

Ministério da Saúde
Secretaria de Políticas de Saúde
Coordenação Nacional de DST e Aids

Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV **Pesquisa, Desenvolvimento e Avaliação**

Brasília 1999

© 1999 – Ministério da Saúde

Projeto gráfico: Assessoria de Programação Visual

Responsável: Lúcia Helena Saldanha Gomes

Editoração: Assessoria de Comunicação

Responsável: Eliane Izolan

Editor: Ermenegildo Munhoz Jr.

Supervisor gráfico e revisor: Dario Almeida Noletto

É permitida a reprodução parcial e total, desde que citada a fonte.

1ª edição: 1999

Tiragem: 3.000 exemplares

Ministério da Saúde

Secretaria de Políticas de Saúde

Coordenação Nacional de DST e aids

Esplanada dos Ministérios bloco G sobreloja

CEP 70058-900 Brasília-DF Brasil

Telefone: 61 315 25 44

Fax: 61 315 25 19

Home page: www.aids.gov.br

Publicação financiada com recursos do Projeto AD/BRA99 EO2-MS/SPS/CN-DST/AIDS e UNDCP.

Ficha Catalográfica

Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV : Pesquisa, Desenvolvimento e Avaliação / Coordenação Nacional de DST e Aids. _ 1. ed. _ Brasília : Ministério da Saúde, 1999.

39 p.

1. Síndrome de imunodeficiência adquirida 2. Pesquisa. 3. Vacinas I. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids.

Composição* do Comitê de Vacinas Anti-HIV

I – Representantes da Comunidade Científica:

José da Rocha Carvalheiro (presidente)
Adauto Castelo Filho
Bernardo Galvão de Castro-Filho
Carlos Augusto Pereira
Dirceu Bartolomeu Greco
Euclides Ayres de Castilho
Gabriel Oselka
João Batista Risi Jr.
Marisa Gonçalves Morgado
Suzana Machado de Ávila

II – Representantes de Organizações Não-Governamentais:

Harley Henriques do Nascimento - GAPA/BA
Jorge Adrián Beloqui - GIV/SP
Roberto Chateaubriand Domingues - GAPA/MG
Ronaldo Mussauer de Lima - Grupo Pela Vidda/RJ
Sandra Mello Perin - GAPA/RS

* Composto pela portaria ministerial nº 3. 119 (D.O.U. 06. 07. 98)

Sumário

1. Antecedentes	07
1.1. Epidemia de aids no Brasil.....	07
1.2. O impacto da aids no desenvolvimento:.....	08
1.3. Apresentação.....	08
1.4. A ética das pesquisas com vacinas candidatas anti-HIV.....	09
2. Objetivos do Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV	10
2.1. Objetivos específicos.....	11
3. O desafio para o desenvolvimento de vacinas anti-HIV	11
4. Processo de avaliação de vacinas	14
5. Princípios gerais para os estudos relacionados a vacinas anti-HIV	18
6. Estrutura e atividades do Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV	20
6.1. Descrição geral.....	20
6.2. Papel do Ministério da Saúde – Coordenação Nacional de HIV/Aids.....	20
6.3. Papel do Comitê Nacional de Vacinas anti-HIV.....	21
7. Avaliação de Propostas e Protocolos	21
7.1. Avaliação técnica.....	21
7.2. Atividades de pesquisa necessárias para a realização de ensaios relacionados a vacinas anti-HIV.....	21
7.2.1. Estudos virológicos e imunológicos	
Isolamento e caracterização de cepas do HIV.....	22
7.2.2. Estudos clínicos e epidemiológicos.....	23
Estudos clínicos.....	23
Estudos epidemiológicos.....	23
7.2.3. Estudos Sócio-Comportamentais.....	23
7.2.4. Desenvolvimento e produção de insumos e vacinas.....	24
7.3. Diretrizes para apresentação de propostas e protocolos.....	24
7.3.1. Comissão de monitoramento e segurança dos dados (CMSD).....	24
7.3.2. Comitês comunitários multidisciplinares de acompanhamento (CMA).....	24
7.3.3. Seleção de produtos candidatos a vacinas.....	24
7.3.4. Estabelecimento e manutenção de cortes.....	25
7.3.5. Estudos virológicos, imunológicos, desenvolvimento e produção de insumos e vacinas.....	25

8. Sumário Executivo.....	25
Planos de metas	
Curto prazo	
Curto/médio prazo	
Médio prazo	
Médio/longo prazo	
Anexo I – Atividades Específicas.....	29
1 Estudos Viroológicos e Imunológicos.....	31
Isolamento e Caracterização do HIV-1.....	31
2 Estudos Clínicos e epidemiológicos.....	32
Estudos clínicos.....	32
Estudos epidemiológicos.....	33
3. Estudos sócio-comportamentais.....	34
4. Desenvolvimento e produção de insumos e vacinas.....	36
5. Gerenciamento de Dados.....	37
Anexo II - Histórico.....	39
Participação do Brasil em testes internacionais de vacinas de HIV/aids.....	39

1. Antecedentes

1.1 A Epidemia da aids no Brasil

Os primeiros casos de aids foram descritos em 1982, em grupos sociais com perfil semelhante aos dos EUA. Após um início com baixa incidência, a epidemia tornou-se explosiva em alguns grupos de alta vulnerabilidade, especialmente em homens que fazem sexo com homens sem proteção do uso do preservativo e em Usuários de Drogas Injetáveis, que compartilhavam seringas. Progressivamente, passou a ocorrer em situações originalmente consideradas de baixa vulnerabilidade e, hoje, a transmissão heterossexual representa percentual significativo das novas infecções pelo HIV. A transmissão por transfusão sanguínea ocorreu intensamente no início da epidemia, especialmente entre hemofílicos, mas atualmente encontra-se sob controle. Da mesma forma, a transmissão perinatal também tem sido referida em valores progressivamente decrescentes após a introdução de medidas de controle que incluem sorologia na gestação e tratamento com anti-retrovirais das gestantes infectadas. O quadro a seguir apresenta o sumário dos dados do Boletim Epidemiológico de Aids da CN-DST/AIDS do Ministério da Saúde.

Boletim Epidemiológico de Aids, dados de fevereiro de 1999

DESTAQUES	DADOS
Casos notificados desde 1980	155.59
Razão entre homens e mulheres, acumulado desde 1998	3H:1M
Principal forma de exposição	sexual (52,76%)
Município com maior número de notificações	São Paulo, 35.570 casos
Município com maior taxa de incidência (casos/100.000)	Itajaí, com 845,7
Escolaridade conhecida	45% dos casos, 1º grau

Os casos iniciais de aids estavam circunscritos à região sudeste. Em 1999, há notificação de casos em todas as unidades da federação, mas sua distribuição é desigual com 76% dos casos, concentrados nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro. A epidemia deixou de concentrar-se apenas em grandes centros urbanos, havendo modificações em relação às situações de risco iniciais.

A incidência acumulada de aids cresceu de 0,005/100.000 em 1982 para 3,1/100.000 em fevereiro de 1999, quando 155.590 casos haviam sido notificados ao Ministério da Saúde. Nestes, o grupo modal de idade é de 25 a 34 anos, no sexo masculino, e de 20 a 29 anos, no sexo feminino.

A razão de sexo caiu de 29H:1M em 1985 para 2H:1M em 1999. Esta redução decorre principalmente da transmissão por heterossexuais usuários de drogas injetáveis e pela transmissão heterossexual às parceiras femininas de homens bissexuais, além do número crescente de mulheres usuárias de drogas injetáveis. No início, a epidemia concentrava-se entre homens que fazem sexo com homens, com alta escolaridade e residentes nas maiores regiões metropolitanas do país. Atualmente, ela passa, além deste processo de feminização, por interiorização e atinge as camadas mais pobres da população.

1.2. O impacto da aids no desenvolvimento

A epidemia da aids vem tendo impacto negativo sobre a expectativa de vida nas últimas três décadas, principalmente na África Sub-Sahariana. Nos países mais atingidos a expectativa de vida chega a ser até 20 anos menor do que antes da epidemia de aids.

A demanda por cuidados médicos relacionados à infecção pelo HIV está sobrecarregando sistemas de saúde já frágeis. A aids exacerba a pobreza nos países mais pobres do mundo. A doença vem atingindo, principalmente, pessoas na fase mais produtiva, ceifando vidas e deixando orfãos para serem cuidados por parentes ou pelo Estado.

1.3. A prevenção

As ações de prevenção no Brasil, coordenadas pela CN-DST/AIDS estão, epidemiologicamente, orientadas. Dessa forma, as possíveis mudanças no perfil da epidemia revertem-se em novas propostas e estratégias de prevenção.

A área de prevenção está organizada de maneira a promover atividades de educação em saúde, campanhas informativas por meio da mídia (rádio, TV, revistas e jornais) e intervenções comportamentais que visam a mudanças substantivas das práticas e comportamentos sexuais de risco em segmentos populacionais específicos. Outras estratégias de prevenção são os serviços de aconselhamento e testagem anônima, oferecidos pelos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), e o serviço de informação telefônica gratuita nacional - Pergunte Aids/Disque Saúde, para esclarecimentos sobre assuntos relacionados à transmissão, prevenção e tratamento da infecção do HIV e aids e sobre serviços especializados em saúde.

