvolvidos;

7. É preciso haver a diferenciação entre pesquisa com fins terapêuticos ou não terapêuticos e contudo, o consentimento livre e esclarecido será sempre necessário.

8. Não é vedado ao médico o uso de novos métodos diagnósticos ou terapêuticos no tratamento de pessoas com doença progressiva, incapacitante ou potencialmente fatal, para a qual o tratamento inexistente ou não é curativo, desde que seja submetido à avaliação ética.

Participaram da elaboração da carta de Brasília: Anis: Instituto de Bioética, Direitos Humanos e Gênero (Debora Diniz, Dirce Guilhem, Erli Gonçalves e Maria Liz Oliveira), Associação Médica Brasileira (Cesar Pereira Lima), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Gabriel Oselka), Conselho Federal de Medicina (Luis Salvador de Miranda Sá Júnior e Patrícia Álvares), Conselho Regional de Medicina do Rio Grande do Sul (Isaías Levy), Coordenação Nacional de DST/Aids, Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Jacob Arkader), Fundação Oswaldo Cruz (Juan Llerena Jr., Márcia Cassimiro, Marilena Corrêa, Renato Cordeiro e Suely Deslandes), Grupo de Incentivo à Vida (Jorge Beloqui), Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Artur Custódio), Universidade de Brasília (Volnei Garrafa) e Universidade Federal de Minas Gerais (Dirceu Greco).



# CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

## Resolução nº 301, de 16 março de 2000

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Nonagésima Quinta Reunião Ordinária, realizada nos dias 15 e 16 de março de 2000, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e **considerando**,

✓ a responsabilidade do CNS na proteção da integridade dos sujeitos de pesquisa, tendo constituído a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP;

✓ as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, Resoluções CNS 196/96, 251/87 e 292/99;

✓ a discussão de propostas de modificação da Declaração de Helsinque, pautada para a Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, a realizar-se em outubro/2000 em Edimburgo;

✓ a representação da Associação Médica Brasileira na referida Assembléia;

### Resolve:

1 - Que se mantenha inalterado o Item II.3 da referida Declaração de Helsinque: “Em qualquer estudo médico, a todos os pacientes, incluindo àqueles do grupo controle, se houver, deverá ser assegurado o melhor tratamento diagnóstico ou terapêutico comprovado”.

2 - Manifestar-se contrariamente às alterações propostas, sobretudo a referente ao uso de placebo diante da existência de métodos diagnósticos e terapêuticos comprovados.

3 - Instar à Associação Médica Brasileira que este posicionamento seja remetido com a presteza necessária aos organizadores da Assembléia Geral da Associação Médica Mundial.

**José Serra**

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 301, de 16 de março de 2000, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

**José Serra**

Ministro de Estado da Saúde



# ESCORBUTO, FEBRE AMARELA E FEBRE TIFÓIDE

No final do século XIV, era até comum que metade das tripulações morresse em decorrência do escorbuto – doença resultante da falta de vitamina C, caracterizada pela tendência à hemorragias. A legendária tripulação de Vasco da Gama, que em 1497 dobrou o Cabo da Boa Esperança, por exemplo, perdeu para o escorbuto cem dos seus 160 homens. Nesta época, não se conhecia o “agente” e nem se imaginava qual era a forma de “transmissão” do mal.

Talvez de maneira até instintiva, James Lancaster, comandante da esquadra inglesa com destino às Índias, decidiu recomendar a todos os marinheiros que viajavam no maior dos cinco navios que tomassem três colheres de suco de limão, com o objetivo de prevenir a doença. Resultado: os homens dos navios menores ficavam doentes. Os outros, não. Mas as conclusões positivas do uso do limão como “vacina” contra o escorbuto só foram confirmadas quase trezentos anos depois, quando chupar a fruta virou rotina nas embarcações britânicas.

É lógico que essa confusão entre carência vitamínica e doença transmissível, confirmada após cura do escorbuto, serve apenas como curiosidade dentro da trajetória da descoberta das vacinas: séculos mais tarde, os mecanismos de agentes e de doenças que trouxeram muito sofrimento para o ser

humano, como a febre amarela e a poliomielite, foram entendidos pelos estudiosos. Mantiveram-se, claro, o uso de “cobaias humanas” nos experimentos e boa dose de intuição, mas o embasamento científico tornou-se mais elaborado.

## Febre amarela

O desenvolvimento da primeira vacina contra a febre amarela aconteceu no ano de 1931, na Fundação Rockefeller, em Nova Iorque e, em 1933, o soro foi aplicado em 34 voluntários brasileiros, já que no país existiam várias regiões endêmicas. A primeira vacina amplamente utilizada foi produzida com a cepa de vírus 17E de soro hiperimune de cabra, criada em 1935 por Lloyd, Theiler e Ricci.

