

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas

**DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA O HIV:  
É possível uma vacina?**

Isabelle Figueiredo Marques

**Belo Horizonte  
2013**

Isabelle Figueiredo Marques

## **DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA O HIV:**

### **É possível uma vacina?**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização da em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientador: Prof. Jenner Karlisson Pimenta dos Reis

**Belo Horizonte**

**2013**

Marques, Isabelle Figueiredo  
M357d Desenvolvimento de vacinas para o HIV: É possível uma vacina? /  
Isabelle Figueiredo Marques. - 2013.  
40 f. : il.

Orientador: Jenner Karlisson Pimenta dos Reis.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

1. AIDS (Doença) - Vacinas. 2. HIV (Vírus) - Vacinas. 3. Saúde Pública. I. Reis, Jenner Karlisson Pimenta dos. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:616.925



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**“DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA O HIV: É POSSÍVEL  
UMA VACINA?”**

**ISABELLE FIGUEIREDO MARQUES**

Monografia apresentada e aprovada em 04/10/2013 pela Comissão  
Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Jenner K. Pimenta dos Reis (Orientador)  
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva – Escola de Veterinária  
– UFMG

Prof. Dr. João Rodrigues dos Santos (Examinador)  
Departamento Microbiologia – Instituto de Ciências Biológicas – UFMG

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Coordenação do Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais pelo apoio e incentivo; ao Professor Jenner pela paciência e auxílio; aos meus pais pela motivação; ao Eduardo, apesar da distância, agradeço pelas palavras de força nos momentos em que mais precisei; aos amigos do Laboratório NAT pela confiança e carinho.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Produtos candidatos à vacina anti-HIV em ensaios clínicos .....	37
Tabela 2. Ensaios de Vacina desenvolvidos no Brasil desde 2001.....	40

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Representação Estrutural do HIV.....	13
Figura 2. Ciclo de Multiplicação do HIV.....	14

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV Antirretroviral

DC Células Dendríticas

CTL Células T citotóxicas

CMV Citomegalovírus

CONEP Comissão Nacional de Ética em Pesquisas

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

FDA Food and Drug Administration

(gp) Glicoproteínas

*HVTN* HIV Vaccine Trials Network

MVA Modified Vaccinia Ankara

OMS Organização Mundial de Saúde/ WHO World Health Organization

PNDST Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis

AIDS Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

GALT Tecido linfóide intestinal

RT transcriptase reversa

UNESCO Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

SIV Vírus da Imunodeficiência Símia

DST Doenças Sexualmente Transmissíveis

CRF Forma recombinante circulante

## RESUMO

A infecção pelo HIV representa um grande desafio para a Saúde Pública Mundial. Dados da OMS revelam que no ano de 2010, 1,8 milhões de pessoas morreram em decorrência da AIDS. Desde o início da epidemia até junho de 2011, o Brasil tem 608.230 casos de AIDS registrados. O uso de antirretrovirais apesar de ter eficiência comprovada possui limitações decorrentes do custo, adesão ao tratamento pelos pacientes e efeitos adversos indesejáveis. Diante do quadro devastador da doença em todo o mundo e principalmente na região Subsaariana da África, torna-se vital o desenvolvimento de uma vacina eficaz protetora para conter os altos índices de morbidade e mortalidade decorrentes da infecção pelo HIV. Este trabalho apresenta o histórico da doença e das pesquisas relacionadas ao combate ao HIV, destacando informações referentes aos avanços nas pesquisas para uma vacina eficaz e segura. Além disso, avaliam-se as limitações impostas para o seu desenvolvimento decorrentes da grande variabilidade genética do vírus, o não conhecimento de todo o processo das respostas imunes celular e humoral, a interação vírus-hospedeiro e também implicações éticas.

Palavras-chave: Vacina; HIV; AIDS; Saúde Pública.



## **ABSTRACT**

The HIV infection represents a major challenge for the Worldwide Public Health. WHO. Data reveals that in 2010, 1.8 million people died of AIDS. From the beginning of the HIV epidemic to June of 2011, Brazil had 608,230 AIDS cases reported. The use of antirretroviral drugs, in spite of having proven efficiency, has limitations arising from cost, adherence to treatment by patients and undesirable adverse effects. Considering the devastating disease situation around the world and especially in the Sub-Saharan Africa region, It is vital the development of an effective protective vaccine to contain the high rates of morbidity and mortality resulting from infection by HIV. This work presents the disease's history and the research related to the fight against HIV, emphasizing information relating to advances in research of a safe and effective vaccine. In addition, it assesses the limitations imposed to its development stemming from the great genetic variability of the virus, lack of knowledge of the cellular and humoral immune responses and the virus-host interaction processes, as well as ethical implications.

Keywords: Vaccine; HIV; AIDS; Public Health.

# SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO .....	09
1.1 Objetivo .....	11
2. DESENVOLVIMENTO .....	12
2.1 Classificação e Estrutura do Vírus HIV.....	12
2.2 Replicação do HIV .....	13
2.3 Resposta Imunológica Contra Infecção Pelo HIV .....	14
2.4 Histórico da Utilização de Vacinas .....	16
2.5 Classificação das Vacinas.....	17
2.6 Vacinas Terapêuticas.....	18
2.7 Histórico de Pesquisas em Vacinas contra o HIV .....	18
2.8 Candidatas a Vacinas anti-HIV e seus Desafios .....	20
2.9 Ética em Pesquisas Clínicas .....	28
3. CONSIDERAÇÕES FINAS .....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33
ANEXOS .....	37

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), responsável pelo desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), reconhecida desde os anos 80, representa um grande desafio para a Saúde Pública Mundial. Essa pandemia demanda a elaboração e implantação de medidas imprescindíveis as quais permitam a mobilização não somente de autoridades sanitárias de diversos países, mas também de profissionais de saúde e instituições de pesquisa, com a finalidade de minimizar o impacto global. Nenhuma outra enfermidade na história da humanidade teve tanto impacto, com consequências tão devastadoras (SANTOS N., ROMANOS M.T.V., WIGG M.D., 2008; BRASIL, 1999).

O HIV continua sendo a causa significativa de morbidade e mortalidade, particularmente na África Subsaariana (BRASIL, 1999). Desde a identificação do vírus HIV como o agente etiológico da AIDS em 1983, mais de 60 milhões de pessoas se infectaram, com 25 milhões desenvolvendo a AIDS, mais de 33 milhões vivendo com HIV e mais de 7 mil novas infecções diariamente, 45% são jovens entre 15 a 24 anos (UNAIDS, 2010 citado por KOFF, 2012 e SANOU *et al.*, 2012). Entretanto, nos países em desenvolvimento, a infecção por HIV é um problema com grandes dimensões. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que no ano de 2010, 1,8 milhões de pessoas morreram em decorrência da AIDS (WHO, 2010). Convém ressaltar que o continente africano tem forte impacto neste índice de mortalidade em decorrência do grande número de indivíduos infectados e/ou doentes. Desde o início da epidemia até junho de 2011, o Brasil tem 608.230 casos de AIDS registrados, de acordo com o último Boletim Epidemiológico (BRASIL, 2011). Em 2010, foram notificados 34.218 casos da doença e a taxa de incidência de AIDS no país foi de 17,9 casos por 100 mil habitantes.

Infelizmente, o acesso à terapia antirretroviral (ARV) ainda não é possível em países subdesenvolvidos devido aos elevados custos, à falta de infraestrutura nos setores da saúde e desinformação. Segundo Marcia Dutra Wigg (SANTOS N.; ROMANOS M.T.V.; WIGG M.D., 2008) o curso da pandemia pelo HIV depende essencialmente da capacidade dos países com elevadas prevalências do vírus terem acesso à quimioterapia antirretroviral e implementarem medidas de prevenção, sem nenhum tipo de preconceito, por meio da informação e da educação, até que uma vacina profilática ou terapêutica possa ser efetivamente desenvolvida e aplicada.

O tratamento com ARVs apresenta desempenho positivo a respeito da mortalidade relacionada à AIDS, porém induz alterações clínicas e laboratoriais de elevada importância (EGGER *et al.*, 1997; ERON *et al.*, 1995; ERON *et al.*, 1996; FISCHL *et al.*, 1987; FISCHL *et al.*, 1989; FISCHL *et al.*, 1990 citado por FINAZZO, 2012). O uso prolongado de ARVs, especialmente quando incluem os inibidores da protease, tem sido associado a várias anormalidades no metabolismo de lipídios, com aumento do risco de doenças cardiovasculares, redistribuição inadequada da gordura corporal e resistência à insulina. Diante disso, um dos grandes problemas do tratamento com ARVs é a adesão ao tratamento ou abandono do mesmo após seu início. (CARR 2000; HENGEL *et al.*, 1997; HENRY *et al.*, 1997; LO *et al.*, 1998; MADGE *et al.*, 1999 citado por FINAZZO, 2012). Além das alterações decorrentes da terapia ARV, o aumento de pacientes com falência terapêutica, o desenvolvimento de resistência viral aos ARVs e o reconhecimento de vírus altamente patogênicos exigem imediatamente o desenvolvimento de novas terapias contra o HIV /AIDS (FINAZZO, 2012).

Diante das implicações referentes ao combate a AIDS, o Brasil se tornou referência a partir de sua política de acesso universal ao tratamento ARV, organizada por um programa eficiente, baseado na visão de política pública do Ministério da Saúde. Entretanto, os avanços no conhecimento da infecção pelo HIV que ocorrem no cenário internacional evidenciam a necessidade de esforços governamentais mais abrangentes para ampliar o desenvolvimento de novos processos e produtos que viabilizem a profilaxia da infecção pelo HIV no País (BRASIL, 1999; BRASIL, 2008). O Plano Brasileiro de Vacina anti-HIV tem como perspectiva o compromisso de implementar estratégias para o desenvolvimento de vacinas anti-HIV a partir da pesquisa básica e do aprimoramento de centros de pesquisa clínica apoiadas por estudos sócio-comportamentais e por uma visão ética da pesquisa. Com esse objetivo, o Plano estabelece um Programa Integrado de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Vacinas anti-HIV, para o qual deverão convergir recursos nacionais e internacionais que garantirão as ações necessárias ao desenvolvimento e avaliação de novos produtos vacinais (BRASIL, 2008).