Assessorada pela Comissão Nacional de Aids, a CN-DST/AIDS considera as seguintes linhas estratégicas principais:

- Mudanças de comportamento, por meio do acesso à informação qualificada sobre os meios de transmissão e prevenção e, também, devido a mudanças na percepção de risco;

- Estabelecimento de modelos de intervenção que permitam considerar os diversos grupos populacionais, quanto à auto-avaliação em relação a situação de vulnerabilidade e risco, considerando os aspectos epidemiológicos, culturais, de gênero, os contextos sociais e valores relativos dos grupos envolvidos; aqui se incluem o estabelecimento de coortes, visando estudos sócio-comportamentais, avaliação de incidência da infecção pelo HIV e os futuros ensaios clínicos com vacinas candidatas anti-HIV. A CN-DST/AIDS já estabeleceu, por intermédio do Comitê de Vacinas anti-HIV, centros regionais para a pesquisa de vacina anti-HIV em Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo;
- Desenvolvimento de trabalhos de intervenção baseados em educação por pares e *outreach work*, ressaltando as mudanças de práticas, atitudes, valores e crenças em relação às DST/aids;
- Fortalecimento de redes sociais, objetivando atingir as ações de promoção e prevenção à saúde, que dêem suporte social aos grupos envolvidos, criando alternativas para o enfrentamento da epidemia;
- Desenvolvimento de parcerias com organizações não-governamentais, associações comunitárias e sindicatos e associações de classe, ampliando as ações de prevenção e a resposta ampliada à infecção pelo HIV;
- Criação de mecanismos institucionais para ampliar a participação do setor empresarial e das empresas privadas, e de outros agentes sociais na luta contra a aids;
- Desenvolvimento de parcerias com o setor empresarial, estimulando ações integradas com os órgãos governamentais conveniados, nas três esferas de governo: Federal, Estadual e Municipal;
- Estímulo à demanda e promoção ao acesso à dispositivos de prevenção, como preservativos e seringas descartáveis; e
- Capacitação de recursos humanos para formação de agentes multiplicadores de informação sobre as DST e o HIV/aids.

1.4. A ética das pesquisas com vacinas candidatas anti-HIV

O debate no campo da ética: consenso e dissenso

A questão ética envolvendo os ensaios de vacinas HIV/aids é motivo de grande controvérsia atual no cenário internacional. No caso brasileiro, essa questão deve ser analisada à luz de um processo recente de organização dos

procedimentos de controle ético das investigações científicas envolvendo seres humanos. Existe, desde 1996, regulamentação nacional que criou uma Comissão Nacional de Ética em Pesquisas (CONEP), subordinada ao Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Embora já existissem diversos Comitês Institucionais de Ética em Pesquisa, foi por meio dessa nova regulamentação que o processo tomou maior expressão. Existem hoje, aproximadamente, 300 Comitês Institucionais (CEP), em todos os Estados e os ensaios multicêntricos internacionais, por exemplo, devem obrigatoriamente ser encaminhadas pelos Comitês Institucionais para a avaliação da CONEP.

A posição brasileira nos debates sobre a ética dos ensaios de vacinas HIV/aids nos países em desenvolvimento é bem clara. Existe um consenso nacional, especialmente na CONEP, que somente serão admitidas mudanças que tornem as Declarações e Resoluções Internacionais cada vez mais capazes de garantir a integridade dos seres humanos participantes de pesquisas científicas em qualquer lugar do mundo. Assim, os órgãos responsáveis pelos ensaios clínicos com produtos vacinais anti-HIV no Brasil deverão proporcionar o melhor tratamento comprovado mundialmente aos voluntários que, eventualmente, se infectem pelo HIV.

Vale acrescentar que abrir mão desse princípio ético para o tratamento dos soroconvertores traz diversos riscos. Entre estes, a facilitação de se fazer o mesmo com o aconselhamento e, além disto, a diminuição das exigências éticas é um caminho de difícil retorno para sua eventual recuperação.

Assim, para garantir a segurança e a proteção dos direitos de sujeitos humanos participando de estudos de pesquisas, todos os protocolos relativos a pesquisa ligadas a vacinas anti-HIV que envolvam sujeitos humanos serão avaliados por um Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de origem (CEP), devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O Comitê avaliará o projeto de acordo com as recomendações pertinentes da CONEP, incluindo a 196/96 e a 251/97. As pesquisas com colaboração internacional devem receber o aval do, então, Programa Nacional de DST/Aids, após parecer do Comitê Nacional de Vacinas.

O projeto, quando cabível, deverá também ser avaliado pelos Comitês Institucionais de Revisão da instituição dos pesquisadores estrangeiros.

2. Objetivos do Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV

O objetivo geral do Plano é estabelecer estratégias para o desenvolvimento, a avaliação, a disseminação de informação, a disponibilização e a produção de vacinas seguras, eficazes e de custo acessível para prevenir a infecção.

2. 1. Objetivos Específicos:

1. Estabelecer os componentes necessários para o desenvolvimento dos diversos aspectos relacionados a vacinas anti-HIV: epidemiológico, clínico, comportamental e virológico;
2. Estabelecer estratégias para a avaliação da segurança, imunogenicidade e eficácia de produtos candidatos a vacinas anti-HIV preventivas, imunoterapêuticas e perinatais;
3. Estabelecer políticas e processos para planejamento, desenvolvimento, e disponibilização de vacinas seguras, eficazes e custo acessível para prevenir a infecção pelo HIV (Vacinas preventivas). Buscar-se-á o desenvolvimento de outros usos potenciais para vacinas anti-HIV (terapêutico/perinatal) e/ou imunoterapia específica;
4. Implementar, monitorar e administrar as atividades de pesquisa relacionadas a produtos candidatos a vacina anti-HIV;
5. Identificar instituições acadêmicas e de pesquisa nacionais e internacionais e agências internacionais para colaborar no esforço para o desenvolvimento e a avaliação de produtos candidatos a vacina anti-HIV;
6. Avaliar a atual capacidade das instituições nacionais para realizar as atividades de pesquisa necessárias, incluindo produção;
7. Identificar as necessidades e custos para reforçar a infra-estrutura e treinar pessoal para executar todas as atividades de pesquisa necessárias para os testes de produtos candidatos a vacina anti-HIV no Brasil, e definir as fontes de financiamento, inclusive para produção local.

3. O desafio para o desenvolvimento de vacinas anti-HIV

O desenvolvimento de vacina segura e eficaz contra a infecção pelo HIV traz diversos desafios. A vacina ideal deverá estimular respostas imunológicas capazes de bloquear a infecção por via sexual, intravenosa e a transmissão materno-fetal. Esta deverá ser ainda capaz de não só produzir anticorpos capazes de neutralizar partículas virais livres mas também respostas imunológicas celulares, capazes de destruir células infectadas. Some-se a este, o desafio do não conhecimento dos correlatos de imunidade para que se defina o que é esperado da uma vacina eficaz. Além disto, pelo que se conhece hoje é possível que sejam necessárias diversas vacinas (ou verdadeiros “coquetéis”) para lidar com os vários subtipos do HIV prevalentes nos diversos países afetados pela epidemia.

Apesar destas dificuldades, há otimismo reservado na comunidade científica em relação à possibilidade de se desenvolver uma ou mais vacinas com eficácia variada contra o HIV. Este otimismo está baseado em vários fatos. Entre estes, a) a existência de pessoas que são repetidamente expostas ao HIV, não se infectam e desenvolvam respostas imunológicas que poderiam explicar esta resistência; outras não se infectam, provavelmente, por deficiências ou modificações em receptores necessários para a penetração do HIV nas células; b) a existência de produtos vacinais capazes de proteger símios da infecção ou do desenvolvimento de doença; c) alguns produtos vacinais têm desencadeado potentes reações imunológicas em voluntários humanos; d) Outras vacinas já foram desenvolvidas com sucesso contra diversos outros vírus (e.g., hepatite, pólio, caxumba), mesmo em situações onde se conhecia menos da fisiopatogenia que na infecção pelo HIV.

Os produtos candidatos a vacinas estão sendo desenvolvidos e avaliados com três finalidades :

1. Vacinas Preventivas: para impedir a infecção pelo HIV (Imunidade esterelizante) ou prevenir a evolução para aids (Imunidade parcial);
2. Vacinas terapêuticas ou imunoterapia ativa: para impedir ou retardar a progressão da doença, diminuir a carga viral em pessoas infectadas pelo HIV e reduzir a transmissão da infecção pelo HIV de pessoas infectadas para seus contatos;
3. Vacinas perinatais: para impedir a progressão da doença em gestantes infectadas pelo HIV e a transmissão da infecção viral à criança.

Há otimismo crescente entre a comunidade científica internacional quanto à possibilidade de desenvolvimento de vacinas preventivas seguras e eficazes. No entanto, apesar dos avanços dos últimos anos, ainda não se encontram bem estabelecidos os correlatos de imunidade associados à proteção. De fato, as primeiras vacinas desenvolvidas privilegiavam a resposta imune humoral “protetora”, caracterizada pela presença de anticorpos neutralizantes, voltados, principalmente, para a alça V3 do envelope viral. No entanto, a dificuldade de neutralização de isolados primários do vírus foi sempre um fator limitante destes protocolos vacinais. Estudos recentes desvendando a estrutura molecular da gp120 elucidaram esta questão, mostrando que as regiões conservadas que se ligam aos receptores celulares encontram-se escondidas na molécula, protegidas por alças de sequências mais variáveis e altamente glicosiladas. De fato, durante o processo de interação vírus-célula o sítio de ligação ao segundo receptor só é muito rapidamente exposto após a interação da gp120 com a molécula de CD4, o que o torna um alvo de difícil acesso aos anticorpos. Além disso, em função desta complexidade estrutural, a incorporação destes epítomos em construções vacinais é ainda limitada.