Como os resultados destes testes foram considerados desanimadores, na tentativa de brechar o surto instalado em várias localidades do país adotou-se a cepa 17E com soro hiperimune de macaco, que imunizou apenas 65% dos vacinados. Como alternativa, os cientistas Theiler e Smith, da Fundação Rockefeller propuseram, então, o emprego da cepa 17D que, depois de várias adaptações, obteve sucesso e é utilizada até hoje. Antes disso, entretanto, um longo caminho foi percorrido pelos estudiosos até conseguirem conclusões importantes a respeito do *Stegomyia Fasciata*, agente transmissor da febre amarela.

Pouca gente deu importância quando o cientista cubano Carlos Juan Finlay apresentou à Academia de Ciências Médicas, Físicas e Naturais de Havana, em agosto de 1881, seu estudo intitulado *O mosquito hipoteticamente considerado o agente transmissor da febre amarela*. Para a realização do trabalho, Finlay persuadiu 102 voluntários a se deixarem picar por mosquitos que – provavelmente – carregavam o agente. Só que boa parte destas pessoas não se infectaram, pois entraram em contato com os insetos entre três e quatro dias após estes terem sido alimentados com sangue contaminado: sabe-se, hoje, que o período de incubação do vírus no vetor corresponde a duas semanas.

Alguns anos mais tarde, em 1900, preocupado com o número de soldados americanos que morriam devido à febre amarela, o governo americano resolveu mandar uma comissão médica à Cuba para respaldar às idéias do médico Finlay. Na intenção de dar exemplo aos soldados para que participassem das experiências, pesquisadores como Walter Reed e James Carrol deixaram-se picar por vetores. A ironia é que o único a morrer devido a febre amarela foi outro membro da equipe, o dr. Jesse Lazear, que adquiriu o vírus acidentalmente, picado enquanto alimentava mosquitos com sangue de doentes.

Entusiasmado com os trabalhos elaborados em Cuba, Emílio Ribas iniciou, em 1901, a primeira campanha para a erradicação de mosquitos em Sorocaba, interior de São Paulo – cidade onde haviam sido notificados 2.322 casos em menos de seis meses – além de escrever um modesto livreto intitulado *O mosquito considerado como agente da propagação da febre amarela*. Ao lado de mais quatro voluntários, Ribas e Adolfo Lutz, inclusive, deixaram-se picar por mosquitos contaminados, só que não tiveram febre amarela pela imunidade adquirida após anos de contato freqüente com a doença.

#### **Febre tifóide**

Não é novidade para ninguém que durante a segunda

guerra mundial foram cometidas inúmeras atrocidades contra o ser humano, em nome da ciência. A área das vacinas não passou imune a estas experiências: visando a estudar a eficiência de várias substâncias contra a febre tifóide, entre 1941 e 1945, centenas de judeus aprisionadas nos campos de Buchenwald e Natzwille foram deliberadamente inoculados com a bactéria causadora da doença, apenas para mantê-la viva. Com o objetivo de comparar-se a eficiência das substâncias, administrava-se, para 75% do total de “selecionados”, uma possível vacina. O restante das pessoas era usado como controle. Mais de 90% das vítimas morreram em consequência das inoculações.



# FIOCRUZ FAZ CEM ANOS E INVESTE EM VACINAS

Com o objetivo de desenvolver soros, vacinas e apoiar as campanhas de saneamento de Oswaldo Cruz, foi criado em 1900, o Instituto Soroterápico Federal. Hoje, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, localizada no Rio de Janeiro, em Manguinhos, onde várias atividades são desenvolvidas visando ao atendimento das necessidades do Brasil no campo da Saúde Pública. Em 1976, no âmbito da Fiocruz, foi criado o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos, para desenvolver vacinas e reativos, destinados principalmente à rede pública de saúde.

Recentes investimentos têm sido realizados, destacando-se a construção da Unidade de Produção de Vacinas Bacterianas, já na fase final de instalação de equipamentos, e do Centro de Processamento Final de Imunobiológicos, que ainda opera parcialmente.

Estes dois empreendimentos, juntamente com a nova Unidade de Vacinas Virais e o Controle de Qualidade, constituirão um Complexo Tecnológico de Vacinas, cujo potencial oferece condições ao Bio-Manguinhos de tornar o país auto-suficiente neste setor. Serão 7.000 metros quadrados de área, abrigando quatro prédios principais: a Unidade de Produção de Vacinas Bacterianas, o Centro de Processamento Final, a Unidade de Produção de Vacinas

Virais e o Controle de Qualidade, os dois últimos ainda a serem iniciados.

Trata-se de estrutura fundamental para uma possível produção futura de vacina contra a Aids.

## **Atual produção**

Hoje, o Bio-Manguinhos produz 60 milhões de doses/ano, o que equivale a 60% da produção nacional, atendendo a 23% da demanda nacional.