Decorridos quase trinta anos desde o advento da descoberta da AIDS, a busca de uma vacina tem sido objeto de investigações e pesquisas em diversas partes do mundo, sem, no entanto, alcançar resultados satisfatórios. Uma variedade de dificuldades tem sido enfrentada para se obter uma vacina eficaz, considerando a

grande maioria de estirpes virais circulantes que deveria estar contemplada no produto. Além disso, o fato do vírus apresentar alta capacidade de mutação, a qual permite o escape do sistema imunológico, exige o desenvolvimento de uma vacina eficaz capaz de oferecer proteção contra os vírus mutados (CHEQUER, 2010). Vários questionamentos têm sido levantados sobre a possibilidade do desenvolvimento de vacinas para o combate ao HIV e qual seria sua base de produção. Estudos avançados na busca por uma técnica que contribua para o desenvolvimento de uma vacina são destaques no campo científico e tecnológico ao nível mundial (CHEQUER, 2010).

Diante das abordagens referentes às limitações para o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz, novas pesquisas e ensaios clínicos laboratoriais se fazem necessários em busca de uma vacina contra a AIDS. Dessa forma, o presente trabalho tem como justificativa a necessidade de ampliação dos conhecimentos referentes à pesquisa e desenvolvimento científico, além da aplicação e discussão desse conhecimento através de estudos recentemente publicados que instiguem o questionamento sobre as possibilidades de obtenção de uma vacina segura e eficaz contra a AIDS.

## **1.1 OBJETIVO**

Realizar um levantamento bibliográfico a respeito da possibilidade de desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS diante das limitações terapêuticas e variabilidade genética do HIV.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Classificação e Estrutura do Vírus HIV

O HIV é um vírus pertencente à família *Retroviridae*, devido à presença da enzima transcriptase reversa (RT), e subfamília *Orthoretrovirinae*, no gênero *Lentivirus* (WIGG, 2008; BRASIL, 2004). De acordo com Salemi *et al.* (2001) citado por Almeida (2011), o HIV é um retrovírus relacionado ao Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV). Através de estudos sorológicos, foram evidenciados, até o momento, dois tipos antigênicos: HIV-1 e HIV-2 (WIGG, 2008; BRASIL, 2004). O HIV-1 é o tipo mais virulento e mais disseminado pelo mundo. Já o HIV-2 parece ser menos patogênico e é encontrado, quase que exclusivamente, no oeste da África. O HIV-1 apresenta nove subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K), enquanto o HIV-2 possui cinco subtipos (A-E) descritos até o momento (Revisado por WIGG, 2008).

O HIV-1 é classificado em três grupos: M, N e O, sendo o N o de menor importância epidemiológica (WIGG, 2008). Seu genoma possui três genes estruturais (*gag*, *pol* e *env*) além de seis genes regulatórios (*vif*, *vpr*, *rev*, *tat*, *vpu* e *nef*). O gene *gag* codifica as proteínas estruturais do capsídeo: p17, p24, p7 e p6, o gene *pol* codifica as enzimas virais (protease, transcriptase reversa e integrase) e o gene *env* contém a informação genética para a gp160, a qual é processada nas proteínas do envelope gp120 e gp41 (LARDER, RICHMAN, & VELLA, 2001; BRASIL, 2008; MUESING *et al.*, 1985 citado por MACÊDO, 2009).

Como representado na Figura 1, a parte interna do envelope viral é circundada por uma capa proteica (p17). A superfície do vírus é formada por glicoproteínas (gp) presentes no envelope derivadas de um precursor gp160, o qual é clivado em duas proteínas que são levadas para a superfície da célula: gp120 e gp41. A gp120 contém os sítios de ligação aos receptores celulares e os principais domínios para neutralização (WIGG, 2008).

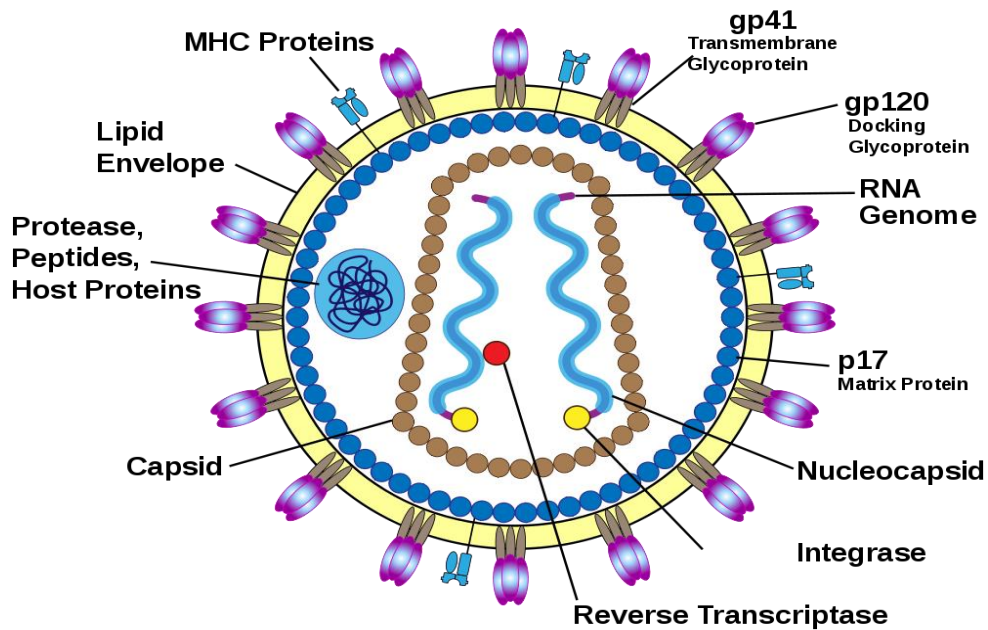


Figura 1. Representação Estrutural do HIV

Fonte: TOMÉ, 2013.

## 2.2 Replicação do HIV

A infecção de células alvo pelo HIV tem início com a interação entre proteínas virais e receptores na superfície celular. Dessa forma, a gp120 liga-se à glicoproteína CD4, presente na superfície de monócitos/macrófagos, eosinófilos, células dendríticas, micróglia e 60% dos linfócitos T circulantes (ALMEIDA, 2011). Esta ligação causa mudanças conformacionais na gp120, permitindo que esta se ligue a receptores de quimiocinas CCR5 ou CXCR4. Em seguida, a porção N-terminal da gp41 penetra na membrana celular. Isto permite que ocorra fusão entre as mesmas (MARKOSYAN *et al.*, 2003; MELIKYAN *et al.*, 2000; HUGHES & NELSON, 2009; ESTE & TELENTI, 2007). A expressão diferencial dos receptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 nas células alvo tem sido apontada como o principal determinante do tropismo viral (HUGHES & NELSON, 2009). O CXCR4 é expresso em diversas células, incluindo linfócitos, enquanto o CCR5 está presente em monócitos/macrófagos, células dendríticas e linfócitos T ativados (ALMEIDA, 2011).

Conforme representação na Figura 2, após a fusão do vírus à membrana celular, o core proteico libera o RNA viral no citoplasma, transcrito de forma reversa em DNA e esse é integrado ao genoma da célula alvo. Novas moléculas de RNA são formadas, assim como novas proteínas virais. A protease cliva precursores proteicos em suas formas derivadas, o RNA viral é envolto em proteínas do vírus, dando origem ao capsídeo. O

envelope é formado e novas partículas virais brotam da célula hospedeira (ALMEIDA, 2011). Monócitos/macrófagos, micróglia e linfócitos T CD4+ em estado quiescente, após a infecção, tornam-se importantes reservatórios virais (CHUN *et al.*, 1997).

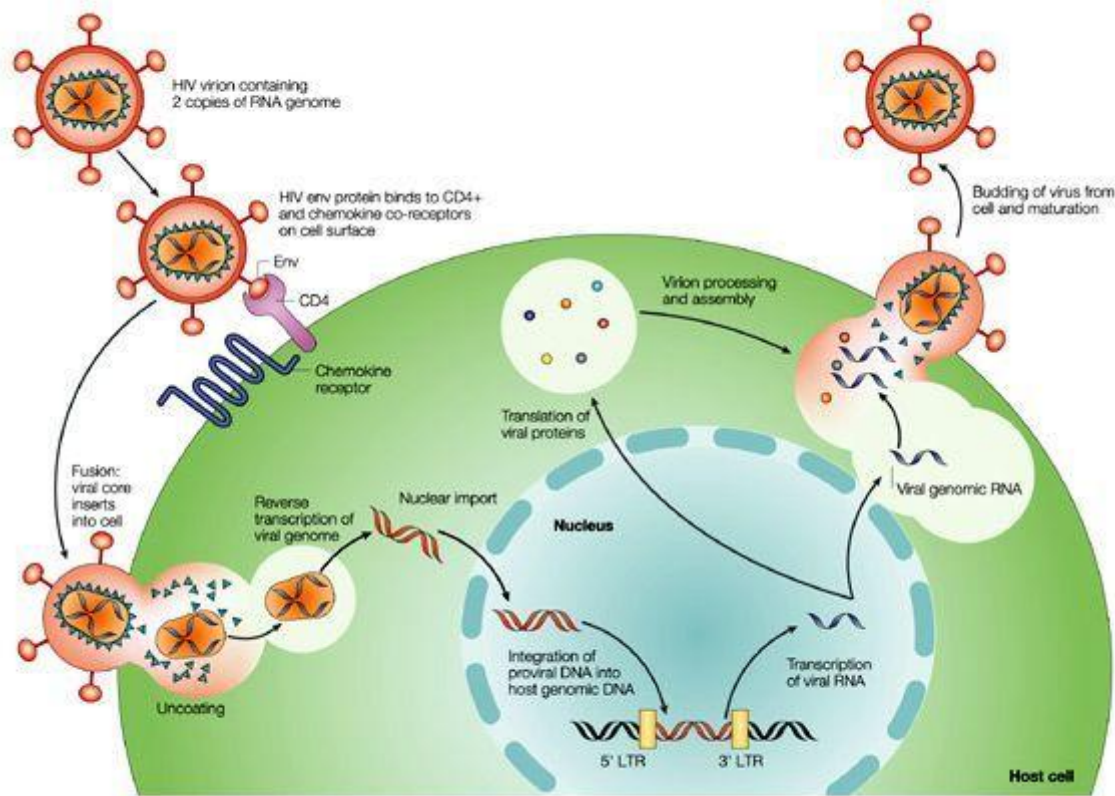


Figura 2. Ciclo de multiplicação do HIV

Fonte: RAMBAUT *et al.*, 2004.