Um fator de grande relevância descrito nos últimos anos por vários grupos de

pesquisa foi a associação entre a presença de linfócitos T CD8 citotóxicos concomitante com a redução da carga viral plasmática após a fase aguda da infecção pelo HIV. Estes achados reforçaram a importância da imunidade mediada por células no controle da infecção viral e levaram a uma re-orientação dos protocolos de vacinas anti-HIV. A utilização de vetores vivos, expressando antígenos virais, permite a apresentação destes para os linfócitos T CD8+ expressos no contexto da molécula de classe I do Complexo Principal de Histocompatibilidade. Neste sentido, torna-se importante levar em conta o *background* genético da população a ser vacinada, reforçando a necessidade de se testar diferentes combinações vacinais em diferentes populações.

Estudos em modelos animais têm sido conduzidos com diferentes protocolos vacinais, tanto com vacinas atenuadas ou inativadas, como empregando-se proteínas recombinantes, peptídeos sintéticos e moléculas expressas em vetores vivos, dentre outras. Dois modelos de primatas têm sido os mais amplamente utilizados: a) Em macacos *Rhesus*, os protocolos vacinais têm sido feitos utilizando-se o vírus da imunodeficiência símia (SIV), posto que esta espécie não se infecta pelo HIV. A infecção do *Rhesus* pelo SIV é de curso mais rápido, com evolução para AIDS no período de um ano, limitando, assim, as comparações entre estas duas infecções. Os diferentes protocolos testados até agora neste modelo, com exceção daqueles empregando vírus atenuado por deleção gênica, têm se mostrado pouco estimulantes no que se refere a aquisição de imunidade e subsequente proteção; b) Em chimpanzés, os estudos se mostraram mais promissores, tendo-se observado alguma proteção em alguns protocolos vacinais. No entanto, embora o chimpanzé se infecte com o HIV-1, este não evolui para a aids, o que limita a avaliação do impacto da imunidade desencadeada pelos diferentes produtos vacinais na história natural da infecção por este vírus. Construções de vírus SIV quiméricos contendo genes de HIV-1 (SHIV), assim como outras espécies de primatas têm sido utilizados mais recentemente no sentido de melhor se buscar condições que reproduzam a doença humana.

Apesar deste grande progresso, a variabilidade genética do HIV continua sendo um dos obstáculos ao desenvolvimento de vacinas. Vírus isolados de diferentes pacientes, e especialmente de diferentes regiões geográficas, demonstram variações genéticas e, conseqüentemente antigênicas, consideráveis, o que pode ser limitante para o desenvolvimento de uma vacina universal. Por exemplo, as diferenças nas seqüências de aminoácidos das glicoproteínas do envelope de isolados dos Estados Unidos e da África pode ser de até 50%. Atualmente o HIV-1 pode ser dividido em 3 grupos denominados de M (majoritário), O (outlier) e N (new ou não M, não O). Enquanto as amostras dos grupos O e N são de distribuição limitada ao continente Africano, com casos isolados do grupo O na Europa e estados Unidos, as variantes do grupo M são as responsáveis pela

pandemia da aids. Atualmente são descritos oito subtipos no grupo M (A,B,C,D,F,G,H e J), com um grau de divergência de cerca de 30% entre si, além de quatro formas recombinantes (A/E, A/G, A/B e AGI), sendo, portanto, importante saber se as cepas de HIV-1 circulando no país onde a vacina poderá vir a ser usada são suficientemente relacionadas ao protótipo vacinal em teste. Para obter este tipo de informação, é necessário se manter um programa de vigilância molecular do HIV no País, de forma a coletar de forma sistemática amostras de sangue para isolamento do HIV, visando sua caracterização biológica, genética e antigênica

Em relação às vacinas terapêuticas, resultados preliminares de testes iniciais utilizando como produto vacinal o vírus inativado e deletado da glicoproteína do envelope viral, gp120 (*REMUNE*) em pessoas infectadas pelo HIV mostraram ampliação da resposta imunitária ao vírus com estabilização e até aumento do número de linfócitos CD4+ nos recipientes da vacina. Embora estes resultados sejam encorajadores, os ensaios de imunoterapia ou imunização pós-infecção devem ser expandidos e aprofundados para ser possível melhor avaliação não só da resposta imunológica mas também dos parâmetros clínicos e virológicos, incluindo seu efeito sobre a transmissão do HIV, desenvolvimento da AIDS, e tempo de sobrevida. Atualmente, com o advento da terapia antiretroviral de alta eficácia (*HAART*), a qual leva a níveis indetectáveis de vírus circulantes, a imunoterapia pode também ser considerada como co-adjuvante do tratamento, no sentido de estimular e manter a imunidade aos antígenos virais.

4. Processo de Avaliação de Vacinas

Antes que um produto candidato a vacina anti-HIV seja avaliado em seres humanos, testes para determinar a segurança, toxicidade e imunogenicidade de vacina são conduzidos em pequenos animais e, posteriormente, em primatas não-humanos. Como já mencionado anteriormente, nos primatas têm sido realizados estudos, por exemplo, vacinando-se chimpanzés com a vacina do HIV e “desafiando-os”, experimentalmente, com HIV, ou vacinando-se macacos com vacina do SIV (um análogo do HIV) e submetendo-os a um desafio experimental com SIV. Após estas fases e, se os produtos vacinais forem seguros e capazes de estimular o sistema imunológico, estes podem entrar na fase humana dos ensaios clínicos. Assim, testes de Fase I e Fase II de segurança e imunogenicidade de produtos candidatos a vacinas são geralmente realizados em cerca de 40 a 200 voluntários humanos e a determinação de eficácia em seres humanos baseia-se em estudos de Fase III, randomizados e com controles adequados, realizado em milhares de voluntários. O quadro a seguir apresenta o sumário do desenvolvimento de ensaios clínicos com produtos candidatos a vacinas.

Quadro : Desenvolvimento de produtos candidatos a vacinas

Fase pré-clínica: Avalia-se a segurança e imunogenicidade do produto vacinal em estudos com animais. Esta fase deve sempre anteceder os testes clínicos em seres humanos.

Fase clínica: os estudos clínicos determinarão a segurança, imunogenicidade e, eventualmente, eficácia do produto em teste. Existem três fases obrigatórias para que uma vacina seja licenciada pelas autoridades competentes:

• **Fase I:**

Estudos iniciais de segurança (Inocuidade) e Imunogenicidade em número limitado de voluntários (10 a 30 pessoas). Estes estudos envolvem geralmente adultos saudáveis com baixo risco para a infecção pelo HIV, por períodos que variam entre 6 meses a um ano;

• **Fase II:**

Continuação dos estudos de segurança e imunogenicidade

Em número maior de voluntários (em torno de 200 pessoas). Avalia-se sua capacidade de estimular determinadas respostas imunológicas que podem ser indicativas de possível proteção. Testam-se doses e esquemas diversos, diferentes adjuvantes. Esta fase pode durar de 6 meses a dois anos;

• **Fase III:**

Nesta terceira e última fase antes do possível licenciamento para comercialização, a eficácia do produto vacinal é testada em grande número de voluntários (milhares de pessoas). Quanto menor for a incidência da infecção e/ou quanto menor for a eficácia esperada do produto vacinal, maior será o número de voluntários necessário. A eficácia é medida comparando a taxa de infecção das pessoas que recebem o produto o com a daquelas que receberam o placebo. Estes estudos duram de 3 a 5 anos e tem alto custo.

Nível alto de eficácia na fase III não garante a efetividade no controle da epidemia, o que deve ser avaliado em condições de funcionamento normal do sistema de saúde. Este é diferente das condições especiais em que se desenvolvem os ensaios de eficácia (fase III), quando se selecionam voluntários saudáveis que recebem o produto vacinal ou o placebo sob condições cuidadosamente controladas. A efetividade depende da cobertura a qual está associada ao preço dos produtos e ao nível de organização dos serviços de saúde.

A Tabela a seguir lista os tipos de vacinas experimentais anti-HIV que foram ou estão sendo testadas, envolvendo mais de 3.000 voluntários humanos não infectados pelo HIV em Fase I e Fase II de segurança e imunogenicidade na Austrália, Bélgica, Brasil, China, Cuba, Estados Unidos, França, Inglaterra, Suíça, Tailândia e Uganda, até 1999.

Uma vez demonstrado que são seguras e capazes de estimular respostas imunológicas duradouras, algumas destas vacinas provavelmente poderão ser avaliadas em ensaios de Fase III (eficácia) de larga escala. Apenas dois ensaios de fase III (eficácia) foram até agora iniciados, um nos EUA em 1998, com 5.000 voluntários em risco de transmissão sexual e outro em 2.500 voluntários usuários de drogas injetáveis, na Tailândia (1999). As duas vacinas experimentais atualmente em testes se baseiam na gp120 (cepas BB nos EUA e BB/BE na Tailândia). Além destas, uma vacina terapêutica (com vírus inativado, deletado de GP120) também se encontra em ensaio de fase III nos EUA.

Como há variação entre as cepas de HIV, e como as populações podem diferir quanto à sua capacidade de resposta à vacinação, produtos candidatos a vacinas deverão ser testadas nas suas diversas fases em diferentes populações/países, visando encontrar uma vacina eficaz e adequada para uso na prevenção da infecção pelo HIV e aids.

No Brasil, pela existência de diversos sub-tipos do HIV em circulação, as vacinas candidatas a serem testadas deverão estar relacionadas a eles, do ponto de vista antigênico.