Entre as vacinas virais produzidas, destacam-se:

**Contra a Febre Amarela** - Vem sendo produzida em Manguinhos há cerca de 60 anos. Atualmente, a capacidade de produção instalada atende plenamente à demanda do país, situada em torno de 30 milhões de doses/ano.

**Contra o Sarampo** - Produzida, desde 1982, empregando tecnologia fornecida pelo Instituto Biken, mediante acordo de cooperação técnica com o governo do Japão. A produção atual, que gira em torno de 10 milhões doses/ano, tem atendido parcialmente à necessidade nacional. A partir deste ano, será produzida em Bio-Manguinhos a totalidade das vacinas a serem consumidas nas campanhas de vacinação.

**Contra a Poliomielite** - A Poliomielite foi erradicada do Brasil

devido à intensa utilização da vacina. Apesar disso, ainda se faz necessário manter programas de controle desta doença e, para tanto, Bio-Manguinhos continua processando concentrados virais importados e produzindo a vacina na quantidade demandada pelo Governo, hoje em torno de 47 milhões de doses/ano.

## **Tríplice viral MMR (contra Rubéola, Caxumba e Sarampo)**

- Este ano, começará a ser produzida a partir da importação de matéria-prima. Ao final de três anos, está prevista a produção integral deste imunobiológico dentro dos quantitativos exigidos pelo Governo, cerca de 20 milhões doses/ano. Esta vacina substituirá, paulatinamente, a vacina de sarampo.

Dentre as vacinas bacterianas, destacam-se:

## **Contra Meningite Meningocócica dos sorogrupos A e C**

- Esta produção foi iniciada em 1976 a partir de um acordo de cooperação com o Instituto Merieux, da França. Ultimamente apenas a vacina do sorogrupo C tem sido produzida por orientação do Ministério da Saúde, totalizando 7,6 milhões de doses/ano.

**E ainda:** Vacinas contra a doença Meningocócica por *Haemophilus influenzae*; Vacinas conjugadas contra Meningococos e contra Pneumococos.

Fonte: Site [www.fiocruz.gov.br](http://www.fiocruz.gov.br)

# INSTITUTO BUTANTAN PRODUZ VACINAS BOAS E BARATAS

Em 1898, uma equipe da Saúde da qual participava Vital Brazil, identificou um surto epidêmico de peste bubônica no porto de Santos que ameaçava alastrar-se. A necessidade de soro levou o Estado a instalar a sua produção em local distante do centro da cidade, tendo sido escolhida a Fazenda Butantan. Em fevereiro de 1901 foi oficialmente criado o Instituto Serumtherapico, posteriormente chamado Butantan.

Treze anos mais tarde, o Instituto ganhava prestígio e importância e sua ampliação era emergente. Inaugurou-se, então, o Prédio Central do Instituto, o primeiro a ser construído para instalar pro-

priamente muitos laboratórios.

O Butantan produz hoje vacinas contra tétano, difteria, coqueluche, tuberculose, raiva e *influenza*. Além de vacinas, o Butantan fabrica soros específicos usados no tratamento de doenças como a difteria, tétano e botulismo e também para casos de envenenamento por animais peçonhentos. Os soros, ao invés de induzir a formação de anticorpos no organismo, já contêm anticorpos previamente produzidos.

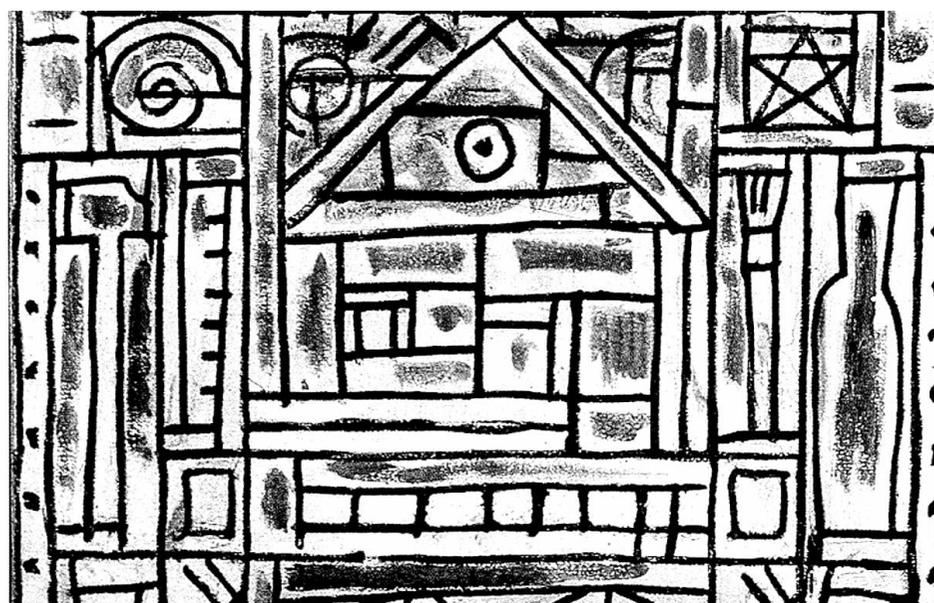
O Ministério da Saúde mantém soros disponíveis em todo o território nacional e a produção de um milhão de ampolas de soro atende também às necessidades

dos demais países da América Latina.

