

As dificuldades para o desenvolvimento de vacinas anti-HIV e a participação brasileira nos ensaios clínicos fase I/II com vacinas candidatas

Dirceu B. Greco

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

VERAS, RP., *et al.*, orgs. *Epidemiologia: contextos e pluralidade* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1998. 172 p. *Epidemiológica* series, nº4. ISBN 85-85676-54-X. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

AS DIFICULDADES PARA O DESENVOLVIMENTO DE
VACINAS ANTI-HIV E A PARTICIPAÇÃO BRASILEIRA
NOS ENSAIOS CLÍNICOS FASE I/II COM
VACINAS CANDIDATAS

Dircen B. Greco

INTRODUÇÃO

Em 1980, estimava-se em cem mil o número de pessoas infectadas pelo HIV. Em 1995, a epidemia já atingia cerca de vinte milhões de pessoas. Nos países industrializados, a epidemia está perto de alcançar um *plateau*, mas continuará se expandindo rapidamente pelo resto do mundo. Os mais atingidos, seja por transmissão sexual, uso de drogas endovenosas ou transmissão materno-fetal, são, em sua maioria, indivíduos carentes social e economicamente das grandes cidades dos países desenvolvidos (negros, latinos e outras minorias) ou dos aglomerados urbanos dos países subdesenvolvidos da África, América Latina e Ásia.

Até o momento, não existe medicamento para curar a infecção pelo HIV e, embora a prevenção seja a chave para interromper a contínua expansão da epidemia, o que se constata é que nenhuma das medidas até agora adotadas tem sido capaz de deter sua progressão. Os programas preventivos incluem disseminação de informação sobre métodos para evitar a contaminação, esperando que o conhecimento leve, automaticamente, à modificação do comportamento. Entretanto, estas medidas não têm tido impacto na diminuição do ritmo de disseminação da infecção pelo HIV.

Baseado na incapacidade atual de interromper esta disseminação e na possibilidade de imunização para outras doenças infecciosas, é aceito mundialmente que a vacina anti-HIV terá papel importante no eventual controle da AIDS.

O Brasil, através do Programa Nacional de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS, do Ministério da Saúde (MS), implantou um Programa Nacional de Vacinas contra AIDS. Inicialmente, foram estabelecidos três centros nacionais para sua implementação (Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo). O primeiro ensaio clínico fase I/II com vacina candidata anti-HIV foi iniciado em março de 1995 (Universidade Federal de Minas Gerais e Fundação Oswaldo Cruz), com peptídeo sintético desenvolvido pela United Biomedical Inc. (EUA), em convênio internacional com a intervenção do Ministério da Saúde (MS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS).

CONTROVÉRSIAS

As controvérsias em relação às vacinas contra HIV têm diversos níveis, quais sejam:

- Será possível desenvolver vacina eficaz contra a infecção pelo HIV? Qual a eficácia necessária para que uma(diversas) vacina(s) seja(m) útil(úteis)?
- Como garantir que os programas de prevenção (já escassos) não serão desativados?

- Vale a pena o investimento e os riscos inerentes aos testes em seres humanos?
- Como esclarecer as controvérsias imunológicas hoje existentes, entre elas: quais os mecanismos relevantes na infecção e no desenvolvimento da doença? Como estimular estes mecanismos, mantê-los de forma duradoura e a baixo custo?
- Se uma vacina eficaz vier a ser desenvolvida, quem se beneficiará dela? Como transferir para os países mais necessitados as vacinas e a capacidade de produzi-las?
- Quais os conhecimentos técnicos, éticos e logísticos necessários para iniciar testes de eficácia com qualquer produto que ultrapasse as fases I/II de testes?

CRITÉRIOS BÁSICOS PARA ENSAIOS CLÍNICOS DE FASE I/II DE VACINAS CANDIDATAS ANTI-HIV NO BRASIL (1994)¹

- Pré-requisitos
 1. base teórica para eficácia
 2. descrição pormenorizada da vacina e adjuvante
 3. métodos de produção: controle de qualidade e reprodutibilidade
 4. experiência prévia do fabricante
 5. avaliação pré-clínica (estudos em animais): a) perfil de segurança: toxicidade, aguda e crônica; imunopatologia; b) imunogenicidade: nível, tipo e duração; c) estudos de proteção (não obrigatórios para fase I/II)
- Para iniciar os ensaios clínicos
 6. aprovação no país de origem do fabricante
 7. ensaios clínicos em andamento ou já realizados no país de origem
 8. perfil de segurança: toxicidade aguda e crônica; imunopatologia
 9. imunogenicidade: nível, duração e tipo de resposta imune
 10. aprovação pelo Programa Nacional de Controle de DST/AIDS (MS), de acordo com todos os itens estabelecidos no Plano Nacional de Vacinas contra AIDS.