Produtos Vacinais testados em fase I/II em voluntários não infectados pelo HIV*

Atualização : 1999 Vacina experimental	Produtor	Local do ensaio clínico
Sub-unidades do envelope		
rgp 160	MicroGeneSys Immuno Ag Pasteur-Merieux-Connaught Universidade de Bruxelas	EUA EUA França Bélgica
rgp 120	Biocine SmithKline/Beecham VaxGen/Genentech** Biocine/Chiron	EUA, Suíça Inglaterra EUA, Tailândia EUA/Tailândia
Peptídeos sintéticos		
V3-MPAS	United Biomedical Inc.	EUA, Tailândia, Brasil, Austrália, China
Conjugado V3PPD	Serum and Vaccines Institute	Suíça, Israel
HGP-30 (p17)	Viral Technologies	EUA, Inglaterra
V3, V3-p24	Pasteur-Merieux-Connaught	França
Peptídeos rV3	Centro Ingeniería Genética Biotecnología	Cuba
Rp24	Chiron	EUA
Partículas		
Ty-p24 VLP	British Biotechnology	Inglaterra
Vetores vivos/combinacões (prime-boost)		
Vaccinia-gp 160/rgp160	Bristol-Myers- Squibb/MicroGeneSys	EUA
Vaccinia-env/gag/pol	Therion Biologicals	EUA
Canarypox-gp160	Pasteur-Merieux-Connaught	França, EUA
Canarypox- env/gag/pol/rgp120	Pasteur-Merieux-Connaught/ Chiron	EUA, Uganda
Canary pox- env/gag/pol/prot/rgp120	Pasteur-Merieux-Connaught/ Chiron	França, EUA
“Naked” DNA		
Env/ver	Apollon	EUA

* Adaptado de Osmanov, Esparza, 1998

** Iniciado ensaio de fase III, nos EUA (1998) e Tailândia (1999)

5. Princípios gerais para os estudos relacionados a vacinas anti-HIV

1. Todos os produtos candidatos a vacinas anti-HIV a serem testados devem, primeiramente, ser aprovadas em estudos de segurança e imunogenicidade em modelos animais. Para a avaliação em seres humanos o estudo deverá atender as resoluções pertinentes do Conselho Nacional de Saúde/CONEP.
2. A pesquisa de vacinas anti-HIV pode envolver estudos de Fase I (segurança), Fase II (imunogenicidade) ou estudos de Fase III (eficácia). Se o estudo proposto for de segurança ou de imunogenicidade, o protocolo do estudo deve também incluir um plano para futuros estudos de eficácia;
3. Devem ser estabelecidos, antes do início do estudo, os marcadores laboratoriais a serem utilizados para distinguir entre infecção natural pelo HIV e a resposta imune ao produto vacinal;
4. No caso do produto candidato tiver sido desenvolvido no exterior, todos os pesquisadores, tanto do país de origem do produto quanto do Brasil, devem colaborar em todas as etapas do estudo, desde o desenvolvimento de protocolos até a disseminação dos dados;
5. As pesquisas visando avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia de candidatas a vacinas anti-HIV no Brasil deverão ser amplamente divulgadas, tanto nacional quanto internacionalmente. Essa divulgação deverá ocorrer precocemente, facilitando a discussão entre os pesquisadores e com a sociedade civil, dos aspectos éticos e científicos do Projeto, com transparência e visibilidade.
6. É da maior importância aplicar os princípios do consentimento livre e esclarecido. O consentimento deve ser obtido, por profissional capacitado, em ambiente que respeite a dignidade de cada indivíduo. Os termos do consentimento deverão ser compreensíveis, levando em consideração a linguagem, cultura e condições dos participantes;
7. O protocolo do estudo deve incluir garantias escritas de que o produtor da vacina fornecerá quantidades suficientes da mesma, gratuitamente, para todo o período do estudo. Se o estudo proposto for para segurança e/ou imunogenicidade, juntamente com planos para estudos de eficácia, deve haver garantia escrita de que o produtor fornecerá quantidades suficientes de vacina, gratuitamente, para todos os estudos propostos. Se o produto candidato se mostrar eficaz, deverá haver garantia de fornecimento gratuito para todos os participantes do estudo, enquanto for necessário para garantir sua ação imunizante;

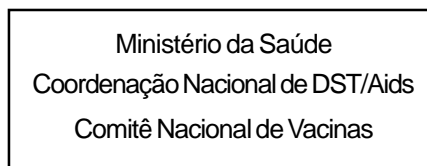
8. Deve haver garantia escrita de que, se o produto candidato a vacina em estudo provar ser eficaz e apropriado para o uso público em grande escala, incluindo, se indicado, cepa-específica, o fabricante fornecerá esta vacina ao Brasil a preços especiais dentro de um período apropriado;
9. Mecanismos para garantir a transferência de tecnologia, incluindo a produção local no caso de vacina desenvolvida no exterior, bem como as questões relativas a propriedade intelectual, deverão ser acordados *a priori* por todos os parceiros envolvidos;
10. Deve haver aconselhamento adequado para todos os voluntários da pesquisa tanto no recrutamento quanto nas diversas fases do estudo. Planejamento para o processo de aconselhamento deve estar incluído nos protocolos de pesquisa;
11. O(s) patrocinador(es) do estudo deverá(ão) garantir às instituições envolvidas nos estudos de vacinas anti-HIV todo o apoio para desenvolverem o potencial de pesquisa exigido pelo estudo, incluindo treinamento de pessoal, apoio logístico e infraestrutura;
12. Todos os estudos devem ser conduzidos por um grupo de pesquisadores com conhecimento e experiência multidisciplinar. A instituição responsável deve ser brasileira e o pesquisador principal vinculado à mesma;
13. Deve haver acordo prévio de que, se alguma complicação ou dano ocorrer aos voluntários devido ao produto vacinal, o patrocinador se responsabilizará pelo tratamento e reabilitação de tais voluntários. Deve ser garantido aos voluntários o acesso aos melhores cuidados preventivos e terapêuticos comprovados. Deverá ser estabelecido acordo com hospitais ou instituições de assistência à saúde para fornecer os serviços médicos e de reabilitação necessários;
14. Deve ser estabelecido sistema de monitoramento para efeitos colaterais de longo prazo nos voluntários, acompanhando-os por, pelo menos, 5 anos após o término do estudo;
15. Todos os estudos de vacinas de HIV/AIDS devem ser avaliados e monitorados pelo Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV;

Os protocolos encaminhados para avaliação devem estar de acordo com as Resoluções 196/96 e 251/97 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

6. Estrutura e atividades do Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV/Aids

6. 1. Descrição Geral

O Plano Nacional compreende estudos virológicos e imunológicos, estudos clínicos e epidemiológicos, estudos sócio-comportamentais, e desenvolvimento e produção de insumos e vacinas. Tem a seguinte estrutura:



- identificação de prioridades para pesquisas;
- avaliação de propostas de pesquisa;
- adequação de infra-estrutura, incluindo treinamento; e
- garantia do cumprimento dos requisitos éticos internacionais.

Estudos Viroológicos e Imunológicos	Estudos Clínicos e Epidemiológicos	Estudos Sócio-Comportamentais	Desenvolvimento e Produção de Insumos e Vacinas
. Isolamento e caracterização do HIV . CTL . Anticorpos neutralizantes	. Estabelecimento de coortes (soropositivos, soronegativos, perinatal) . Estudos de incidência do HIV . Estudo de fatores de risco . Ensaios Fase I/II (segurança e imunogenicidade) . Ensaios Fase III (eficácia) . Acompanhamento a longo prazo de participantes do estudo.	. Estudos de vulnerabilidade . Avaliação de medidas de prevenção não vacinal . Estudo da dinâmica social da epidemia	. Disponibilização dos produtos . Propriedade intelectual . Transferência de tecnologia

6. 2. Papel do Ministério da Saúde - Coordenação Nacional de DST/AIDS

De acordo com a estratégia nacional multisectorial para a prevenção e o controle de DST/AIDS, a CN-DST/AIDS acional é o setor chave para a implementação do plano de desenvolvimento de vacinas proposto. Com assessoria do Comitê Nacional de Vacinas, é responsável pelo planejamento e implementação de todas as atividades relacionadas à avaliação de vacinas anti-HIV no país.

6. 3. Papel do Comitê Nacional de Vacinas anti- HIV

As principais responsabilidades do Comitê são:

- 1.coordenar as atividades relacionadas a vacinas anti-HIV, em conjunto com a CN-DST/AIDS;
- 2.auxiliar a CN-DST/AIDS a identificar atividades prioritárias relacionadas a vacinas anti-HIV, incluindo estudos virológicos e imunológicos, estudos clínicos e epidemiológicos, estudos sócio-comportamentais, e desenvolvimento e produção de insumos e vacinas;
- 3.identificar necessidades de adequação de infra-estrutura institucional e treinamento;
- 4.estimular acordos de transferência de tecnologia;
- 3.avaliar os protocolos e propostas de pesquisa relativos a vacinas anti-HIV.

7. Avaliação de Propostas e Protocolos

7. 1. Avaliação técnica

Propostas e protocolos de pesquisas relacionados a vacinas anti-HIV devem ser submetidos à CN-DST/AIDS, antes que possam ser implementados. A CN-DST/AIDS, através do Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV, deve exigir que os protocolos de vacinas satisfaçam as especificações de código apropriado de Boas Práticas Clínicas (BPC) e de Laboratório, e as do Conselho Nacional de Saúde (Comissão Nacional de Ética em Pesquisas - CONEP).