O Instituto Butantan produz desde 1996 a vacina contra a hepatite B, suficiente para atender a toda a demanda nacional. “A composição final da vacina nacional é similar à da importada, embora a tecnologia utilizada em sua confecção seja diferente”, explica o diretor do instituto, Isaías Raw.

Para o Butantan, o custo de cada vacina chegava a U\$ 8,00 - hoje este custo baixou para 80 centavos. Com os resultados destas vacinas, a meta para este ano será a realização do soro anti-hepático. A vacina para a hepatite B será gratuita para a população.

Fonte: Site [www.saude.sp.gov.br](http://www.saude.sp.gov.br)



# BRASIL TEM NOVO PLANO DE VACINAS ANTI HIV/AIDS

A participação do Brasil no esforço mundial de pesquisas com vacinas em HIV/Aids teve início em 1991, quando o país foi escolhido pela Organização Mundial de Saúde, juntamente com Ruanda, Tailândia e Uganda, como potencial realizador de estudos e testes.

Tendo em vista as afirmações do Ministro da Saúde da época, que dizia que “o Brasil não seria cobaia do primeiro mundo” o diálogo foi interrompido e retomado em abril de 1992, quando foi criado o Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV, ligado ao Programa Nacional de DST/Aids. No mesmo ano foi redigido o Primeiro Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV/Aids, no qual o governo brasileiro assumia compromissos e estabelecia critérios para preparação de terreno e implementação de pesquisas com vacinas candidatas, com apoio logístico e financiamento da Organização Mundial da Saúde. Desde então, foram realizadas diversas atividades no país: estabelecida rede nacional de isolamento e caracterização de cepas (tipos) de HIV que circulam no Brasil; definidos três centros nacionais de vacinas anti-HIV: Belo Horizonte, Rio de Janeiro e São Paulo; pesquisa de fase I/II de candidata a vacina fornecida pela United Biomedical com seis voluntários, em 1995 e 1996, na UFMG (Belo Horizonte) e na Fiocruz (Rio de Janeiro) dos Esta-

dos Unidos; acompanhamento de quatro coortes (grupos) de homossexuais e bissexuais masculinos, soronegativos, para estudos comportamentais e discussão sobre possível participação em futura pesquisa de vacina anti-HIV.

O atual Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV, elaborado pelo Ministério da Saúde, pelo Comitê Nacional de Vacinas da Coordenação Nacional de DST/AIDS compreende as seguintes fases e estudos:

ESTUDOS VIROLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS	ESTUDOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	ESTUDOS SÓCIO COMPORTAMENTAL	DESENVOLVIMENTO E PRODUÇÃO DE INSUMOS E VACINAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Isolamento e caracterização do HIV</li> <li>→ CTL</li> <li>→ Anticorpos neutralizantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Estabelecimentos de coortes (soropositivos, soronegativos, perinatal)</li> <li>→ Estudos de incidência do HIV</li> <li>→ Estudos de fatores de riscos</li> <li>→ Ensaios Fase I/II (segurança e imunogenicidade)</li> <li>→ Ensaios Fase III (eficácia)</li> <li>→ Acompanhamento a longo prazo de participantes do estudo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Estudos de vulnerabilidade</li> <li>→ Avaliação de medidas de prevenção não vacinal</li> <li>→ Estudo da dinâmica social da epidemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Disponibilização dos produtos</li> <li>→ Propriedade intelectual</li> <li>→ Transferência de tecnologia</li> </ul>

Para acessar o Plano Nacional de Vacinas na íntegra na Internet: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)

# “ESTAMOS DIANTE DE UM CENÁRIO PROMISSOR”

A participação do Brasil em nível mundial nas discussões, pesquisas e aspectos éticos sobre vacinas anti-HIV/Aids guarda uma peculiaridade: a atuação engajada das pessoas vivendo com Aids e das organizações não governamentais. Um ativista que se dedicou à questão foi Ronaldo Mussauer de Lima, ex-presidente do Grupo Pela Vidda/RJ. Apesar de atualmente não mais integrar o movimento comunitário – Ronaldo trabalha como Assessor Responsável pela Unidade de Informática da CN-DST/Aids – foi durante muito tempo representante das ONGs/Aids no Comitê Nacional de Vacinas.