### 2.3 Resposta Imunológica contra Infecção pelo HIV

A ativação de células da resposta imunológica inata, assim como linfócitos T e B, é um marco da infecção pelo HIV e isto não ocorre apenas em células específicas para o vírus. De fato, é observada uma correlação positiva entre marcadores de ativação em células T CD8+ e progressão para AIDS, assim como uma extensiva ativação e apoptose de células T e B (GASPER-SMITH *et al.*, 2008; LIU *et al.*, 1997). Diversos eventos são relacionados à ativação imunológica, ainda que isso não esteja claramente definido. Entre eles são destacadas as infecções virais direta das células do sistema imunológico, produção de citocinas pro-inflamatórias por células da resposta inata, translocação microbiana, perda de células T reguladoras e co-infecção crônica por micobactérias e vírus (MCMICHAEL *et al.*, 2010).



A resposta celular precoce contra o HIV normalmente é direcionada às proteínas do envelope e a *nef*. Proteínas mais conservadas como *pol* e a subunidade p24 de *gag* se tornam alvo da resposta celular em momentos mais tardios e isso pode representar um fato importante no controle da viremia (GOONETILLEKE *et al.*, 2009; TURNBULL *et al.*, 2009).

Diferentemente da resposta celular inicial contra o HIV, que foca em poucos epítomos virais, a resposta tardia é ampla e frequentemente ocorre contra mais de 10 epítomos (ADDO *et al.*, 2003). Uma resposta celular ampla contra o envelope, entretanto, foi correlacionada a um aumento da viremia em indivíduos na África do Sul (KIEPIELA *et al.*, 2007). Foi observado também que uma resposta de linfócitos T CD8+ específica a um determinado epítomo do envelope do HIV-1 estava associada a marcadores de progressão para AIDS, como uma alta carga viral (NGUMBELA *et al.*, 2008).

Estudos constataram que indivíduos com uma resposta de linfócitos T CD4+ intensa e específica contra p24 na fase inicial da infecção estabeleciam valores mais reduzidos de carga viral nas fases posteriores, quando comparados a indivíduos que desenvolviam uma resposta fraca contra p24 na fase inicial da infecção (GLOSTER *et al.*, 2004 citado por ALMEIDA, 2011). Respostas de células T CD4+ contra *gag* foram fortemente associadas a uma menor carga viral e maior contagem de células T CD4+ em pacientes cronicamente infectados pelo subtipo C do HIV-1 (RAMDUTH *et al.*, 2009 citado por ALMEIDA, 2011).

A produção de anticorpos contra o HIV é geralmente expressiva e direcionada às proteínas estruturais do vírus. Apesar disso, apenas uma pequena parte desses anticorpos possuem atividade neutralizante e podem, então, participar na inibição da infecção viral (KLASSE & SATTENTAU, 2002 citado por ALMEIDA, 2011).

Os anticorpos neutralizantes, embora importantes na resposta à infecção natural, não conferem proteção total e vários ciclos de reinfecção podem ser observados durante toda a vida do paciente soropositivo. Por outro lado, a resposta celular parece ter papel mais relevante no controle da infecção. A importância das células T citotóxicas (CTL) na resposta ao HIV foi identificada em estudos “in vitro”, e em macacos infectados por SIV, nos quais se observou evolução mais rápida para AIDS quando essas células foram depletadas (BRASIL, 2008).

## 2.4 Histórico da Utilização de Vacinas

Considerando o conceito básico e histórico da primeira vacina descoberta por Edward Jenner contra a varíola no ano de 1776 até os dias de hoje, a função de uma vacina é a indução de memória imunológica que garanta a eficácia da resposta imune diante de um evento infeccioso, promovendo a proteção contra infecção ou doença (BRASIL, 2008).

Estratégias convencionais de vacinação na história da medicina, tais como a utilização de vírus inativado/atenuado ou a imunização passiva com anticorpos e proteínas recombinantes, mostraram-se eficazes contra agentes tais como a varíola, pólio, sarampo, raiva e a hepatite B. Contudo, essas mesmas estratégias não se mostraram efetivas na proteção contra o HIV-1 em modelos animais, nem em ensaios clínicos com humanos (HOMMA A., 2003; OFFIT PA., 2008 citado por HOMMA, A. *et al.*, 2011; BRASIL, 2008).

Nas últimas décadas, o advento da biotecnologia moderna e o desenvolvimento de vacinas derivadas de DNA recombinante e outras abordagens tecnológicas abriram perspectivas e possibilidades econômicas, motivando laboratórios multinacionais a fazerem grandes investimentos em inovação tecnológica de vacinas. No Brasil e em todo o mundo foram desaparecendo os pequenos laboratórios de produção de vacinas, incapazes de acompanhar e atender às novas exigências reguladoras, corroborando a necessidade de altos investimentos requeridos para manutenção, modernização e novas instalações capazes de atender às características exigidas pela OMS e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (OMS, 2010; BRASIL, 2009 citado por HOMMA, A. *et al.*, 2011). Dessa forma, entende-se que o processo de inovação tecnológica de vacinas é muito demorado, bastante complexo, de alto custo e os resultados são incertos (HOMMA A., 2003; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002 citado por HOMMA, A. *et al.*, 2011).

Segundo Diniz & Ferreira (2010), um dos impactos causados pela revolução biotecnológica moderna foi uma mudança significativa na maneira de se desenvolver novas vacinas. Tais mudanças refletem avanços na descoberta de novos antígenos, adjuvantes ou vetores. Embora boa parte das vacinas atualmente administradas em seres humanos ainda seja fruto de metodologias desenvolvidas em meados do século XX, espera-se que os próximos anos tragam um número cada vez maior de novas

vacinas mais seguras e eficazes geradas a partir de técnicas de manipulação genética e produção de proteínas recombinantes em sistemas heterólogos.

## 2.5 Classificação das Vacinas

A história das vacinas e sua aplicação na prevenção de doenças infecciosas acumulam anos de dedicação, iniciada pela genialidade e pelo empirismo direcionados de médicos e pesquisadores, como Edward Jenner e Louis Pasteur. Observou-se nessa área um belo exemplo do reducionismo aplicado à prática médica. Desde as primeiras vacinas baseadas em patógenos, sejam eles bactérias ou vírus, atenuados ou inativados, muito reativos e, em alguns casos, pouco eficientes, a pesquisa vacinal moveu-se na direção de empregar frações cada vez menores desses patógenos na busca de aumentar a segurança sem comprometimento da eficácia (DINIZ & FERREIRA, 2010). Dessa forma, as vacinas são classificadas em três grandes grupos (ou gerações), em razão das estratégias ou dos conceitos utilizados na preparação dos antígenos vacinais:

1) **Vacinas que promovem somente produção de anticorpos:** vacinas com vírus inativados; vacinas com proteínas do envelope viral; vacinas com pseudovírus ou vírus artificiais;

2) **Vacinas que promovem resposta celular:** vacinas com peptídeos virais; vacinas utilizando vírus vetores (vírus *Canarypox* carreando genes que codificam proteínas do HIV); vacinas usando DNA;

3) **Vacinas que promovem ambas as respostas:** vacinas com vírus atenuados; vacinas combinando proteínas do envelope viral e vetor.

As vacinas de DNA surgiram como resultado dos avanços biotecnológicos em DNA recombinante. O procedimento de produção é relativamente simples e menos oneroso do que aquele envolvido na obtenção de proteínas recombinantes. Além disso, algumas características de modulação de resposta imune das vacinas de DNA tornaram-nas um instrumento valioso para o desenvolvimento de vacinas com características terapêuticas. Sem dúvida, mais do que uma vacina específica, as vacinas de DNA representam uma forma alternativa de desenvolver imunoterapias

viabilizadas graças à introdução das técnicas de DNA recombinante à pesquisa vacinal (DINIZ & FERREIRA, 2010).

## **2.6 Vacinas Terapêuticas**

Vacinas terapêuticas têm como objetivo controlar infecções crônicas ou doenças degenerativas instaladas no indivíduo a ser tratado. Portanto, a base de qualquer vacina terapêutica é reverter situações as quais o sistema imunológico não foi capaz de ativar uma resposta imune na intensidade adequada, resultando na instalação de um quadro de tolerância imunológica. Avanços no conhecimento dos mecanismos da imunidade permitiram estabelecer parâmetros importantes para uma vacina com propriedades terapêuticas (RAMALHO, 2006).

Particularmente, a caracterização do papel funcional de linfócitos T citotóxicos representou um passo importante para o avanço dessas pesquisas. Ao reconhecerem e destruírem células infectadas, os linfócitos T CD8 representam uma barreira formidável contra patógenos intracelulares. Segundo Diniz & ferreira (2010), nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa têm se dedicado à busca de formulações vacinais capazes de ativar de forma eficiente e duradoura linfócitos T CD8, capazes de reconhecer e destruir células que expressem na sua superfície fragmentos de antígenos derivados de patógenos virais que se multiplicam em seu interior.