7.2. Atividades de pesquisa necessárias para a realização de ensaios relacionados a vacinas anti-HIV

O Comitê Nacional de Vacinas assessorará a CN-DST/AIDS para:

- Identificar as prioridades de pesquisa nas diversas áreas incluídas no Plano;
- Facilitar a colaboração entre todas as instituições participantes, com a melhor utilização possível da infraestrutura, do pessoal e da experiência;
- Rever as propostas de pesquisa apresentadas e buscar vias de financiamento, quando pertinente;

- Garantir a qualidade contínua na implementação do Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV;
- Interagir com outros ministérios e agências nacionais de pesquisa;
- interagir com agências internacionais e com a indústria farmacêutica.

Para a realização dos diversos estudos relacionadas a vacinas anti-HIV, o Ministério da Saúde apoiará instituições e pesquisadores, com a manutenção e a criação de novos “Centros de Desenvolvimento e Avaliação de Vacinas Anti-HIV”. Cada “Centro” poderá incluir todas as instituições participantes trabalhando nas diversas áreas prioritárias já definidas no Plano Nacional.

Estas instituições devem ser capazes de interrelacionar-se para realizar estudos abrangentes relacionados a vacinas anti-HIV e a factibilidade desta interrelação dependerá de vários fatores, incluindo: localização geográfica, estrutura administrativa das instituições e a demonstração clara de sua disposição de trabalharem em conjunto. É ainda essencial que tenham boa relação de trabalho com potenciais populações de estudo para futuros testes de vacina, com a mídia e com as ONG.

Para executar as atividades de pesquisa, as instituições brasileiras e seus eventuais colaboradores internacionais deverão ter experiência ou a capacidade potencial para:

7.2.1. Estudos Viroológicos e Imunológicos, incluindo:

- isolamento e caracterização de cepas do HIV;
- pessoal treinado em imunologia e retrovirologia;
- experiência de pesquisa em virologia do HIV, imunologia e biologia molecular;
- técnicas estabelecidas: avaliação humoral e celular da resposta à infecção pelo HIV; citometria de fluxo, técnicas para determinação de carga viral; avaliação de resistência aos anti-retrovirais;
- equipamento e instalações de contenção adequadas; e
- disponibilidade em trabalhar como laboratório de referência para os Centros e instituições responsáveis pela condução dos estudos clínicos/epidemiológicos/sócio-comportamentais.

7.2.2. Estudos Clínicos e Epidemiológicos

Estudos clínicos incluindo:

- pessoal treinado em pesquisa clínica e fornecimento de cuidados médicos a pacientes com HIV/aids;
- acesso a laboratório clínico com boas práticas laboratoriais;
- possibilidade de fornecer educação e aconselhamento necessários;
- acesso a populações adequadas para os ensaios clínicos de fase I/II e eventuais testes de eficácia.

Estudos epidemiológicos e gerência de dados, incluindo:

- pessoal treinado em epidemiologia;
- experiência na realização de estudos de coorte/testes clínicos;
- acesso a populações com provável alta incidência de HIV;
- fornecimento de educação e aconselhamento a populações de estudo;
- experiência em acompanhamento de coortes e em gerência de dados e análise estatística;
- equipamento e programas de informática adequados para estudos epidemiológicos.

7.2.3. Estudos Sócio-Comportamentais, incluindo:

- sólidos conhecimentos sobre os aspectos teóricos e práticos das questões sociais e comportamentais da infecção pelo HIV;
- pessoal treinado em metodologia de pesquisa, com conhecimento sobre abordagens quantitativas e qualitativas;
- sensibilidade às formas de informar o público e interação com os meios de comunicação de massa;
- inserção na área de prevenção às dst/aids, com capacidade reconhecida de relacionamento e intercâmbios com as ONG.

7.2.4. Desenvolvimento e Produção de Insumos e Vacinas, incluindo:

- potencial ou capacidade instalada para produzir insumos necessários para a realização das pesquisas e eventualmente produzir ou participar na produção de vacinas anti-HIV;

7.3. Diretrizes para Apresentação de Propostas e Protocolos

O Comitê receberá todas as propostas e protocolos relacionados às diversas etapas do desenvolvimento de vacinas anti-HIV para registro e exame quanto a ordenamento prioritário e relevância. Seus aspectos técnicos, científicos e éticos serão avaliados.

7.3.1. Comissão de monitoramento e segurança dos dados (CMSD)

Recomenda-se o estabelecimento para cada ensaio de comissões de monitoramento e segurança dos dados (CMSD), para avaliar os dados provenientes das pesquisas de vacina anti-HIV realizadas no Brasil. Estas comissões deverão ser multidisciplinares, com participação de pessoas não vinculadas ao estudo, aos pesquisadores ou aos patrocinadores. Nos ensaios multicêntricos internacionais recomenda-se ainda o estabelecimento de CMSD internacional, com representação apropriada de instituições de pesquisa e órgãos reguladores nacionais e internacionais.

7.3.2. Comitês Comunitários Multidisciplinares de Acompanhamento (CCMA)

Recomenda-se o estabelecimento para cada ensaio clínico de Comitês Comunitários Multidisciplinares de Acompanhamento (CCMA). Esses comitês deverão participar do processo da pesquisa, especialmente no que se relaciona com os aspectos éticos e os direitos humanos dos voluntários. Estes comitês devem ser independentes dos pesquisadores e dos patrocinadores.

7.3.3. Seleção de produtos candidatos a vacinas

O Comitê Nacional de Vacinas, em conjunto com a CN-DST/AIDS, revisará todos os dados pré-clínicos e resultados prévios de testes em seres humanos e recomendará ou não um produto vacinal para avaliação de acordo com os Princípios Gerais para os Estudos relacionados a vacinas anti-HIV, já definidos neste Plano. A decisão será baseada na relevância da pesquisa para o País, na evidência da segurança e imunogenicidade, na relação do antígeno vacinal com os HIV circulantes no País e na sua potencial eficácia.

7.3.4. Estabelecimento e manutenção de coortes:

Para a avaliação da incidência da infecção pelo HIV, para estudos comportamentais, aconselhamento e discussão sobre participação livre e esclarecida em ensaios com produtos candidatos a vacinas, deverão ser estabelecidas e mantidas coortes, epidemiologicamente, compatíveis com os objetivos da pesquisa.

7.3.5. Estudos virológicos, imunológicos, desenvolvimento e produção de insumos e vacinas:

Para o desenvolvimento não só dos ensaios clínicos mas, principalmente, para a transferência de tecnologia, com pesquisa e produção local de insumos e das próprias vacinas candidatas, deverão ser estabelecidos projetos específicos nas diversas áreas envolvidas.

8. Sumário Executivo

No entender do MINISTÉRIO DA SAÚDE:

1. Todos os esforços devem ser combinados para impedir a maior disseminação da infecção pelo HIV, para continuar os trabalhos na prevenção, para propagar os apelos por solidariedade e não-discriminação, para prover tratamento contra o vírus e as infecções oportunistas e para estabelecer pesquisas para novos medicamentos e vacinas;
2. Em projetos internacionais, todos os pesquisadores envolvidos deverão colaborar em todos os estágios do estudo, desde o planejamento dos protocolos até a utilização dos resultados obtidos;
4. Os diversos testes de fase I/II, realizados nos países de origem, deverão, quando julgado conveniente, ser aqui repetidos. Isto se justifica pelas possíveis diferenças nas respostas imunológicas e nos efeitos colaterais por fatores tais como: nutrição; cepas virais diferentes; presença de outras infecções e/ou diferenças genéticas nas diversas populações. As provas repetidas ou paralelas na fase I/II contribuirão também para o treinamento e o fortalecimento institucional;
5. Deverá haver divisão equalitária dos benefícios e dificuldades da pesquisa. O Brasil deverá ter acesso aos medicamentos, estratégias de prevenção, cuidados de saúde, vacinas e quaisquer outros benefícios resultantes do estudo;
6. Os projetos de pesquisa devem incluir capacitação em todos os níveis e não apenas em relação à pesquisa específica. Isto inclui suporte para infra-estrutura e melhoria das condições de pesquisa;

- 7.É de fundamental importância a expansão dos estudos imunológicos, virológicos e clínico-epidemiológicos no Brasil;
- 8.É oportuno aprofundar conhecimentos científicos sobre a influência da variabilidade genética, tanto do agente infeccioso quanto do hospedeiro na eficácia da vacina, além da avaliação de outros fatores regionais e
- 9.Deve ser enfatizado qual decisão sobre os tipos de vacinas a serem avaliadas, o planejamento definitivo da pesquisa, a identificação de locais e respectivas instituições, e todos os demais elementos inerentes à realização de ensaios clínicos relacionados a vacinas anti-HIV no Brasil, deverá ser baseada em critérios estritamente éticos e científicos, internacionalmente aceitos.

A presente revisão do Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV expande o escopo de sua atuação no esforço nacional e internacional, buscando o desenvolvimento e disponibilização de vacina(s) anti-HIV eficaz(es). Consideram-se prioritários:

- a) estudos virológicos e imunológicos (isolamento e caracterização do HIV, com o estabelecimento de repositório nacional, e de técnicas de avaliação de imunidade humoral e celular);
- b) estudos clínicos e epidemiológicos (estabelecimento e manutenção de coortes (soropositivos, soronegativos, perinatal). Estudos de incidência do HIV, Estudo de fatores de risco, ensaios fase I/II (segurança e imunogenicidade), ensaios fase III (eficácia);
- c) estudos sócio-comportamentais (estudos de vulnerabilidade, avaliação de medidas de prevenção não-vacinal, estudo da dinâmica social da epidemia) e
- d) desenvolvimento e produção de insumos e vacinas (disponibilização dos produtos; propriedade intelectual, transferência de tecnologia).