*Boletim Vacinas - O cenário atual de desenvolvimento de vacinas anti-HIV é realmente promissor? Ou há mais propaganda e marketing do que avanços concretos?*

**Ronaldo Mussauer:** Na minha opinião é realmente possível pensarmos em uma vacina contra Aids, até mesmo porque já foi divulgado pela comunidade científica que uma vacina anti-HIV é cientificamente viável, o que antes não se tinha certeza. Se eu não acreditasse que o cenário é promissor, eu não conseguiria ser ativista neste campo. Ao mesmo tempo, tenho a consciência de que existe muito trabalho pela frente e que uma vacina anti-HIV com alto percentual de eficácia não

estará disponível antes de 2007. A propaganda e marketing que cerca o assunto de vacinas vem muito mais da imprensa do que da comunidade científica, até mesmo pela expectativa e mito que existe em torno da “cura” da Aids. Os avanços no campo de vacinas são bem mais lentos comparados aos avanços que tivemos no campo de medicamentos para Aids. Recentemente, em uma Conferência, ouvi do Dr. José Esparza, o líder da Equipe de Vacinas da Unaid, que quando ele foi questionado se as vacinas tinham falhado, ele respondeu que os que falharam foram os “vacinólogos”. Isso pode nos levar a pensar que os caminhos que são tomados hoje na direção de se obter uma vacina eficaz contra o HIV não são os mais corretos ou promissores. Por outro lado, a única forma de conseguirmos provar se os atuais produtos candidatos à vacina são realmente eficazes é realizando testes com esses produtos, especialmente os de larga escala.

*BV - Comente o interesse dos seguintes segmentos pelas vacinas: 1) órgãos oficiais internacionais 2) Governo brasileiro 3) Movimento de luta contra a Aids daqui e de fora do país. 4) Setor privado e indústria farmacêutica*

**Ronaldo Mussauer:** Tenho percebido que o interesse dos órgãos oficiais internacionais em investir em vacinas tem crescido. A Unaid tem uma equipe especifi-

ca de vacinas, que promove e financia pesquisas nessa área. Ao mesmo tempo, por ser um órgão inter-governamental, a atuação efetiva nos governos dos países no que se refere ao incentivo à pesquisa, desenvolvimento e testes de vacinas, é limitada. O Banco Mundial criou em 1998 uma Força-Tarefa específica para vacinas anti-HIV para identificar como a instituição poderia acelerar o desenvolvimento de uma vacina para os países em desenvolvimento. A partir disto, foram promovidos diferentes *workshops* em países em desenvolvimento, inclusive no Brasil em 1999, incluindo a participação de representantes da comunidade, e foi produzido um documento de recomendações para o Banco Mundial, datado de fevereiro de 2000. A expectativa é o quanto estas recomendações irão contribuir efetivamente para se atingir os objetivos propostos. Em relação ao governo brasileiro, considero que, comparado aos governos de outros países, especialmente os em desenvolvimento (mas não somente), muito tem sido feito em relação a vacinas, especialmente a integração entre pesquisadores, universidades e a área comunitária. É importante lembrar que desde 1992 existe o Comitê Nacional de Vacinas, o qual inclui a representação de cinco ONGs, que, dentre outras atribuições, avalia propostas de pro-

toscolos de vacinas a serem implementados no Brasil. Ainda no mesmo ano, esse Comitê elaborou seu primeiro Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV. Em 1999 foi lançado o Plano revisto e atualizado, o qual teve uma participação efetiva das ONGs representantes. No que se refere ao movimento de luta contra Aids no Brasil, considerando o grande número de ONGs e ativistas, o envolvimento e interesse ainda é muito tímido. Existem poucas ONGs e ativistas envolvidos efetivamente, os quais, no entanto, trazem uma contribuição significativa. Vale lembrar a realização de três jornadas nacionais de vacinas, diversas jornadas regionais e oficinas, *Workshops*, publicação de boletins, dentre outros. No exterior, essa situação não difere muito. Há uma falta de ativistas em vacinas no mundo todo. Para muitos já envolvidos na luta contra Aids e para os próprios soropositivos, a questão de vacinas se apresenta como algo intangível, seja do ponto de vista técnico-científico, seja pela não obtenção de resultados concretos em curto prazo. Em relação ao setor privado e indústria farmacêutica, por um longo período não pareceu ser um bom “negócio” investir em vacinas, especialmente nos países em desenvolvimento, principalmente quando se levava em conta a relação cus-

to/benefício, comparada a dos anti-retrovirais. Há alguns anos foi despertado novamente o interesse em vacinas pelas indústrias farmacêuticas, incluindo os países em desenvolvimento. Uma possível resposta para esse interesse podem advir da necessidade de realização de testes em larga escala e considerando diferentes sub-tipos do HIV para se provar a eficácia de um produto, aliado ao fato de que 95% dos casos de Aids se encontrarem nos países em desenvolvimento. A difícil equação a ser solucionada diz respeito ao acesso ao produto vacinal após ser provada sua eficácia.