¹ Critérios específicos serão estabelecidos para futuros ensaios de eficácia (fase III).

VACINAS ANTI-HIV/AIDS

Os países industrializados, no final do século XX, haviam superestimado a capacidade de controlar todas as doenças infecciosas por meio de imunização e/ou tratamento. A AIDS veio como um antídoto para esta imodéstia, mostrando a necessidade de estratégias mais amplas e mais discutidas, e destacando a falibilidade do trato com a saúde em todo o mundo.

Os pesquisadores e os serviços de saúde do mundo inteiro comungam a esperança de ter uma vacina eficaz contra HIV nos próximos anos, da mesma maneira que ocorreu com outras doenças infecciosas. Infelizmente, a expressão 'da mesma maneira' pode ter dois significados: sim, é possível, apesar de difícil, que esta vacina seja desenvolvida nos próximos anos, mas a mera existência de outras vacinas igualmente eficazes e seguras, com custo relativamente baixo, não significou distribuição e disponibilidade mundial. Como exemplo, as vacinas contra sarampo, rubéola, hepatite B e tétano.

Em outras palavras, a existência de uma vacina não é sinônimo de disponibilidade mundial para todos que dela necessitem. O que pode ocorrer é que esta hipotética vacina contra AIDS não seja distribuída de maneira equânime e não esteja disponível em áreas de alto risco: populações da África, América Latina, Ásia, além das minorias em países industrializados.

É necessário, ainda, não perder a perspectiva das enormes dificuldades relacionadas com o desenvolvimento e a avaliação de uma vacina eficaz contra HIV/AIDS.

Tais dificuldades podem ser agrupadas da seguinte forma:

- Imunológicas
 1. inexistência de modelo animal ideal
 2. variabilidade antigênica
 3. controvérsias na imunopatogênese: a) possibilidade de desenvolvimento de anticorpos facilitadores; b) indução de auto-imunidade; c) 'pecado original' antigênico; d) desenvolvimento de linfócitos TH2 *versus* TH1; e) expansão do *pool* CD4+ pode aumentar a replicação viral na fase precoce da infecção (nos linfonodos); e f) efeitos da vacina a longo prazo

4. dificuldades em diferenciar pessoas vacinadas de pessoas infectadas
5. vacina baseada em cepa(s) prevalente(s) no Brasil

- Éticas

1. tipos de vacinas a serem testadas
2. escolha de voluntários
3. consentimento pós-informação: possíveis riscos e benefícios
4. aconselhamento pré, per e pós-vacinação
5. risco de diminuição dos programas de prevenção
6. necessidade de acompanhamento a longo prazo

- Logísticas

1. preparação e discussão dos protocolos
2. orçamento e custos
3. divulgação
4. vias de aplicação, frequência, quem deve ser vacinado
5. disponibilidade da vacina para o país

Todos esses argumentos têm enorme implicação para os testes de vacinas em voluntários sadios, não infectados pelo HIV, como será discutido posteriormente. Por outro lado, o progresso no desenvolvimento atual de vacinas candidatas tem levado certo otimismo à comunidade científica.²

Os produtos até agora em teste parecem ser seguros e capazes de induzir anticorpos neutralizantes contra o HIV. Dados recentes mostram que, de aproximadamente 1.400 pessoas soronegativas que participaram de estudos fase I, cinco se infectaram posteriormente e em uma delas houve queda significativa do número de linfócitos CD4 cerca de um ano após a infecção, sem manifestações clínicas. Apesar de ser possível situação semelhante na infecção natural pelo HIV, este fato mostra ser crucial envidar todos os esforços para que os vacinados com os produtos ora disponíveis não se

² Bongertz (1994).

infectem. Este caso apenas reforça a necessidade de maiores conhecimentos antes de se iniciar teste de eficácia (fase III) com as vacinas candidatas atualmente disponíveis.

A vacina ideal deve ser segura, dar proteção contra as diversas cepas circulantes nos diversos países,³ conferir imunidade duradoura preferencialmente em dose única, estável à temperatura ambiente, ser simples de produzir e estar disponível para todos os que dela necessitem. Se for eficaz também por via oral será uma vantagem logística significativa.

Quase duas dezenas destas vacinas estão em teste (fase I ou II) em vários países do mundo (principalmente EUA e França), a maioria delas baseadas em peptídeos sintéticos semelhantes às glicoproteínas de regiões hipervariáveis do envelope viral.

As vacinas podem ser de vários tipos. Existem as preventivas – para pessoas não- infectadas; as terapêuticas – para indivíduos já infectados – e a para prevenir contaminação do feto pela mãe infectada.