Planos de metas:

Curto prazo:

- estabelecimento de fóruns de discussão, inclusive na página eletrônica do Ministério da Saúde, para o desenvolvimento dinâmico do Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV, aprofundando e expandindo as inter-relações com a comunidade científica e a sociedade civil;
- realização de reunião internacional para a apresentação do Plano, visando divulgação, contatos, troca de experiências e atualização;

- realização de reunião com agências financiadoras, produtores, pesquisadores e instituições brasileiras e sociedade civil;
- aprofundar as relações de colaboração efetiva, não só sul-norte mas, principalmente, sul-sul.

Curto/médio prazo:

- definir prioridades de pesquisa e desenvolvimento nas diversas áreas, com financiamento e colaboração, através das FAPs, FINEP, CNPq, Ministério da Saúde, UNAIDS, Banco Mundial e outras agências internacionais;
- incentivar estudos de fase I e fase II com vacinas candidatas anti-HIV, reforçando os centros de vacinas já existentes e promovendo o estabelecimento de novos centros.

Médio prazo:

- preparar para ensaios fase III (reforço e expansão das coortes, inclusive para novos centros, adequação da infra-estrutura, treinamento de pessoal);
- transferência de tecnologia.

Médio/longo prazo:

- produção de insumos e vacinas.

Anexo I - Atividades específicas

Neste anexo encontra-se de maneira transparente a principal mudança desta *Revisão* do Plano em relação ao original (de 1992). Então, concebia-se, por exemplo, a participação da Epidemiologia exclusivamente como viabilizadora de estudos de coorte para testes de eficácia. Da mesma forma, encaravam-se os estudos “de laboratório” exclusivamente como *de isolamento e caracterização das cepas de HIV circulando no país*. Os estudos clínicos, para testes de produtos (ou conceitos) em fase I (segurança/ inocuidade) e fase II (imunogenicidade). Os estudos comportamentais, para avaliar a aceitação de testes de eficácia (fase III) por parte de voluntários recrutados, das autoridades e da opinião pública.

Na verdade, ao se iniciarem os primeiros estudos tornou-se meridiano que os quatro componentes do Plano original estavam de tal maneira inter-relacionados que seria impossível mantê-los isolados. Nesta dinâmica, transformaram-se mutuamente: os estudos epidemiológicos foram conduzidos em íntima associação com os comportamentais e clínicos, num modelo ainda em fase de ajustes. Modelo que transformou as perspectivas de ambos os campos e clama por um competente processo de triangulação metodológica que ultrapasse a mera composição de uma matriz de dados qualitativos e quantitativos empíricos. Em particular, deve ser aprofundada a questão do emprego da categoria *vulnerabilidade*, ao invés de usar o conceito epidemiológico de *risco*, geralmente obtido por medidas em regressões logísticas (*odds ratio*).

Os estudos “de laboratório” privilegiaram o monitoramento da epidemia em consonância com os desenvolvimentos recentes da Epidemiologia molecular. Desenvolveram-se nos terrenos da virologia, da imunologia e da bioquímica, buscando maior compreensão do processo em nível molecular, celular e de sistemas orgânicos. Além disto, contribuíram para melhorar as avaliações virológicas (e.g., determinação de carga viral, diagnóstico precoce) e imunológicas.

Os estudos clínicos também incorporaram novas perspectivas, influenciados pelos resultados dos trabalhos epidemiológicos e comportamentais com os voluntários das coortes de incidência. Um importante desenvolvimento foi resultado das soro-conversões entre os voluntários acompanhados. De um lado, o isolamento precoce do HIV pelo sistema de laboratórios estabelecidos em rede associada ao Plano Nacional de Vacinas anti-HIV. De outro, o estudo do desenvolvimento da infecção (história natural da doença) nesses soro-convertidos recentes, sem intervenção terapêutica imediata ou empregando a tática do tratamento precoce com combinações de anti-retrovirais. Neste caso,

os estudos clínicos contribuem para a compreensão dos desfechos intermediários dos estudos de vacinas (*secondary end points*). Um único ensaio fase I/II (segurança/ imunogenicidade) foi realizado no período, em 1995/96, utilizando peptídeo sintético produzido por laboratório dos E.U.A. (U.B.I.). Os resultados, embora não-satisfatórios pela natureza e duração da resposta imunológica, permitiram algumas conclusões importantes: (1^a) O produto pode ser considerado seguro, sem efeitos adversos significativos; (2^a) O estudo possibilitou ampla discussão sobre os aspectos técnicos e éticos de ensaios com vacinas candidatas no Brasil; (3^a) As equipes que participaram do estudo, em Belo Horizonte e no Rio de Janeiro, ganharam experiência que será importante em novos ensaios clínicos no futuro.

Numa concepção mais de acordo com essa nova realidade, consideram-se os diversos eixos do novo Plano (Revisão 1999) como *Componentes*. Entretanto, estes continuarão a ser denominados *Estudos* pela maior concentração de elementos de uma das áreas disciplinares envolvidas e para conservar a comparabilidade com o Plano original (1992) e com os planos desenvolvidos com a participação do UNAIDS/OMS em outros países em vias de desenvolvimento. Temos, portanto, uma decisão explícita e deliberada de considerar como indispensável a natureza transdisciplinar dos ESTUDOS SOBRE VACINAS ANTI-HIV. Nestes, podem ser identificados os diversos componentes: virológico, imunológico, clínico, epidemiológico e comportamental, nos seguintes itens:

- estudos virológicos e imunológicos;
- estudos clínicos e epidemiológicos; e
- estudos sócio-comportamentais.

Os estudos clínicos e epidemiológicos foram agrupados num único item pela quase impossibilidade de separar os respectivos componentes nas três fases dos “ensaios clínicos”, nos de história natural da doença e mesmo nos de terapia precoce e observação dos “end points” secundários. Os sócio-comportamentais foram mantidos em separado apesar de suas interações com os demais, em particular os epidemiológicos. Foi acrescentado um novo capítulo inexistente na versão original do Plano, embora alguns de seus aspectos estivessem nele contemplados:

- Desenvolvimento, produção e disponibilidade de insumos e vacinas.

1. Estudos Viroológicos e Imunológicos

Isolamento e Caracterização do HIV-1:

Dada a importância e necessidade de obter informações sobre as propriedades genéticas e antigênicas das cepas do HIV que causam a epidemia no Brasil, pesquisas de isolamento e caracterização do HIV devem receber alta prioridade no Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV. O objetivo geral desses estudos é o estabelecimento de um sistema para monitorar a variação genética e antigênica de cepas de HIV no Brasil. Esta informação é necessária para a avaliação e o desenvolvimento de vacinas anti-HIV potencialmente eficazes para o País.

Para obter os dados necessários para correlacionar as propriedades genéticas, imunológicas e biológicas de isolados de HIV-1 e para facilitar o desenvolvimento de vacinas apropriadas a CN-DST/AIDS, inicialmente, estabeleceu a Rede Colaborativa para o Isolamento e a caracterização do HIV-1 no Brasil. Esta Rede era constituída por Sítios Primários, um Laboratório Nacional de Referência e Laboratórios Secundários. Os Sítios Primários estavam localizados em Belo Horizonte; Rio de Janeiro e São Paulo, responsáveis pela seleção de voluntários, coleta e envio das amostras para o Laboratório Nacional de Referência. Este Laboratório era responsável pelo isolamento, expansão e estoque viral como também pela distribuição de amostras para os laboratórios secundários da rede. Estes por sua vez realizam a caracterização genética, biológica e imunológica das amostras. Participaram como Sítios Primários a Universidade Federal de Minas Gerais, o ambulatório do Banco da Providência e o Hospital Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, Centro de referência sobre Aids de Santos e o Projeto Bela Vista em São Paulo. O Laboratório Central de Referência estava localizado no Laboratório Avançado de Saúde Pública do Centro de pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz, Salvador-BA. Os laboratórios estavam representados pelo Laboratórios de Aids e Imunologia Oswaldo Cruz, LASP, CpqGM, FIOCRUZ; Laboratório de Virologia Molecular da UFRJ; o Laboratório de Retrovirologia e Serviço de Microbiologia do Instituto Adolfo Lutz em São Paulo e o Laboratório de Virologia da UFMG.

Três projetos foram desenvolvidos por esta Rede: a) Caracterização genotípica, biológica e imunológica de isolados do HIV-1 (amostras prevalentes) provenientes de três sítios de avaliação de vacinas (RJ, MG e SP); b) Caracterização genotípica, biológica e imunológica de isolados do HIV-1 (amostras incidentes) provenientes de três sítios de avaliação de vacinas; c) Prevalência de subtipos do HIV-1 no Brasil.

Em abril de 1997, esta Rede foi reestruturada passando a ser constituída por Sítios de Coleta, Repositório Nacional, Laboratório de Sequenciamento e Sorotipagem, Laboratório de HMA e um Comitê Técnico Assessor.

Com o recente progresso nos estudos sobre o polimorfismo do HIV-1 no Brasil e com o objetivo de reduzir custos propõe-se nova estratégia para a vigilância deste polimorfismo, com a inclusão ao Repositório Nacional, pelo Laboratório Avançado de Saúde Pública/CPqGM e Laboratório de Aids e Imunologia Molecular/IOC, das atividades de triagem pelo HMA e Sequenciamento das amostra.

2. Estudos Clínicos e epidemiológicos

Estudos Clínicos

São necessários pesquisadores experimentados e infra-estrutura apropriada para realizar os testes clínicos de Fase I/II (segurança e imunogenicidade) e de fase III (eficácia) com produtos candidatos a vacinas anti-HIV. O acompanhamento cuidadoso e freqüente de efeitos colaterais, resultados clínicos finais, e resultados laboratoriais é da maior importância. Os pesquisadores devem ter acesso a serviços médicos e laboratoriais especializados aos quais possam encaminhar os voluntários que desenvolvam problemas ou complicações médicas.