*BV - Por que e como você se interessou pela questão das vacinas? Não é angustiante militar em causas cujos resultados não são visíveis em curto prazo? Na condição de soropositivo, como é perceber que as vacinas preventivas são mais pesquisadas e teoricamente mais viáveis que as vacinas terapêuticas?*

**Ronaldo Mussauer:** O meu interesse em vacinas nasceu dentro do meu ativismo no Pela Vidda. Como o Pela Vidda está envolvido desde o início, incluindo a representação no Comitê de Vacinas, eu estive, mesmo que inicialmente de forma indireta, igualmente envolvido. No início de 1998 eu passei a ser o representante do Pela Vidda/RJ no Comitê e, com isso, o completo envol-

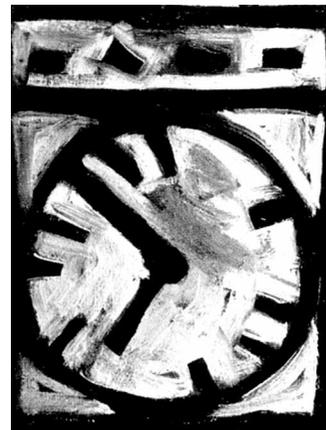
vimento foi inevitável. Não considero angustiante pelo fato dos resultados não serem visíveis a curto prazo, pois isso faz parte de qualquer militância. O que pode não chegar para mim, poderá chegar para a próxima geração. O angustiante é ver que ainda existe uma quantidade muito pequena de pessoas envolvidas e capacitadas para ao ativismo em vacinas. É fato que as vacinas preventivas são mais pesquisadas do que as terapêuticas, mas em relação a maior viabilidade em relação às terapêuticas, na realidade, não temos respostas concretas para isso. Por enquanto, apenas suposições. Existe até a possibilidade de uma vacina preventiva também servir como terapêutica. Em relação ao fato de eu ser soropositivo e ser ativista de “vacinas preventivas”, na realidade isso faz parte do conjunto global da luta contra Aids. Estamos lutando contra uma epidemia, contra a discriminação, pelos direitos humanos, enfim, pelo coletivo e não por uma causa pessoal.

*BV - Na sua última viagem internacional para acompanhar discussões sobre vacinas, o que foi dito de novidade? Como o Brasil é visto lá fora pela participação nas discussões e pesquisas de vacinas?*

**Ronaldo Mussauer:** Eu fui convidado para participar como expositor na III Conferência Eu-

ropéia sobre Métodos e Resultados de Pesquisas Sociais e Comportamentais em Aids, que aconteceu em Amsterdam, em fevereiro de 2000. Eles promoveram uma mesa redonda sobre vacinas e me propuseram para falar sobre ativismo em vacinas no Brasil, a partir da minha experiência dos últimos anos nesta área. Apesar da conferência ser européia e ter focado mais o “Norte” (como eles definiram), eles também quiseram contemplar algumas realidades do “Sul”. A Mesa, então, foi composta por um representante da Unids, um do IAVI (Iniciativa Internacional em Vacinas Anti-HIV), um do AVAC (Coalizão de Ativismo em Vacinas Anti-HIV), dos Estados Unidos e dois representantes da comunidade, um da Holanda e um do Brasil. No que se refere às novidades, eu diria que não teve quase nenhuma em relação às que já temos conhecimento no Brasil. Foi feita uma apresentação geral pelo representante da Unids sobre as pesquisas e desenvolvimento de produtos vacinais no mundo; o representante do IAVI apresentou as estratégias de ação para se testar e atingir uma vacina eficaz e os investimentos dos EUA neste campo; o representante do AVAC falou sobre ativismo em vacinas de uma forma mais ampla e as diferentes possibilidades de envolvimento e atuação das pessoas e organizações. O maior enfoque foi dado aos

representantes comunitários. A Holanda estava representada, pois eles estão participando de um protocolo de Fase III, que está sendo realizado de forma distribuída em diferentes países. O Brasil, por seu envolvimento de vários anos e pela perspectiva de um teste de Fase I e II para este ano. Ficou nítida a falta de tradição e experiência da comunidade holandesa na questão de vacinas. Apesar da Holanda ser um país desenvolvido, com conhecida tolerância e tradição no respeito aos direitos humanos, além da significativa atuação na luta contra Aids, o nível de participação comunitária no protocolo que está sendo implementado lá é de longe diferente do envolvimento dos ativistas brasileiros, que já discutem as questões específicas de vacinas há muitos anos. Como eu estava representando o Comitê Nacional de Vacinas, pude abordar na minha apresentação as diferentes e diversas iniciativas governamentais e comunitárias em vacinas no Brasil. Vale ressaltar que em nenhum outro lugar do mundo as ONGs organizaram um Encontro Nacional de Vacinas reunindo mais de 600 participantes. Sem dúvida alguma, a iniciativa brasileira no campo de vacinas e, em especial, o significativo envolvimento comunitário, mostrou que os países em desenvolvimento têm muito a realizar e a contribuir neste campo.