## **2.7 Histórico de Pesquisas em Vacinas contra o HIV**

Em 1992, mais de 10 fabricantes de vacinas estavam envolvidos no desenvolvimento de ensaios clínicos com voluntários humanos em seus países de origem, em fases I e II de avaliação, envolvendo aproximadamente 1000 pessoas. Foram pesquisadas vacinas profiláticas e vacinas terapêuticas. Durante a realização das pesquisas, ao levar em consideração a variabilidade genética das diferentes populações e as características epidemiológicas regionais, verificou-se a necessidade dos testes de vacinas serem aplicados em diferentes regiões do mundo com a finalidade de determinar a eficácia das mesmas (BRASIL, 2008).

Os pesquisadores e financiadores das pesquisas devem cumprir com diferentes normas éticas e científicas, nacionais e internacionais como as Resoluções do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), do Conselho Nacional de Saúde,

do Ministério da Saúde do Brasil, a Declaração de Helsinque e as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas. Antes de estarem disponíveis ao público, as vacinas são testadas em múltiplos ensaios clínicos que têm sido agrupados em diferentes fases de desenvolvimento de acordo com seu principal objetivo (BRASIL, 2008).

Antes que um produto candidato a vacina anti-HIV seja avaliado em seres humanos, são conduzidos testes para determinar a segurança, toxicidade e imunogenicidade da vacina em pequenos animais (fase pré-clínica) (BRASIL, 1999; BRASIL, 2008). Após essa fase, se os produtos vacinais forem seguros e capazes de estimular o sistema imunológico, estes podem entrar na fase humana dos ensaios clínicos (fase clínica). Assim, testes de Fase I avaliam estudos iniciais de segurança e imunogenicidade em número limitado de voluntários (10 a 30 pessoas). Esses estudos envolvem geralmente adultos saudáveis com baixo risco para a infecção pelo HIV, por períodos que variam entre 6 meses a um ano (BRASIL, 1999; BRASIL, 2008).

A fase II representa a continuação dos estudos de segurança e imunogenicidade, em um número maior de voluntários (em torno de 200 pessoas). Avalia-se a capacidade do produto em teste de estimular determinadas respostas imunológicas que podem ser indicativas de uma possível proteção. Testam-se doses e esquemas diversos, assim como diferentes adjuvantes. Essa fase pode durar de 6 meses a dois anos. Estudos de Fase II podem ter um número maior de voluntários, visando a obtenção de mais dados sobre segurança e potencial eficácia, o que caracteriza esses estudos como de Fase IIb (BRASIL, 2008).

Nessa terceira e última fase antes do possível licenciamento do produto vacinal em teste para comercialização, a sua eficácia é testada em um grande número de voluntários (milhares de pessoas). A eficácia é medida comparando-se a taxa de infecção das pessoas que recebem o produto com a taxa daquelas que receberam o placebo. Esses estudos duram, geralmente, de 3 a 5 anos (BRASIL, 1999; BRASIL, 2008).

Um nível alto de eficácia na Fase III não garante, necessariamente, a efetividade no controle da epidemia, o que deve ser avaliado em condições de funcionamento normal do Sistema de Saúde, já que este é diferente das condições especiais em que se desenvolvem os ensaios de eficácia (Fase III), quando se selecionam voluntários que recebem o produto vacinal ou o placebo sob condições cuidadosamente controladas. O impacto real da vacina é determinado em estudos pós-

avaliação de eficácia (também denominados ensaios de fase IV), que medem o efeito do produto sobre uma base populacional (BRASIL, 2008).

Até 2011, só um produto candidato à vacina contra o HIV, foi testado em estudos de Fase III na América do Norte, na Holanda e na Tailândia. As agências que controlam os medicamentos e vacinas em cada país, como a ANVISA no Brasil, o Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, analisam os resultados de todos os estudos, em especial os de fase III. O licenciamento e a comercialização de novos produtos em cada país só são liberados se as análises destas agências concluem que os resultados dos estudos de Fase III são suficientes para definir que o produto é eficaz e seguro para aquilo o que se pretende. É somente a partir deste momento que um produto candidato a vacina passa a ser considerado uma verdadeira vacina e fica disponível para a população (BRASIL, 2008).

## **2.8 Candidatas a Vacinas anti-HIV e seus Desafios**

A busca de produtos vacinais com potencial imunizante permitiu o reconhecimento de mais de 35 produtos, testados em 23 países, em diferentes ensaios clínicos conforme Tabela 1 (em anexo) (BRASIL, 2008; ESPARZA *et al*, 2002). Tem-se visto, nos últimos dez anos, uma mudança do foco da pesquisa em vacina anti-HIV no mundo. A estratégia inicial foi a de uma vacina baseada na indução de anticorpos neutralizantes, geralmente pelo uso de subunidades do envelope (gp120). Entretanto, devido ao fracasso do primeiro ensaio de fase III em larga escala, na Tailândia, EUA, Canadá e Holanda, houve mudança de estratégia no sentido de induzir imunidade celular, na qual vários componentes foram testados, também com pouca resposta efetiva (BRASIL, 2008; ESPARZA *et al*, 2002).

Desde 1995 o Brasil tem participado de estudos internacionais de Fase I e II com vacinas candidatas anti-HIV. O primeiro estudo em humanos, utilizando peptídeos sintéticos semelhantes a epítopos da alça V3, foi realizado em 1995 na Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte) e na Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro). A partir de 2001, outros estudos internacionais multicêntricos com vacinas preventivas anti-HIV, em cooperação com agências internacionais, vêm sendo realizados no Brasil conforme Tabela 2 (em anexo) (BRASIL, 2008).

Mais recentemente, os esforços têm-se concentrado principalmente na associação das duas estratégias: indução de anticorpos e de CTLs. Uma abordagem

utilizada tem sido a de vacinas gênicas, no entanto, os resultados com essas estratégias foram capazes de gerar resposta celular humoral menos intensa (BRASIL, 2008).

Associado a essa estratégia, novos vetores virais tais como Vaccinia, Canarypox e Adenovírus foram utilizados para expressar antígenos do HIV (*gag*, *pol*, *env*, e *nef*). Essas imunizações foram intercaladas com a injeção de antígenos solúveis, visando amplificar a resposta imune inicial gerada pelos vetores e aumentar a produção de células T citotóxicas e anticorpos anti-HIV (estratégia *Prime-Boost*) (BRASIL, 2008).

Vários estudos de Fase II e um de Fase III estão ainda em andamento. Um dos produtos vacinais em Fase IIb utilizando adenovírus 5 como carreador foi recentemente suspenso por não mostrar qualquer superioridade ao placebo e por indicar um aumento na vulnerabilidade ao HIV em indivíduos expostos, associada a altos títulos de anticorpos para o Ad5 (estudo STEP-MERCK/NIH). A interrupção desse estudo é um indicador da complexidade científica para o desenvolvimento de vacinas anti-HIV (BRASIL, 2008).

Diversos estudos de vacinas terapêuticas ocorreram na última década e despertaram o interesse da comunidade científica para esse tipo de abordagem. Uma vacina terapêutica anti-HIV poderia, em tese, ser injetada com poucos efeitos colaterais, como uma forma de tratamento, prevenção ou mesmo uma alternativa para adiar a necessidade de utilização dos ARVs (BRASIL, 2008).

Buscando induzir resposta imunológica por meio de outras estratégias envolvendo células apresentadoras de antígenos, alguns pesquisadores utilizaram células monocíticas de pacientes infectados pelo HIV diferenciadas *in vitro* em células dendríticas maduras (DCs). Essas DCs, expostas ao HIV inativado e reinfundidas no paciente doador, desenvolveram resposta imunológica robusta que resultou na diminuição da carga viral em 60% dos pacientes vacinados e aumento do número de células T CD4+. O sucesso alcançado por essa vacina terapêutica justificou o financiamento pelo Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (PNDST) da Fase II dessa pesquisa, visando entender os mecanismos que geraram boa resposta (BRASIL, 2008).

Apesar do enorme progresso científico obtido em mais de duas décadas de pesquisa, ainda não se dispõe de uma vacina capaz de eliminar, ou mesmo controlar a epidemia. Isso significa que a obtenção de uma vacina profilática efetiva permanece

um grande desafio para os pesquisadores e para as autoridades sanitárias de todo mundo (BRASIL, 2008).

Ao longo do período citado, várias formulações antigênicas têm sido testadas em modelos animais e primatas não humanos, e muitas destas já foram avaliadas em ensaios clínicos. Entretanto, até dezembro de 2007, as formulações testadas em humanos não se mostraram eficazes, apesar da imunogenicidade por estas alcançadas. Por outro lado, o desenvolvimento de uma formulação única de uma vacina anti-HIV efetiva, para uso em todo o mundo, parece improvável de ser implementado, porque o vírus está em constante modificação e adaptação para se evadir à resposta imunológica e, dessa forma, preservar efetiva replicação (BRASIL, 2008).

Vale enfatizar que nenhum dos candidatos à vacina anti-HIV, no momento sob avaliação clínica, tem sido capaz de neutralizar o amplo espectro dos isolados virais circulantes. Portanto, é esperado que uma formulação vacinal bem sucedida também necessite ser submetida a uma constante adaptação ao longo do tempo (BRASIL, 2008).

Tendo em vista as fases necessárias ao desenvolvimento de uma vacina e considerando as dificuldades impostas para tal, poderia-se admitir estratégias alternativas em relação às atualmente existentes. Por exemplo, preservar a fase de avaliação de toxicidade em animais, substituindo os ensaios de eficácia dos produtos, hoje analisados também experimentalmente, por ensaios *in vitro* ou *ex vivo* em humanos. Essa mudança permitiria uma análise mais adequada da resposta imunológica anti-HIV no homem. Outra grande vantagem da modificação desse modelo será um tempo menor entre as Fases II e III e, portanto, a redução dos custos da pesquisa (BRASIL, 2008).

Apesar das 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 existência de pessoas que são repetidamente expostas ao HIV, não se infectam e desenvolvem respostas imunológicas que poderiam explicar essa resistência; outras não se infectam, provavelmente por deficiências ou modificações em receptores necessários para a penetração do HIV nas células; a existência de produtos vacinais capazes de proteger símios da infecção ou do desenvolvimento da doença. Alguns produtos vacinais têm desencadeado potentes reações imunológicas em voluntários



humanos. Outras vacinas já foram desenvolvidas com sucesso contra diversos outros vírus (hepatite, pólio, caxumba), mesmo em situações onde se conhecia menos da fisiopatogenia que na infecção pelo HIV (BRASIL, 1999).