As instalações para estes testes clínicos devem ter espaço, equipamento, e pessoal treinado para o recrutamento de voluntários, suas entrevistas e aconselhamento, exames físicos, atividades de enfermagem, gerência de dados, armazenamento de registros do estudo e de materiais, e armazenamento adequado das vacinas. Exames clínicos laboratoriais que serão necessários para os ensaios incluem determinação dos níveis de CD4 e CD8, carga viral, além dos exames hematológico básicos, testes de função hepática e renal, glicemia, exames de gravidez, exames de urina e testes para o diagnóstico das DST. Os laboratórios que executam estes exames devem cumprir as boas práticas de laboratório exigidos pela Comissão de Monitoramento e Segurança dos Dados, produtores de vacinas, e autoridades reguladoras nacionais e internacionais para o registro de vacinas.

Devem ser estabelecidas diretrizes adequadas para que haja consenso sobre como e quando quebrar códigos durante os exames para monitorar o progresso da pesquisa. Considerações éticas devem ser tratadas rigorosamente, de acordo com os padrões internacionais. Para o acompanhamento adequado, os orçamentos deverão incluir condições para facilitar a participação dos voluntários, incluindo acomodações (se necessário), alimentação e custos de transporte. Informações de saúde devem ser fornecidas tanto aos vacinados quanto à população em geral. Os laboratórios participantes nos testes clínicos devem ter padrão internacional.

A seleção e o treinamento de pessoal de pesquisa adequado são exigências urgentes. Devem levar em consideração: boa motivação, interesse e dedicação dos candidatos;

treinamento em metodologias de pesquisa; e um curso rápido e rigoroso sobre aconselhamento para funcionários de todos os níveis; seminários e treinamentos individuais periódicos para treinamento e aperfeiçoamento em serviço; reuniões entre pessoal ou diferentes centros de teste, e o fornecimento de revistas e outras publicações relevantes. Deve-se encorajar o treinamento no local, mas unidades e indivíduos podem, independentemente, buscar treinamento para seus funcionários em instituições adequadas no Brasil ou no exterior.

A equipe de pesquisa deve ser composta de pesquisador principal; médicos; equipe de enfermagem; cientistas sociais e psicólogos, pessoal responsável pelo aconselhamento; laboratoristas; farmacêuticos, gerentes de dados/bioestatísticos. Quaisquer outros profissionais necessários para um teste clínico adequadamente realizado devem ser incluídos no ambiente clínico ou no laboratório de referência local. Deve ser encorajado o estabelecimento de comitês comunitários de acompanhamento.

Estudos Epidemiológicos

Em estudos desta natureza é desnecessário ressaltar a importância de seu componente epidemiológico. A questão fundamental, mas não exclusiva, é a da preparação de Estudos de Coorte para estabelecer as linhas de base relacionadas com o comportamento da epidemia em setores determinados da população. Como se dá a sua difusão e quais são as características epidemiológicas mais relevantes quando se elegem para estudo grupos de variada vulnerabilidade. Nestes, procura-se determinar: frequências relativas de HIV positivos entre os candidatos a participar do estudo (incorretamente chamadas *prevalências*), perfis de comportamentos e práticas e, especialmente, a incidência de novas infecções entre os voluntários selecionados. Para isto as Instituições de Pesquisa devem ser capazes de realizar os procedimentos usuais em estudos epidemiológicos, entre os quais estão obrigatoriamente incluídos os que são indicados a seguir.

Devem ser desenvolvidas ou reforçadas instituições com a capacidade de recrutar, matricular e fazer o acompanhamento longitudinal de pessoas soronegativas em relação ao HIV, preparando-se para a realização de testes de fase III de eficácia em vacinas preventivas do HIV. Os pré-requisitos para tais instituições devem incluir os seguintes, entre características institucionais, suas competências e o que podem oferecer aos participantes da coorte:

- 1.a coorte estudada deve ter acesso a uma instituição médica onde os voluntários possam receber tratamento para problemas médicos surgidos durante um teste de vacina que venha a ser proposto;

2. as instituições devem ter a capacidade de gerir e analisar dados de todos os estudos multidisciplinares realizados;
3. são necessários estudos epidemiológicos sobre os modos de transmissão do vírus e a incidência de infecção pelo HIV nas coortes soronegativas deve ser determinada e monitorada;
4. aconselhamento e intervenções para prevenir a infecção pelo HIV devem ser fornecidos aos participantes da coorte estudada, e os seus efeitos sobre a incidência do HIV devem ser determinados e monitorados;
5. a coorte deve ter acesso a instalações laboratoriais apropriadas para a realização de testes imunológicos, hematológicos e químicos adequados;
6. uma das prioridades do estudo de coorte deve ser a investigação comportamental e/ou sociológica contínua, visando compreender os fatores sociais/comportamentais/culturais que a influenciam, incluindo fatores de risco para infecção pelo HIV. Esta exigência faz dos estudos epidemiológicos parceiros inevitáveis dos sócio-comportamentais, que analisamos em separado e

Dois outros aspectos, presentes no Plano original (1992) devem ser mencionados. Um deles se refere mais à viabilidade dos ensaios de eficácia (fase III) do que aos estudos preliminares de coorte para estabelecimento das “linhas de base” da infecção no grupo estudado. Trata da incidência presumível que não pode ser muito pequena (ao menos algo em torno de 2,0 por 100 pessoas-ano de seguimento), e trata também da proporção de perdidos de seguimento durante o acompanhamento, que não pode ser muito grande. Ambas essas características somente podem ser estimadas “a priori” após os necessários estudos preliminares em coortes de incidência.

O outro, vale sempre, em qualquer circunstância, e refere-se mais ao compromisso dos financiadores (“sponsors”) do que às Instituições. Trata do financiamento do estudo que deve ser garantido, estável e de longo prazo.

3. Estudos Sócio-comportamentais

Os estudos da área social desdobram-se em três aspectos: o levantamento de informações contextuais; a compreensão do ponto de vista dos participantes e o apoio da comunidade. O levantamento de informações contextuais, antecede o início dos ensaios e constitui-se como pano de fundo essencial para as demais ações. incorpora quatro dimensões interrelacionadas que deverão ser exploradas através de estudos específicos ou através da familiarização com estudos já existentes. A primeira refere-se às questões sócio-demográficas que possibilitam a definição

das estratégias de recrutamento. A segunda dimensão volta-se à compreensão da dinâmica dos serviços de saúde disponíveis na região do estudo de modo a poder definir estratégias de recrutamento e de acompanhamento de intercorrências. A terceira refere-se à compreensão do sistema de crenças e valores e mapeamento das informações disponíveis sobre vacinas em geral e vacinas para o HIV em específico visando disponibilizar os conteúdos necessários para propiciar o consentimento consciente para participação nos ensaios de vacina. Finalmente, a quarta dimensão refere-se à identificação dos interlocutores essenciais, pessoas que representam os grupos dentre os quais serão recrutados os voluntários. Há aqui uma gama de instituições a serem consideradas, pertencentes à esfera governamental e à sociedade civil organizada. O mapeamento das ONG da área de direitos humanos e aids e a interlocução com suas lideranças é tarefa essencial para garantir a condução ética dos ensaios de vacina. Obviamente, insere-se nesta etapa a apropriação dos conhecimentos básicos sobre as questões éticas relacionadas com os ensaios de vacinas, o que implica não apenas na informação sobre os procedimentos próprios de encaminhamento de propostas de ensaios de vacina, como também na identificação das preocupações da comunidade nesta esfera.

Quanto ao ponto de vista dos participantes, são dois os aspectos a serem considerados: o recrutamento propriamente dito e o acompanhamento dos participantes durante o período de duração do ensaio. A questão crucial do recrutamento, na perspectiva dos estudos sociais, é a compreensão das motivações para participação nos ensaios de vacina. Estas motivações estão em parte ancoradas nos repertórios disponíveis para dar sentido às vacinas, aspecto esse que está intrinsecamente relacionado às experiências passadas com vacinas - seja do tempo vivido ou do tempo histórico. Entender estes aspectos do mundo vivido é essencial para que um programa de informação adequado às necessidades dos participantes possa ser desenvolvido. É esse o pano de fundo que propiciará as condições necessárias para trabalhar de forma adequada o consentimento informado, pressuposto ético da pesquisa em seres humanos. Já o acompanhamento dos participantes durante o ensaio desdobra-se em dois tipos de atividades. A primeira refere-se aos vários tipos de aconselhamento que se impõem: o aconselhamento pré-ingresso, que visa assegurar a compreensão da informação e assegurar a prontidão psicossocial para participar dos ensaios; o aconselhamento em crises, geradas por fatores variados que incluem a discriminação potencial dos participantes, os efeitos colaterais e aspectos relacionados com as práticas de risco para a infecção pelo HIV, e o apoio continuado que inclui a dimensão de monitoramento das práticas sociais. O monitoramento das práticas sociais constitui assim o segundo aspecto do acompanhamento, fundamental para compreender a cadeia de fatores que levarão a concluir sobre a efetividade da vacina.

O apoio da comunidade concerne o processo continuado de provimento de informação que garanta a transparência do processo de pesquisa e propicie o apoio continuado da população para o desenvolvimento dos ensaios de vacina. Remete ao desenvolvimento de estratégias de comunicação que incluem a formulação de material específico para distribuição ao público, uma sistemática de *releases* para a imprensa e o treinamento do pessoal das mídias para a veiculação correta dos termos técnicos aí envolvidos. Insere-se aqui, ainda, o monitoramento da opinião pública, seja através dos próprios meios de comunicação, ou de pesquisas de opinião específicas.