Pesquisadora Titular do Laboratório de Aids & Imunologia Molecular do Departamento de Imunologia - Instituto Oswaldo Cruz da Fiocruz e Membro Titular do Comitê Nacional de Vacinas e da Comissão Nacional de Aids - CN-DST/Aids, Ministério da Saúde.

# A DIVERSIDADE DO HIV NA AMÉRICA DO SUL

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o patógeno emergente de maior impacto neste século. Desde a descrição dos primeiros casos de Aids nos Estados Unidos, no início da década de 80, a epidemia vem crescendo e se disseminando para diferentes partes do mundo, principalmente nos países do terceiro mundo. No Brasil, cerca de 179.541 casos de Aids já foram notificados ao Ministério da Saúde até novembro de 1999 e estima-se que cerca de 540 mil pessoas estejam infectadas pelo HIV-1.

Dois tipos de HIV são reconhecidos, o HIV-1, responsável pela pandemia da Aids, e o HIV-2, de frequência bem menor, mais restrito ao continente africano, com descrições de casos isolados em outras regiões. O HIV é altamente polimórfico, com uma taxa estimada de mutação de 1% ao ano, fazendo com que distintas variantes virais convivam no mesmo indivíduo infectado (quais espécies), assim como subpopulações virais, denominadas de subtipos, estejam distribuídas em diferentes partes do mundo.

O estudo da diversidade viral avançou muito nos últimos anos, tendo-se já descrito cerca de 9 subtipos virais (A, B, C, D, F, G, H, J, K) pertencentes ao grupo M (majoritário), assim como identificados o grupo O (outliers), onde estão incluídas variantes

ainda mais divergentes do HIV-1. Recentemente, uma variante ainda mais divergente foi identificada em uma mulher dos Camarões, apresentando algumas regiões de homologia com o grupo M do HIV-1, enquanto que outras mostravam-se intermediárias entre o grupo M do HIV-1 e o SIVcpz, sugerindo tratar-se de um novo grupo, denominado N. Em relação aos subtipos de HIV-1, é interessante ressaltar que alguns deles são, na verdade, vírus recombinantes, originados a partir de eventos de recombinação entre subtipos conhecidos ou não. Assim, formas recombinantes circulantes A/E (descrito anteriormente como subtipo E), A/G, B/F, A/G/I, foram descritas em diferentes regiões a partir da análise de genomas virais completos. Estes dados reforçam a importância de se monitorar continuamente a diversidade do HIV e estudar suas implicações em diferentes aspectos da epidemia.

Os subtipos virais do HIV-1 têm zonas de ocorrência definidas em diferentes partes do mundo e diferem entre si por modificações genéticas e, conseqüentemente, antigênicas, representando uma limitação potencial tanto para o desenvolvimento de moléculas candidatas a vacinas, como tendo implicações potenciais na sensibilidade e especificidade dos

métodos correntes de diagnóstico sorológico e de detecção e quantificação viral. Além disso, tem se discutido também as implicações desta diversidade na patogênese e na resposta aos antiretrovirais e desencadeamento de variantes resistentes nos indivíduos infectados pelo HIV-1, assim como na própria dinâmica da epidemia nas diferentes localidades onde estes subtipos ocorrem.

No Brasil, uma série de estudos vêm sendo realizados nos últimos anos por diversos grupos de pesquisa, visando a avaliar o polimorfismo genético e antigênico das amostras brasileiras de HIV-1, principalmente no contexto de gerar informações sobre a diversidade deste vírus em nosso meio e suas potenciais implicações na eficácia de vacinas anti-HIV/Aids e, mais recentemente, na resistência e susceptibilidade aos antiretrovirais.

Assim, baseado na análise do polimorfismo genético do HIV-1 em diferentes regiões do Brasil, foi possível identificar um predomínio do subtipo B na maioria das regiões analisadas, assim como a presença importante dos subtipos F E C, cujas frequências variam de uma região a outra, e descrições isoladas dos subtipos D e A. Além disso, a presença de vírus recombinantes B/F e B/C tem sido também relatada em diferentes regiões do País.