Estudos recentes desvendando a estrutura molecular da gp120 elucidaram esta questão, mostrando regiões conservadas que as quais 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 desses epítomos em construções vacinais é ainda limitada (BRASIL, 1999).

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 reorientação dos protocolos de vacinas anti-HIV (BRASIL, 1999).

Estratégias destinadas a potencializar a imunogenicidade deste tipo de vacinas, como por exemplo, a inclusão de citocinas ou quimiocinas como adjuvantes moleculares, estão sendo investigadas em modelos animais, apresentando resultados promissores (BAROUCH, D. H. et al., 2000 citado por PINTO, 2000).

Estratégias de vacinação combinadas têm merecido particular atenção com o objetivo de potencializar diversas respostas imunológicas antivirais eficazes. Neste contexto, salienta-se a estratégia conhecida por "prime/boost" a qual envolve a imunização inicial com um vetor viral recombinante ("prime") que expressa os genes virais de interesse, seguida por imunizações ("boost") com as proteínas recombinantes virais (BELSHE, R. B. et al., 1998 citado por PINTO, 2000). Ensaios clínicos demonstraram que este tipo de estratégia parece ser bem tolerado e tem capacidade para induzir respostas de imunidade celular e humoral em humanos.

Uma estratégia de imunização combinada mais recente utiliza como "prime" uma vacina contendo DNA, seguida pela administração posterior de uma vacina constituída por um vetor viral recombinante não patogênico ("MVA - Modified Vaccinia Ankara"; "boost") que expressa sequências do HIV. Estudos em modelos animais indicaram que essa vacina induz respostas CD8 citotóxicas anti-HIV vigorosas em

modelos animais (ALLEN T. M. *et al.*, 2000 citado por PINTO, 2000). Ensaios clínicos de fase I foram iniciados recentemente na Inglaterra utilizando este tipo de estratégia, para introduzir múltiplos epítopos de respostas citotóxicas CD8 (HANKE T., MCMICHAEL A. J., 2000 citado por PINTO, 2000).

Outros tipos de candidatos para vacinas em investigação são partículas virais incompletas manipuladas laboratorialmente, de modo a gerar um produto não patogênico ou infeccioso, mas que simule o HIV. Alguns estudos revelaram que essas estratégias têm potencial imunogênico (BENSON, E. M. *et al.*, 1999 citado por PINTO, 2000).

Apesar dos avanços científicos, inúmeros questionamentos necessitam de uma melhor elucidação, com a finalidade de definir antígenos do HIV correlacionados com proteção assim como modalidades, doses, vias de imunização e adjuvantes que permitam obter máxima eficácia clínica. (BRASIL, 2008).

O avanço contínuo de conhecimentos na área da imunopatogênese da infecção associada ao desenvolvimento de novas tecnologias terá atribuições importantes no desenvolvimento de novas estratégias de vacinação. Espera-se que o progresso na investigação básica e clínica contribua para o desenvolvimento de produtos eficazes de combate à infecção contra o HIV (PINTO, 2000).

A respeito do avanço na pesquisa sobre a elaboração de uma possível vacina contra o HIV, os resultados até o momento estão mais ligados a novas descobertas do que aos sucessos. O insucesso da vacina da Merck gerou consternação no meio científico. A empresa foi obrigada a interromper testes clínicos de alta escala em humanos ao descobrir que os peptídeos gerados pelo adenovírus utilizado como vetor não só não protegem contra a infecção, mas também aumentavam a susceptibilidade das células à entrada do HIV-1 (NATURE, 2008 citado por BRASIL, 2007).

Cientistas dos EUA afirmam ter encontrado o local do envoltório externo do vírus HIV mais vulnerável a anticorpos que possam neutralizar o vírus e prevenir a infecção das células humanas (NATURE, 2008 citado por BRASIL, 2007). Os esforços prévios para desenvolver vacinas que estimulassem a produção de anticorpos ligantes às proteínas do envoltório do HIV, evitando a integração às células humanas, naufragaram porque essas variam constantemente (NATURE, 2008 citado por BRASIL, 2007).

Os pesquisadores têm procurado um modo de bloquear esta interação induzindo os anticorpos que possam se fixar na gp120 e evitar a ligação com o receptor CD4. Mas as tentativas têm falhado persistentemente. Parte da razão desta falha é a habilidade da gp120 do HIV de mudar de forma como resultado do contato com o receptor CD4, um processo conhecido como mascaramento conformacional. (NATURE, 2008 citado por BRASIL, 2007).

Cientistas espanhóis colocaram quatro genes do HIV dentro do vírus enfraquecido da varíola. Segundo os pesquisadores, a presença desses genes não foi suficiente para desenvolver a doença em pessoas saudáveis. Pelo contrário, ela serviu somente para deixar o corpo em alerta para o caso do vírus de verdade entrar no organismo do vacinado, sendo testada em 2008 em roedores e em macacos (BRASIL, 2009 citado por SANTOS et al, 2012).

Pesquisadores da Universidade Federal de Pernambuco, em parceria com especialistas de outras universidades brasileiras, deram um passo importante na luta para formulação da vacina. Neste trabalho foi criado um sistema para identificar os pacientes mais resistentes ao vírus HIV, o que pode levar ao desenvolvimento de uma vacina terapêutica para os pacientes infectados. Os pesquisadores já são conhecidos na comunidade científica internacional por outras descobertas. Eles já anunciaram a criação do HIV artificial para ajudar nas pesquisas. O trabalho tem sido desenvolvido em parceria com a Universidade Federal do Rio de Janeiro e a Universidade de São Paulo (SANTOS et al, 2012). Dessa forma, foi desenvolvido um marcador genético a partir de uma proteína presente nas células de defesa, chamada NALP. A quantidade desta proteína está associada à maior ou menor resistência do sistema imunológico ao HIV. A descoberta do marcador genético a partir da proteína NALP nas células de defesa ou células dendríticas vai ajudar a definir os critérios de seleção dos pacientes que poderão tomar a vacina terapêutica (SANTOS et al, 2012). Esse grupo já trabalha há dez anos na pesquisa de uma vacina terapêutica para os pacientes portadores do vírus HIV. Na primeira fase, 18 pacientes tomaram a vacina. Metade deles teve a carga reduzida a quase zero (SANTOS et al., 2012).

Como pode ser constatado não é pouco o avanço tecnológico no campo da prevenção disponível na atualidade. Entretanto, o desenvolvimento científico precisa acompanhar as demandas e lacunas das populações vulneráveis com relação ao acesso a insumos de prevenção, tratamento e assistência integral ao HIV/AIDS. De uma perspectiva de investimento e lucro, precisa-se avançar a um enfoque de saúde

como direito social (BAROUCH & KORBER, 2010; PARIS *et al.*, 2010 citado por WALSHA *et al.*, 2012).

A revista Nature (NATURE MEDICINE, 2011) publicou um relato sobre Louis Picker e colaboradores, os quais reportaram a interessante eficácia e proteção de uma vacina baseada no citomegalovírus (CMV) contra infecção pelo SIV em macacos *Rhesus*. O trabalho discute um estudo prévio por esses autores e demonstra que 50% dos macacos vacinados com a vacina tendo o CMV como vetor codificaram proteínas do SIV e conseqüentemente foram protegidos da infecção progressiva por mais de um ano.

Os autores atribuem a proteção ao aumento da resposta das células T efetoras de memória específicas contra o SIV em potenciais sítios de replicação do CMV e a persistência da vacina a base de CMV, o que contrasta com a resposta das células T de memória central nos tecidos linfoides, induzidas por vacinas de DNA não persistentes. Os níveis de anticorpos específicos contra o SIV não estão relacionados com proteção. De certo modo, macacos vacinados com a vacina de CMV que controlaram a replicação viral não apresentaram recuperação viral depois da depleção de células CD4 e CD8, sugerindo que o vírus deve ser eliminado do corpo desses animais ou que baixos níveis de células T residuais foram suficientes para controlar a replicação viral (NATURE MEDICINE, 2011).

As descobertas sugerem que o CMV pode proporcionar uma nova plataforma para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV, no entanto, é necessária uma melhor visão dos mecanismos de proteção subjacentes. Ainda existem alguns desafios práticos incluindo as barreiras regulamentares ao usar o vetor CMV vivo em humanos e o efeito de infecções preexistentes pelo CMV em humanos serem capazes de induzir imunidade protetora (NATURE MEDICINE, 2011).

De acordo com Brasil (2007), a vacinação terapêutica com a vacina vCP1452, baseada em canarypox, desenvolvida por Sanofi-Pasteur, não ofereceu benefício aos indivíduos que interrompiam seu tratamento com antirretroviral. Em estudos anteriores, a candidata à vacina mostrou imunogenicidade significativa em voluntários com HIV e forneceu um benefício modesto. No entanto, nesse último estudo todos os voluntários que receberam o produto tiveram de retomar a terapia antes do que os que recebiam placebo. Essa candidata também está sendo testada como vacina preventiva isolada ou em combinação com outra, chamada LIPO-5, pela HIV Vaccine Trials Network (HVTN) em locais dos EUA.

Enquanto isso, embora as perspectivas iniciais depositadas nas vacinas de DNA tenham sido frustradas pela baixa imunogenicidade de diversas vacinas submetidas a testes clínicos, os resultados indicam que essas vacinas podem ser instrumentos excelentes para a ativação de respostas imunológicas citotóxicas e, conseqüentemente, controle de patógenos de replicação intracelular como os vírus, algumas bactérias e certos tipos de câncer. O advento da biotecnologia moderna, em particular a disseminação das técnicas de manipulação genética, alterou de diferentes maneiras a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas, sejam elas de primeira, segunda ou terceira geração (BRASIL, 2007).