FASES DE DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

- Desenvolvimento pré-clínico: experiências laboratoriais e experimentos animais
- Avaliação clínica
 - a) fase I - estudos iniciais de segurança (inocuidade) e imunogenicidade em pequeno número de voluntários não-infectados (sem comportamento de risco);
 - b) fase II - continuação dos estudos de segurança e imunogenicidade com maior número de voluntários. Já se iniciam as avaliações de diferentes doses, adjuvantes e com indivíduos com comportamento de risco;
 - c) fase III - estudos de campo em larga escala visando definir a eficácia da vacina na prevenção de infecção.

³ Letvin (1993).

CONCLUSÕES

Existem grandes obstáculos a vencer para interromper a disseminação do HIV e cuidar daqueles já infectados ou doentes. Há muitas incertezas quanto às possibilidades de desenvolver medicamentos e/ou vacinas para o controle da AIDS. Não se pode perder de perspectiva a necessidade de manutenção de programas de educação contínua sobre os métodos de prevenção, mesmo com as barreiras enormes para transformar o conhecimento em ação real de mudança de comportamento. O controle da pandemia não virá com uma medida heróica isolada ou um tratamento espetacular, mas sim com o envolvimento de toda a sociedade e a utilização complementar de prevenção, tratamento medicamentoso e, se possível, vacina eficaz.

Sem educação, amplo acesso à informação, discussão ampla na priorização da alocação de recursos e respeito aos direitos do cidadão não haverá perspectiva de controlar esta e outras doenças endêmicas e epidêmicas.

Finalizando, as controvérsias em relação às vacinas candidatas anti-HIV são muitas, mas a participação brasileira em ensaios clínicos de fase I/II é benéfica e está ancorada em avaliação técnica minuciosa dos produtos disponíveis e no respeito a todos os preceitos éticos. Além disto, a transparência e visibilidade dos programas relacionados ao uso de vacinas candidatas anti-HIV servirá para que os testes com medicamentos (e vacinas) para esta e outras doenças sigam o mesmo caminho de rigor técnico, científico e ético.

No estado atual do desenvolvimento de vacinas anti-HIV, não existe qualquer produto vacinal que preencha os requisitos técnicos e éticos para estudos de eficácia (fase III) no Brasil.

SUMÁRIO DOS ESTUDOS DE FASE I/II DE VACINAS CANDIDATAS ANTI-HIV EM INDIVÍDUOS SORONEGATIVOS⁴

As vacinas candidatas têm se mostrado:

- aparentemente seguras e bem toleradas ⁵
- imunogênicas
 - a) anticorpos de ligação (por ELISA, W3, ligação à alça V3)
 - b) anticorpos funcionais (neutralizantes, bloqueadores de gp120/CD4)
 - c) alguma atividade mediada por células (CTL)
- várias limitações da atividade imunológica observada (especialmente humoral)
 - a) geralmente ocorre somente após múltiplas aplicações de altas doses dos imunógenos
 - b) baixo título e de curta duração
 - c) relativamente cepa-específica
- não se sabe a relevância dos achados imunológicos em relação à proteção anti-HIV.

⁴ Até final de 1994, cerca de 1.400 pessoas foram vacinadas.

⁵ Cinco pessoas infectaram-se posteriormente pelo HIV, e em uma delas houve queda rápida dos níveis de CD4, sem manifestações clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BONGERTZ, V. et al. Analysis of antibody specificity against the third variable region of the envelope glycoprotein gp120 of HIV-1-positive individuals residing in Brazil. *Brazilian Journal Medical Biological Research*, 27:1225-1236, 1994.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 1, Normas de Pesquisa em Saúde, 13 de junho de 1988, *Diário Oficial da União*, 5 de janeiro de 1989.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle de DST/Aids. Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV/Aids. *Plano Nacional de Vacinas*, 1992.
- GRECO, D. B. Ethique, pauvreté et Sida. *Cahiers Santé*, 2:122-129, 1992.
- HAYNES, B. F. Scientific and social issues of human immunodeficiency virus vaccine development. *Science*, 260:1279-1286, 1993.
- LETVIN, N. L. Vaccines against human immunodeficiency virus: progress and prospects. *New England Journal of Medicine*, 329(19):1400-1405, 1993.
- LURIE, P. et al. Ethical, behavioral, and social aspects of HIV vaccine trials in developing countries. *Journal of American Medical Association*, 271(4):295-297, 1994.
- SALK, J. et al. A strategy for prophylatic vaccination against HIV. *Science*, 260:1270-1272, 1993.
- SCHWARTZ, D. H. Potential pitfalls on the road to an effective HIV vaccine. *Immun. Today*, 15(2):54-57, 1994.
- UNITED STATES. Committee on Life Sciences and Health. Federal Coordinating Council on Science, Engineering and Technology. United States. *The Human Immunodeficiency Virus Vaccine Challenge: issues in development and international trials*. US Government Printing Office, July 1993.
- UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE. *Consultation on International Collaboration on Human Immunodeficiency Virus (HIV) Research*. Annapolis, 1990.