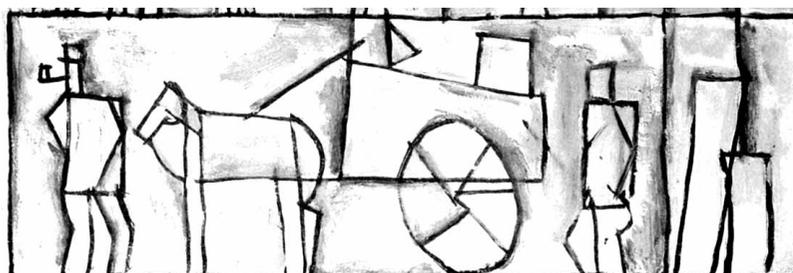
Acompanhando o perfil molecular do HIV-1 no Brasil, estudos realizados em diferentes países da América do Sul têm também mostrado um predomínio do subtipo B em todos os países estudados, assim como a presença adicional de subtipos não-B, mesmo em países onde a prevalência da infecção pelo HIV é ainda muito baixa. De fato, o subtipo F já foi identificado na Argentina, Bolívia e Venezuela, enquanto que os subtipos C, A e E foram identificados respectivamente na Argentina, Chile e Uruguai. Em relação a presença do subtipo E, é interessante ressaltar que os casos de infecção por este subtipo, na verdade uma forma recombinante A/E prevalente no sudeste asiático, foram

contraídos durante uma missão de ajuda militar àquela região por soldados uruguaios. Este fato é um exemplo claro de como estes subtipos virais são transportados e se estabelecem em novas regiões.

No seu conjunto, os dados apresentados mostram a situação atual de distribuição dos subtipos de HIV-1 no Brasil e em outros países da América do Sul. Diante possibilidade de introdução de novos subtipos e das potenciais implicações desta diversidade na questão do desenvolvimento e testagem de vacinas anti-HIV-1 e na sensibilidade e especificidade dos métodos de detecção e quantificação viral, justifica-se que os estudos nesta área continuem a ser estimulados.

---

**Obs.:** As referências bibliográficas de autores nacionais e estrangeiros utilizados pela autora estão disponíveis com os editores do *Boletim Vacinas*.



Conforme já foi abordado nesta edição, a maioria dos estudos de produtos candidatos a vacinas anti-HIV utiliza diversas partes do vírus para ativar o sistema imunitário.

O HIV é um retrovírus com envelope. Ou seja, seu material genético é expresso em RNA (ácido ribonucléico). Isso o faz diferente da maioria dos organismos vivos, que têm seu material genético expresso em DNA (ácido

desoxirribonucléico).

O envelope do HIV contém, entre outros elementos, as proteínas gp120 e gp 41. A proteína gp 120 é utilizada para ligar o HIV à célula. Algumas candidatas a vacina usam proteínas gp120 sintéticas.

Como a pesquisa de vacinas está levando em conta cada vez mais a estrutura de genes do vírus HIV, apresentamos a seguir a lista desses

genes e suas respectivas funções.

A partir dos genes os cientistas já chegaram a algumas conclusões. Por exemplo: alguns vírus HIV que não têm o gene *nef* são atenuados, isto é, as pessoas infectadas com esse tipo de vírus não progridem para Aids ou então progridem lentamente. Já o gene *tat* está sendo usado por algumas candidatas a vacina tanto preventiva quanto terapêutica.

GENES DO HIV		PRODUTO GÊNICO/FUNÇÃO
<b>gag</b>	Antígeno grupo-específico	Proteínas do cerne e da matriz
<b>pol</b>	Pollmerase	Enzimas transcriptase reversa, protease e integrase
<b>env</b>	Envelope	Glicoproteínas transmembrana. A gp120 liga-se ao CD4 e CCR5; a gp41 é necessária para a internalização do vírus
<b>tat</b>	Transativador	Regulador positivo da transcrição
<b>rev</b>	Regulador da expressão viral	Permite a exportação de transcritos não processados do núcleo
<b>vif</b>	Infectividade viral	Afeta a infectividade da partícula
<b>vpr</b>	Proteína viral R	Transporte do DNA para o núcleo. Aumenta a produção de vírion. Parada do ciclo celular.
<b>vpu</b>	Proteína viral U	Exclusiva do HIV-1. Regula o CD4 negativamente
<b>nef</b>	Fator de regulação negativa	Aumenta a replicação viral <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> . Regula o CD4 negativamente

## **Bolem Vacina Anti-HIV/Aids Junho de 2000**

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

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

### **Coordenador do projeto**

José Araújo Lima Filho

### **Editor**

Jorge Beloqui

### **Editores assistentes**

Mário Scheffer e Concília Ortona Vicentini

### **Conselho Editorial**

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

### **Presidente do GIV**

Cláudio Pereira

### **Arte**

José Humberto de Souza Santos

**Impressão e acabamento:** Hammer

**Tiragem:** 7.000 exemplares

### **Financiamento**

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

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

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

### **GIV - Grupo de Incentivo à Vida**

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

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

*Address: Rua Capitão Cavalcanti 145  
(04017-000) São Paulo SP  
Brasil*

*e-mail: giv@osite.com.br*