Apesar dos recentes estudos demonstrarem que algumas candidatas a vacina contra o HIV oferecem uma moderada proteção, não induzem a ampla neutralização viral e nem a resposta das células T citotóxicas contra o HIV, essa descoberta aumenta a possibilidade de que um modesto grau de proteção contra a aquisição da infecção pelo HIV pode ser mediado por mecanismos de não neutralização, por exemplo, anticorpos dependentes de citotoxicidade mediada por células, anticorpos dependentes de células mediadas por inibição viral ou outras respostas classicamente não associadas com a eficácia da vacina. (JOHNSTON & FAUCI, 2011).

Além disso, a função dos anticorpos não neutralizantes parece contribuir de alguma maneira na proteção, e apesar das regiões conservadas de proteínas internas servirem como importante alvo na produção de vacinas, uma vacina para HIV que resulta na produção de anticorpos amplamente neutralizantes antes ou muito depois da exposição ao HIV é provavelmente a mais eficaz (JOHNSTON & FAUCI, 2011).

O estímulo à produção de anticorpos neutralizantes é uma das maiores lacunas científicas para o desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS, uma vez que praticamente todos os produtos atualmente em teste se concentram em estimular a imunidade celular. Preferencialmente, um produto vacinal deveria ser capaz de produzir repostas humorais e celulares combinadas para oferecer proteção mais ampla contra o HIV. Ainda de importância é o reconhecimento da replicação maciça do HIV no tecido linfóide intestinal (GALT), com depleção da população de linfócitos T CD4+ de memória na fase aguda da infecção, o que reforça o papel da imunidade de mucosa na infecção pelo HIV (BRASIL, 2008).

Portanto, qualquer vacina anti-HIV para ser eficiente, deve induzir adequada imunidade de mucosa, visando evitar a transmissão sexual do vírus e impedir a

disseminação no GALT. Isso deverá estar associado a uma competente resposta imune sistêmica, seja essa resposta celular (células TCD8+/CTL, células T CD4+) e/ou humoral (indução de anticorpos neutralizantes eficientes), impedindo outros modos de transmissão (BRASIL, 2008).

Outras alternativas para prevenção ou cura são os receptores CCR5 bem como os reservatórios latentes do HIV. A ideia da formulação da expressão do CCR5 nas células TCD4 não é novidade e as moléculas bloqueadoras do CCR5 são usadas na clínica ou têm sido investigadas em modelos animais ou ensaios clínicos. Entretanto, a resistência, a falta de eficiência ou a toxicidade têm sido associadas a esses componentes (RYAN, 2005; SAX, 2006; NICHOLS *et al.*, 2008; OGERT *et al.*, 2008; DEMAREST *et al.*, 2009; KITRINOS *et al.*, 2009; WILKIN *et al.*, 2010 citado por DEMBERG & ROBERT-GUROFF, 2012).

É necessária também a identificação de indivíduos infectados pelo HIV que não desenvolvem AIDS, denominados “não progressores por longo tempo”. Dentre estes, os denominados “controladores de elite” são capazes de manter a carga viral indetectável, com limitada taxa de replicação viral e manutenção de resposta imune robusta ao longo do tempo. Há, ainda, exemplos de populações resistentes à infecção pelo HIV (ex: profissionais do sexo no Quênia, casais soro-discordantes e crianças soronegativas de mães infectadas). A compreensão da resposta imunológica anti-HIV desses indivíduos poderá ajudar a identificar os mecanismos de proteção envolvidos no controle da replicação viral, relevantes para o desenvolvimento de novas estratégias vacinais (BRASIL, 2008).

## **2.9 Ética em Pesquisas Clínicas**

A questão ética envolvendo os ensaios de vacinas contra o HIV é motivo de grande controvérsia no cenário internacional. Em relação ao Brasil, 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, uma 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 (BRASIL, 1999).

A posição brasileira nos debates sobre a ética dos ensaios de vacinas contra o HIV 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 (BRASIL, 1999).

Processos regulatórios bem definidos, transparentes e coerentes são indispensáveis não só para assegurar a qualidade dos projetos que visam o desenvolvimento de vacinas anti-HIV, mas também para possibilitar a harmonização dos procedimentos, sem duplicação e com menor tempo para a aprovação (BRASIL, 2008).

Assim, para garantir a segurança e a proteção dos direitos de seres 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 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 (BRASIL, 1999).

Uma das razões para aumentar a preocupação ética em relação a vários desses ensaios foi a epidemia da AIDS, na qual diferentemente de outras doenças infecciosas, o vírus causador não respeita fronteira nacional. Nessa epidemia, não somente a necessidade de melhor conhecimento epidemiológico, mas especialmente a percebida urgência para se desenvolver e testar a eficácia de drogas antirretrovirais levou a aumento exponencial do número de ensaios clínicos multicêntricos internacionais. Neste quadro, os países em desenvolvimento se mostram como cenário ideal: o mesmo vírus, mesma doença, alta prevalência e incidência da infecção e, como já mencionado, voluntários, autoridades e até pesquisadores menos exigentes (ROTHMAN DJ. citado por GRECO, 2008).

Diretrizes éticas inclusivas e harmonizadas devem ser desenvolvidas, idealmente sob a proteção da OMS e Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO), esta última já tendo aprovado em 2005 a Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos, a qual inclui uma visão social sobre os direitos de progresso científico para todos. Essas instituições mundialmente representativas poderiam estabelecer equipe de trabalho multinacional e multidisciplinar para elaborar e abrir para discussão um documento de requisitos éticos baseados na equidade. Este documento, na parte relacionada à ética em pesquisa, poderia ser baseado na Declaração de Helsinque, mas deverá ser amplo o suficiente para englobar um projeto mundial para o provimento de acesso universal aos produtos que tenham se mostrados eficazes e efetivos (UNESCO 2005 citado por GRECO, 2008).

Um dos grandes desafios é deixar claro que os aspectos políticos e éticos na proteção dos voluntários, e nas questões de acesso aos produtos que se mostrarem eficazes são indissociáveis dos aspectos científicos na pesquisa com vacinas anti-HIV (BRASIL, 2008).

É importante ressaltar que, do ponto de vista ético, não há justificativa para que ensaios clínicos sejam realizados em países onde não seja garantido o acesso ao produto vacinal que se mostrar eficaz. Esse é realmente um desafio a ser enfrentado, da mesma maneira que o Brasil enfrentou o de disponibilizar tratamento antirretroviral para todos os que deles necessitam (BRASIL, 2008).



### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do levantamento bibliográfico e dos questionamentos realizados ao longo do desenvolvimento deste trabalho, percebeu-se com clareza uma série de dificuldades que limitam o desenvolvimento de uma vacina eficaz para o HIV. A biotecnologia tem contribuído de forma decisiva para o aprimoramento de processos relacionados ao desenvolvimento e a produção de novas vacinas ou daquelas já existentes, para que se tornem mais seguras e eficazes. A disponibilização de vacinas profiláticas e a perspectiva de desenvolvimento de vacinas com efeito terapêutico ilustram de forma clara o impacto que a biotecnologia moderna traz para o campo da pesquisa vacinal.

Alguns dos obstáculos para a produção de uma vacina são: a capacidade da resposta imune ser lenta, a falta de conhecimento a respeito das reações desencadeadas diante da presença do vírus capaz de neutralizá-lo e a grande variabilidade do HIV.

Considerando a proporção que a infecção pelo HIV assumiu no mundo e suas consequências, não resta dúvida de que o controle e possível erradicação da mesma exigem o desenvolvimento e a implantação de uma vacina. O grande desafio que se apresenta para o Brasil é que este Plano Nacional de Vacinas anti-HIV esteja associado aos esforços internacionais de pesquisa nessa área, garantindo à população brasileira o futuro acesso a esse recurso e gerando ao mesmo tempo condições para o fortalecimento da capacidade científica e tecnológica nacionais.

Os avanços alcançados até o momento foram estabelecidos em um cenário internacional de grande heterogeneidade social e econômica, impondo assim, a necessidade de se garantir acesso às futuras vacinas anti-HIV a todos os que delas necessitarem. Com o desenvolvimento dessa vacina será possível atingir economia de recursos ainda maior para o país. Será necessário portanto, realizar nas próximas décadas intenso e contínuo esforço no sentido da inovação na busca por produtos vacinais preventivos e terapêuticos, exigindo expressiva ampliação do financiamento para pesquisa, desenvolvimento tecnológico e planejamento de longo prazo. Tais medidas deverão ser apoiadas pela estruturação de redes colaborativas de pesquisa e subsidiadas por parceria público-privada.

Em função da diversidade epidemiológica, as experimentações clínicas precisam ser realizadas em vários continentes e, dessa forma, há necessidade de

preparar as comunidades locais para os ensaios clínicos destinados à análise do produto vacinal. A capacidade de algumas pessoas conterem a infecção pelo HIV tem sido vista por pesquisadores como a resposta de que a vacina é possível.

Países em desenvolvimento como o Brasil, têm demonstrado capacidade de participar tanto em pesquisa pré-clínica quanto em ensaios clínicos. A grande maioria dos estudos na área de vacinas anti-HIV tem-se realizado por meio de redes internacionais de colaboração para a pesquisa, que procuram unir esforços de diversos grupos para lidar com desafios científicos complexos. As colaborações internacionais têm permitido o acesso a recursos técnicos e financeiros existentes em vários países e o envolvimento ativo de países mais afetados pela epidemia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDO M.M. *et al.* **Comprehensive epitope analysis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) specific T-cell responses directed against the entire expressed HIV-1 genome demonstrate broadly directed responses, but no correlation to viral load.** *Journal of Virology* 77: 2081-2092, 2003.

ALMEIDA R. R. **Imunogenicidade de vacinas de DNA codificando peptídeos conservados e promíscuos do HIV-1, em camundongos BALB/c.** Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.

BRASIL. **Plano Nacional de Vacinas Anti-HIV: Pesquisa, Desenvolvimento e Avaliação.** Coordenação Nacional de DST e AIDS. 1. ed. Brasília, 39p, 1999. Disponível em: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br). Acesso em: 26 jun 2013.