Os estudos sócio-comportamentais, desta forma, deverão ser desenvolvidos antes, durante e depois do início dos ensaios de vacinas. Antes, de modo a obter as informações de contexto, entender as motivações para participação nestes ensaios e desenvolver processos adequados de informação. Durante, de modo a prover aconselhamento continuado e monitorar as práticas sociais dos participantes. Após, de modo a dar o apoio necessário frente às possíveis consequências, sociais e de saúde, da participação em ensaios.

4. Desenvolvimento e produção de insumos e vacinas

Além do isolamento e caracterização das cepas de HIV, será necessária a transferência de tecnologia incluindo o treinamento de pessoal junto à instituição/ produtor responsável pelo desenvolvimento das técnicas imunológicas/viológicas e pelo desenvolvimento da vacina candidata. Soma-se a isto a adequação da infra-estrutura, controle de qualidade e métodos de produção na instituição brasileira.

Em síntese, é necessário o diagnóstico das instituições brasileiras com capacidade instalada para produção (adequando-as conforme as necessidades), com área física compatível com as exigências das boas normas de produção (GMP) e capacidade de controle de qualidade interna do produto final, das etapas de produção e dos testes preliminares de imunidade no caso de vacinas e de reprodutibilidade no caso dos insumos.

5. Disponibilidade e Advocacia

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. Nesse contexto situa-se a controvérsia sobre o caráter humanitário da iniciativa de produção de vacinas anti-HIV/aids e os interesses comerciais dos grandes produtores de vacinas em escala mundial. É necessário participar dos chamados esforços “de advocacia” por um empenho maior desses produtores na

aplicação de recursos próprios para o desenvolvimento de vacinas anti-HIV/aids. Numa perspectiva dos países em desenvolvimento, ter sempre presente a questão da disponibilidade dos produtos gerados pelo esforço internacional, evitando o papel exclusivo e passivo de eventual campo de realização de ensaios de eficácia (fase III) dos produtos candidatos a vacina. Advocacia, no caso, passa 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 rediscussão da propriedade intelectual em termos mais apropriados à urgência de combate à epidemia que marca a humanidade neste limiar do século XXI. Este debate, que pode ser denominado “antropologia da tomada de posição” ao invés de “advocacia”, é na verdade uma incursão pela macro-ética, tão ou mais relevante que a ética usualmente considerada em relação à proteção do ser humano participante dos testes de vacinas e outros produtos.

Por meio do Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV/Aids, a CN-DST/AIDS deve introduzir este debate 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. No âmbito internacional, seguindo em sua relação estreita com organismos internacionais que trabalham no mesmo sentido, especialmente com o UNAIDS, parceiro privilegiado.

6. Gerenciamento de Dados

A capacidade de gerenciamento de dados e as necessidades de treinamento e adequação de infra-estrutura para as atividades multidisciplinares de pesquisa relacionada a vacinas candidatas anti-HIV devem ser avaliadas pela CN-DST/Aids/Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV do Ministério da Saúde.

É necessário o treinamento formal de pessoal de pesquisa selecionado para os testes de fase I e fase II. Este mesmo pessoal deverá estar preparado para os ensaios de fase III. Todos os dados devem ser informatizados, e o controle de qualidade interno e externo deve ser garantido.

A(s) instituição(ões) participante(s) deverá(ão) assegurar o armazenamento e a segurança dos dados coletados durante a realização de qualquer teste. O pesquisador principal deverá manter cópia (back-up) adequado dos dados. O pesquisador principal e a CMSD manter-se-ão em contato para monitorar a necessidade e o momento de qualquer análise dos dados no intervalo. Ao fim do teste, uma cópia do conjunto completo de arquivos de dados limpos será entregue ao Ministério da Saúde, para armazenamento. Este arquivo confidencial estará disponível para qualquer análise durante o estudo e para revisão futura.

Participação do Brasil em testes internacionais com vacinas candidatas anti-HIV

Em julho de 1991, uma equipe da Unidade de Desenvolvimento de Vacinas (UDV) do Programa Mundial de AIDS (PMA) da Organização Mundial da Saúde (OMS) visitou o Brasil, reunindo-se com técnicos do Ministério da Saúde, com a Coordenação do Programa Nacional de DST/AIDS e várias instituições científicas para discutir a viabilidade da participação brasileira no esforço mundial para o desenvolvimento de vacinas anti-HIV. Após esta visita e baseado em critérios pré-determinados, o PMA/OMS selecionou o Brasil e três outros países (Ruanda, Tailândia e Uganda), entre 14 países em desenvolvimento avaliados, onde testes com vacinas candidatas anti-HIV poderiam ser inicialmente realizados. Reconheceu-se que as instituições científicas brasileiras tinham o potencial técnico que permitiria o desenvolvimento de protocolos de pesquisa ligados a pesquisas de vacinas anti-HIV, com a indispensável competência científica e a adesão aos princípios da ética na pesquisa com seres humanos.

Após esta seleção preliminar uma equipe do PMA/OMS visitou o Brasil em dezembro de 1991 para iniciar discussões relativas à pesquisa de vacinas anti-HIV no país. Estas foram interrompidas após mal entendidos com o Ministro da Saúde e os contatos com a OMS só foram retomados em fevereiro de 1992, após a posse de nova equipe no Ministério da Saúde. Logo em seguida, por solicitação do Sr. Ministro da Saúde, a Comissão Nacional de DST/Aids, consultando representantes da comunidade científica brasileira, elaborou um documento de intenções o qual foi formalmente aprovado pelo Ministro em março de 1992.

Em julho de 1992, o Ministro de Estado da Saúde estabeleceu o Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV, ligado ao Programa Nacional de DST/aids. Em seguida, foi novamente convidado o PMA/OMS para uma reunião conjunta com a Comissão Nacional de AIDS. Nesta visita (e também na visita anterior) não se discutiu qualquer vacina específica para avaliação no Brasil. Estas reuniões enfocaram o estado da arte do desenvolvimento de vacinas com apresentação discussão dos dados disponíveis das 16 vacinas em avaliação (ou já avaliadas) em estudos de fase I/II em países industrializados e quais as responsabilidades do Brasil, com o apoio da OMS quanto ao estabelecimento de um sítio para avaliação de vacina anti-HIV. Acordou-se que a finalidade de

tal sítio seria a avaliação de vacinas candidatas preventivas anti-HIV e, além disto, este também deveria ser apropriado para a futura avaliação de vacinas candidatas terapêuticas e perinatais, caso o Governo decidisse avaliá-las. Concordou-se ainda que tal sítio deveria fornecer um ambiente favorável, no qual cientistas nacionais, colaboradores internacionais, incluindo a OMS, e fabricantes de vacinas pudessem trabalhar em conjunto para o objetivo comum de pesquisa relacionada a vacinas Anti-HIV, e que os dados ali coletados teriam qualidade adequada às exigências para o registro de qualquer vacina comprovadamente eficaz.

Como resultado desta reunião ficou definido que o Governo brasileiro estabeleceria os critérios para o desenvolvimento e implementação de um ou mais sítios para a avaliação de vacinas candidatas anti-HIV, com apoio logístico e financeiro da OMS, em ensaios de fase I/II e, eventualmente, III de vacinas candidatas anti-HIV selecionadas pelo Ministério da Saúde, dentro dos padrões éticos e técnicos internacionalmente aceitos. Durante esta visita, chegou-se a um acordo sobre estratégias para o desenvolvimento do primeiro Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV, o qual foi elaborado pelo Comitê Nacional de Vacinas e aprovado pelo Ministério da Saúde em agosto de 1992.

Desde a implantação do Plano Nacional de Vacinas contra o HIV em 1992, foram realizadas diversas atividades relacionadas especificamente ao desenvolvimento de vacinas no país. Entre estas:

- a) estabelecimento da rede nacional de isolamento e caracterização de cepas de HIV circulando no Brasil, sob a coordenação do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ, Salvador-BA) e envolvendo Laboratórios de Instituições em Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo. Esta rede colaborou com a rede internacional de isolamento e caracterização do HIV;
- b) estabelecimento de três centros nacionais de vacina anti-HIV (em Belo Horizonte, Rio de Janeiro e São Paulo);
- c) ensaio de fase I/II para avaliar a segurança e imunogenicidade de vacina candidata anti-HIV utilizando peptídeo sintético semelhante à coroa da alça v3 da gp120, fornecido pela United Biomedical Inc (EUA). Deste estudo duplo-cego, controlado por placebo, participaram voluntários HIV negativos, com baixo risco para a infecção (seis receberam placebo), entre 1995 e 1996. Este estudo foi aprovado pelos comitês de ética institucionais e pelo Ministério da Saúde e coordenado pela UFMG (Belo Horizonte) e FIOCRUZ (Rio de Janeiro); e

d) estabelecimento e acompanhamento de coortes de homossexuais e bissexuais masculinos, não infectados para avaliar incidência da infecção pelo HIV, para estudos sócio-comportamentais e discussão de possível participação em futuros ensaios com outras vacinas candidatas anti-HIV. Quatro coortes foram estabelecidas a partir de 1994, sendo três delas financiadas pelo Ministério da Saúde e UNAIDS (Belo Horizonte, Rio de Janeiro e São Paulo) e a quarta, também no Rio de Janeiro, financiada pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos EUA. Mais de 2.000 voluntários foram recrutados desde 1994.