BRASIL. **Manual Técnico para Investigação da transmissão de Doenças Pelo Sangue.** ANVISA. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. **Boletim Vacina Anti-HIV/AIDS. Publicação do GIV – Grupo de Incentivo à Vida.** N. 17. São Paulo. Junho. 2007. 43 pg. Disponível em: [http://www.giv.org.br/publicacoes/boletim\\_vacinas\\_17.pdf#page=38](http://www.giv.org.br/publicacoes/boletim_vacinas_17.pdf#page=38). Acesso em: 06 abr 2013.

BRASIL. **Plano brasileiro de vacinas anti-HIV 2008-2012: pesquisa, desenvolvimento e inovação.** Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 72p. Brasília, 2008.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST 2011.** Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. 2011.

CHEQUER Pedro. **A Prevenção da Infecção pelo HIV e as Novas Tecnologias.** *Revista Tempus - Actas em Saúde Coletiva.* pg 113-130; V. 2, n. 2. Brasília, 2010.

CHUN T.W. *et al.* **Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 Infection.** *Nature* 387: 183-188, 1997.

DEMBERG T.; ROBERT-GUROFF M. **Controlling the HIV/AIDS epidemic: current status and global challenges.** *Frontiers in immunology.* Volume 3, Article 250, USA, 2012.

DINIZ M. de O.; FERREIRA, L. C. de S. **Biotechnology Aplicada ao Desenvolvimento de Vacinas.** *Estudos Avançados.* 24(70). 19-30, 2010.

ESPARZA J. *et al.* **Past, present and future of HIV vaccine trials in developing countries.** WHO-UNAIDS HIV Vaccine Initiative, World Health Organization, Geneva, Switzerland. Elsevier. *Vaccine* 20, 1897–1898, 2002.

ESTE J.; TELENTI A. **HIV entry inhibitors.** *Lancet.* Jul 7; 370 (9581): 81-8, 2007.

FINAZZO Cláudia. **Geração *in vitro* de células T efectoras e células T reguladoras mediada por células dendríticas pulsadas com vírus autólogo de pacientes**

**infectados pelo HIV-1.** 2012. Tese Doutorado, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2012.

**GASPER-SMITH N. et al. Induction of plasma (TRAIL), TNFR-2, Fas ligand, and plasma microparticles after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: Implications for HIV-1 vaccine design.** *Journal of Virology* 82: 7700-7710, 2008.

**GOONETILLEKE N. et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection.** *Journal of Experimental Medicine* 206: 1253-1272, 2009.

**GRECO Dirceu B. Acesso a tratamento para os voluntários de pesquisa clínica: Direito inquestionável com a perspectiva de expandir para a saúde pública o acesso aos produtos desenvolvidos.** Universidade Federal de Minas Gerais. *Revista Minas Faz Ciência*, 2008. Disponível em: <http://revista.fapemig.br/materia.php?id=546>. Acesso em: 15 jun 2013.

**HOMMA, A. et al. Atualização em Vacinas, Imunizações e Inovação Tecnológica.** *Ciência e Saúde Coletiva*. 16(2): 445-458, 2011.

**KOFF W. C. HIV vaccine development: Challenges and opportunities towards solving the HIV vaccine-neutralizing antibody problem.** *Vaccine* 30 4310– 4315. 2012, USA.

**HUGHES A.; NELSON M. HIV entry: new insights and implications for patient management.** *Curr Opin Infect Dis*. Feb. 22 (1): 35-42, 2009.

**JOHNSTON M. I.; FAUCI A. S. HIV Vaccine Development — Improving on Natural Immunity.** *The New England Journal of Medicine*. 365;10. Massachusetts. September 8, 2011.

**KIEPIELA P. et al. CD8 (+) T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load.** *Nature Medicine* 13: 46-53, 2007.

**LARDER B.; RICHMAN D.; VELLA S. HIV Resistance and Implications for Therapy.** 2. ed. Atlanta; MediCom Inc, 95p, 2001.

**LIU Z.Y. et al. Elevated CD38 antigen expression on CD8(+) T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the multicenter AIDS cohort study than CD4(+) cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 16: 83-92, 1997.

**MACÊDO, Olinda. Caracterização molecular da resistência genotípica secundária aos antirretrovirais em pacientes com AIDS e prevalência de subtipos do HIV-1 nos estados do Pará e Amazonas.** Belém: Universidade Federal do Pará, 109f, 2009.

**MARKOSYAN R.M.; COHEN F.S.; MELIKYAN G.B. HIV-1 envelope proteins complete their folding into six-helix bundles immediately after fusion pore formation.** *Molecular Biology of the Cell* 14: 926-938, 2003.

MCMICHAEL A.J. *et al.* **The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development.** *Nature Reviews Immunology* 10: 11-23, 2010.

MELIKYAN G.B. *et al.* **Evidence that the transition of HIV-1 gp41 into a six-helix bundle, not the bundle configuration, induces membrane fusion.** *Journal of Cell Biology* 151: 413-423, 2000.

NATURE Medicine. Research highlights. Infection. **HIV vaccine requires persistence.** vol 17. n 6, june 2011.

NGUMBELA KC. *et al.* **Targeting of a CD8 T cell Env epitope presented by HLA-B\*5802 is associated with markers of HIV disease progression and lack of selection pressure.** *Aids Research and Human Retroviruses* 24: 72-82, 2008.

PINTO Lígia. **Vacinas contra o HIV: Perspectivas atuais.** I Congresso Virtual HIV/AIDS. Portugal, 2000. Disponível em: [http://www.aidscongress.net/Modules/WebC\\_AidsCongress/CommunicationHT.aspx?Mid=30&CommID=43](http://www.aidscongress.net/Modules/WebC_AidsCongress/CommunicationHT.aspx?Mid=30&CommID=43). Acesso em: 06 abr 2013.

RAMALHO E. D. **Variabilidade genética de nef em amostras de HIV-1 circulantes.** Dissertação de mestrado. Departamento de Biologia Celular. Universidade de Brasília. Brasília, 2006.

RAMBAUT A. *et al.* **The causes and consequences of HIV evolution.** *Nature Reviews Genetics*. 5, 52-61, January 2004. Disponível em: [http://www.nature.com/nrg/journal/v5/n1/fig\\_tab/nrg1246\\_F1.html#figure-title](http://www.nature.com/nrg/journal/v5/n1/fig_tab/nrg1246_F1.html#figure-title). Acesso em: 01 jul 2013.

SANOU M. P. *et al.* **HIV-1 Vaccine Trials: Evolving Concepts and Designs.** *The Open AIDS Journal*, 6, 274-288. USA, 2012.

SANTOS A. T. O. *et al.* **Novos Avanços Relacionados ao HIV/AIDS.** *Revista Enfermagem Contemporânea*. Salvador, 1(1): 80-102, dez 2012.

TOMÉ César. **Representação estrutural do HIV.** 2013. Disponível em: <http://mappingignorance.org/2013/01/10/towards-a-vaccine-against-hiv/fig1-4/>. Acesso em: 01 jul 2013.

TURNBULL E.L. *et al.* **Kinetics of Expansion of Epitope-Specific T Cell Responses during Primary HIV-1 Infection.** *Journal of Immunology* 182: 7131-7145, 2009.

WALSHA S. R. *et al.* **Impact of anti-orthopoxvirus neutralizing antibodies induced by a heterologous prime-boost HIV-1 vaccine on insert-specific immune responses.** United States. Elsevier. *Vaccine* 31, 114– 119, 2012.

WORLD Health Organization (WHO). **UNAIDS: AIDS epidemic update**, dec 2010. Disponível em: [http://www.who.int/hiv/data/2011\\_epi\\_core\\_en.png](http://www.who.int/hiv/data/2011_epi_core_en.png). Acesso em: 03 jul 2013.

WIGG MD. Imunodeficiência Humana. In: SANTOS N; ROMANOS M T V; WIGG M.D. **Introdução à Virologia Humana**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 532 pg; Volume1.

## ANEXOS

Tabela 1 Produtos candidatos à vacina anti-HIV em ensaios clínicos

Nº de Protocolo	Data de Início	Patrocinador, Fabricante	País(es)	Número de participantes	Vacina(s)	Subtipo (s)
<b>FASE III</b>						
RV 144	Out-03	USMHRP, MoPH Tailândia, Aventis, Vaxgen	Tailândia	16.402	Prime: vetor canarypox com env e gag-pol Boost: Env (subunidade gp120)	B A/E
<b>TESTE DE CONCEITO</b>						
Os ensaios HVTN 503 e 502 interromperam as inclusões e as imunizações em setembro de 2007. O seguimento e a coleta de dados continuam. Para mais informações, visite: <a href="http://avac.org/pr_step_study.htm">http://avac.org/pr_step_study.htm</a> .						
HVTN 503 (Phambili)	Fev-07	SAAVI, HVTN	África do Sul	3.000	Vetor adenovirus com gag, pol, nef	B
HVTN 502/ Merck 023 (Estudo Step)	Dez-04	DAIDS, HVTN, Merck	EUA, Canadá, Peru, República Dominicana, Haiti, Porto Rico, Austrália, Brasil, Jamaica	801	Vetor adenovirus com gag, pol, nef	B
<b>FASE II</b>						
HVTN 204	Set-05	DAIDS, HVTN, VRC, Vical, GenVec	EUA, Brasil, África do Sul, Haiti, Jamaica	480	Prime: vacina de DNA com gag, pol, nef + env Boost: vetor adenovirus com gag, pol + env	A, B, C
EV 03/ANRS Vac20	Jun-07	European Commission, ANRS	Reino Unido, Alemanha, Suíça, França	140	Prime: vacina de DNA com env + gag, pol, nef Boost: NYVAC-C	C
HIVIS 03	Dez-06	MUCHS, Karolinska Institute, SMI, Vecura, USMHRP	Tanzânia	60	Prime: HIVIS DNA com env, gag, rev, RT Boost: MVA-CMDR com env, gag, pol	A, B, C, A, E
RV 172	Mai-06	NIH, USMHRP, VRC	Kênia, Uganda, Tanzânia	324	Prime: vacina de DNA com gag, pol, nef + env Boost: adenovirus com gag, pol + env	B A, B, C
N/A	Dez-07	National Center for Disease Control and Prevention, National Vaccine & Serum Institute, Peking Union Medical College Hospital	China	36	Vetor smallpox com gen HIV inserido	
HVTN 070	Out-07	NIAID, HVTN, UPenn/ Wyeth	EUA	120	PENNVAX-B isolada, em combinação com IL-12, ou com 2 diferentes doses de IL-15	B

IAVI C004 / DHO-614	Out-07	Rockefeller University, ADARC, Bill and Melinda Gates Foundation, Ichor Medical Systems, IAVI	EUA	40	ADVAX e/g + ADVAX p/n-t, por Eletroporação in vivo utilizando o sistema Ichor TriGrid™	C
HVTN 072	Ago-07	NIAID, HVTN, VRC	EUA	17	DNA e vetor adenovirus 5 ou 35, todos com env em diversas combinações prime-boost	A
HVTN 071 [Do mesmo modo que o estudo Step, as inclusões e imunizações foram descontinuadas]	Jul-07	NIAID, HVTN, Merck	EUA	35	Vetor adenovirus 5, com gag, pol, nef	B
DVP-1 [Inclusões "em pausa"]	Mai-07	St. Jude's Children's Research Hospital	EUA	20	Estratégia Prime-boost com PolyEnv, EnvPro, EnvDNA	A, B, C D, E
VRC 012	Mai-07	NIAID, VRC	EUA	35	Vacina de vetor de adenovirus HIV-1 VRC-HIVADV027-00VP: escalonamento de dose e prime-boost com uma vacina com vetor de adenovirus , VRC-HIVADV038-00-VP	A
HVTN 067	Abr-07	NIAID, HVTN, Pharmexa-Epimmune, Bavarian Nordic	EUA	108	Vacina de DNA EP-1233 e vacina MVA-HIV recombinante MVA-mBN32, separadamente e em um regime combinado (Prime-Boost)	
HVTN 069	Nov-06	NIAID, HVTN, VRC, NY Blood Center, IMPACTA	EUA, Peru	90	Prime: vacina de DNA com gag, pol, nef + env Boost: vacina com vetor adenovirus 5 com gag, pol + env (vias: intramuscular, intradérmica, sub-cutânea)	A, B, C
HPTN 027	Out-06	Makerere University, Johns Hopkins University, NIAID	Uganda	50	Vector Canarypox com env e gag-pol	B
C86P1	Set-06	SGUL, Richmond Pharmacology, Novartis Vaccines	Reino Unido	31	Prime: HIV gp140 com LTK63 Boost: HIV gp140 com MF59	B



Nº de Protocolo	Data de Início	Patrocinador, Fabricante	País(es)	Número de participantes	Vacina(s)	Subtipo (s)
<b>FASE II</b>						
VRC 011	Abr-06	NIAID, VRC	EUA	60	Vacina de DNA com gag, pol, nef + env ou vetor Adenovirus com gag, pol + env	A, B, C
HVTN 065	Abr-06	NIAID, HVTN, GeoVax	EUA	120	Prime: DNA plasmidial com gag, pro, RT, env, tat, rev, vpu Boost: vetor MVA com gag, pol, env	B
HVRF-380-131004	Mar-06	Moscow Institute of Immunology, Russian Federation Ministry of Education and Science	Rússia	15	VICHREPOL com adjuvante polioxiidónio	B
IAVI D001	Fev-06	IAVI, Therion	Índia	32	Vetor viral MVA com env, gag, tat-rev, nef-RT	C
HIVIS 02	Jan-06	Karolinska Institute, Swedish Institute for Infectious Disease Control, USMHRP	Suécia	38	Vetor viral MVA com env, gag, e pol para voluntários do HIVIS 01	A, E
RV 158	Nov-05	USMHRP, NIH	EUA, Tailândia	48	Vetor viral MVA com gp160, gag e pol	A, E
HVTN 063	Set-05	DAIDS, HVTN, Wyeth	EUA, Brasil	120	Prime: Genevax Gag-2692 +/- IL-15 DNA Boost: Genevax Gag-2692 + IL-12 DNA or IL-15 DNA	B
HVTN 060	Ago-05	DAIDS, HVTN, Wyeth	EUA, Tailândia	144	Prime: Genevax Gag-2692 +/- adjuvante IL-12 DNA Boost: DNA plasmidial com gag ou RC529-SE e GM-CSF com env, gag, nef	B
EnvDNA	Mai-05	St. Jude's Children's Research Hospital	EUA	6	Vacina de HIV-1 recombinante com DNA plasmidial "multi-envelope" com env	A, B, C, D, E
VRC 008	Abr-05	NIAID, VRC	EUA	40	Prime: vacina de DNA com gag, pol, nef + env Boost: vetor adenovirus com gag, pol + env	B A, B, C
RV 156 A	Nov-04	NIAID, HVTN, VRC, USMHRP, Makerere U.	Uganda	30	VRC-HIVADV014-00-VP isolada ou como boost após VRC-HIVDNA009-00-VP	A, B, C
HVTN 050/ Merck 018	Jan-04	NIAID, HVTN, Merck	Tailândia, Brasil, Haiti, Porto Rico, África do Sul, EUA, Malawi, Peru	435	Vetor adenovirus com gag	B
HVTN 049	Dez-03	DAIDS, HVTN, Chiron	EUA	96	Prime: Vacina de DNA com gag, env associado à micropartículas Boost: proteína env (gp140 oligomérica) + adjuvante (MF59)	B
EnvPro	Jun-03	St. Jude's Children's Research Hospital	EUA	9	Vacina de proteína purificada do envelope do HIV-1	D

Fonte: <[http://avac.org/trials\\_table.htm](http://avac.org/trials_table.htm)>.

Fonte: BRASIL, 2008.

Tabela 2 Ensaios de Vacina desenvolvidos no Brasil desde 2001

MAPA GLOBAL DOS ENSAIOS NO BRASIL							
Nº do ensaio	Descrição	Data de Início	Organizador / Patrocinador	País	Nome da Vacina	Antígeno (Sub-Tipo)	Centro
<b>Fase II (ensaio de médio porte em populações de alto risco; testam a segurança e a imunogenicidade da vacina)</b>							
HVTN 204	Um ensaio clínico para avaliar a segurança e a imunogenicidade de uma vacina plasmídea de multicepas de HIV-1 DNA, a VRC-HIVDNA016-00-VP, seguida de um reforço de vacina contra o HIV-1 de vetor adenoviral recombinante multicepas, a VRC-HIVADV014, 00-VP	Setembro / 05 No Brasil : agosto de 2006	DAIDS / NIAID / NIH, DHHS, VRC	EUA(7), Brasil (2), África do Sul (3), posteriormente Haiti e Jamaica	VRC-HIVDNA016-00-VP VRC-HIVADV014-00-VP	gag, pol, nef (B), env (A, B, C)	*UFRJ / Projeto Praça XI e CRT-DST / Aids SES-SP
HVTN 502 / Merck 023	Um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, prova de conceito para avaliar a segurança e a eficácia de um sistema de três doses da vacina de adenovírus serótipo 5 da Merck (MRKAd5 HIV-1 Gag/Pol/nef)	Dezembro / 04 No Brasil : julho 2006	HVTN, NIAID, Merck	EUA (12), Canadá, Peru (2) República Dominicana, Haiti, Porto Rico, Austrália, Brasil (3), Jamaica	- MRKAd5 HIV-1, - Gag / Pol / Nef	gag, pol, nef (B)	*UNIFESP, UFRJ / Projeto Praça XI e CRT-DST / Aids SES-SP
HIVNET 026	Estudo multicêntrico de Fase II para avaliar a imunogenicidade e a segurança de ALVAC-HIV vCP1452 isolada ou em combinação com MN rgp 120 no Brasil, Haiti e Trinidad-Tobago	Outubro / 00 No Brasil: novembro 2001	NIAID / NIH, HIVNET	Brasil, Haiti, Trinidad-Tobago	MN rgp 120 ALVACHIV vCp1452	env, gag, pol, nef (B)	*UFRJ / Projeto Praça XI
<b>Fase I (ensaio de pequeno porte em populações de baixo risco; testam a segurança e a imunogenicidade da vacina)</b>							
HVNT 063	Um ensaio clínico para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina HIV-1 Gag DNA isolada ou com um reforço de HIV-1 Gag DNA + IL-15 DNA, HIV CTL vacina de peptídeo multi-epitopo ou HIV1 Gag DNA + IL-12 DNA	Setembro / 05 No Brasil: setembro 2006	HVTN, NIAID, Wyeth	EUA (7), Brasil (1)	DNA gag do HIV-1 Adjuvante DNA IL-15 Adjuvante DNA IL-12	gag (B), env, gag, nef (B) ou gag (V)	CRT-DST / Aids SES-SP
HVTN055	Um ensaio para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina rMVAHIV e rFPVHIV, isoladas ou em combinação	Setembro / 04 No Brasil: março 2006	HVTN, NIAID, Therion	EUA (4), Brasil (2)	TBC-M358 (MVA) TBC-M335 (MVA) TBC-F357 (FPV) TBC-F349 (FPV)	env, gag (B); tat, rev, nef, RT (B); env, gag (B); tat, rev, nef, RT (B);	*UFRJ / Projeto Praça XI e CRT-DST / Aids SES-SP
HVTN 050-Merck 018	Um estudo com escalonagem de dose da segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de um sistema de três doses da vacina MRKAd5 HIV-1 Gag	Janeiro / 03 No Brasil: junho 2004	HVTN, NIAID, Merck	EUA (11), Malauí, Haiti, Tailândia, Brasil (3), Porto Rico, África do Sul, Peru, República Dominicana	MRKAd5 HIV-1	gag (B)	*UNIFESP, UFRJ / Projeto Praça XI e CRT-DST / Aids SES-SP

Fonte: Elaborado a partir de informações do HIV Vaccine Trials Network (HVTN), National Institutes of Health (NIH), EUA, 2008.