



BOLETIM SOBRE VACINAS CONTRA A AIDS • WWW.IAVIREPORT.ORG

Em Foco

Vacinas contra a malária: uma promessa renovada

Filip Dubovsky só havia tratado de um único caso de malária em seu trabalho como pediatra na Califórnia, e seu diagnóstico deste caso fora totalmente inesperado. Durante o tratamento de um jovem paciente com apendicite, ele notou também os sinais indicativos da malária. Vários anos depois desse breve encontro com a doença parasitária, Dubovsky encontra-se agora na posição de diretor científico de uma organização sem fins lucrativos com base nos EUA que se dedica ao desenvolvimento de uma vacina para ajudar a acabar com a desolação causada pela malária em países em desenvolvimento. A malária, juntamente com a tuberculose e o HIV/AIDS, é uma das mais fatais doenças contagiosas, matando cerca de 3 milhões de pessoas anualmente. A Iniciativa de Vacinas Contra a Malária (MVI, na sigla em inglês), uma divisão do Programa para Apropriação de Tecnologia em Saúde (PATH na sigla em inglês) em Seattle, onde Dubovsky trabalha, está tentando acelerar o processo de descoberta de uma vacina eficaz contra a malária e essa área de estudos poderá em breve colher os benefícios.

“Trata-se da era de ouro no campo de pesquisas de uma vacina contra a malária e esperamos um grande volume de novos dados nos próximos anos”, diz Dubovsky. “Temos agora comprovação real de que uma vacina contra a malária é possível e de que pode salvar as vidas de crianças na África.”

Tais provas demoraram a chegar. Vacinólogos e parasitólogos tentam há décadas desenvolver uma vacina contra a malária. Há, porém, muitos obstáculos científicos a ultrapassar primeiro, sendo o mais importante deles a decodificação dos mais de 5.000 genes que compõem o *Plasmodium falciparum*, o mais letal dos parasitas maláricos. Depois que se

conseguiu isso três anos atrás, acelerou-se o ritmo da pesquisa de uma vacina. “Os dados científicos estão aqui e finalmente a biotecnologia chegou em um ponto em que podemos desenvolver candidatas promissoras” acrescenta Dubovsky.

Existem no momento dezenas de promissoras vacinas candidatas contra a malária em diversos estados de desenvolvimento clínico. Tais vacinas experimentais podem ajudar a controlar a malária de duas formas principais. Depois que o parasita entra nos seres humanos, há um ponto crítico de transformação no seu desenvolvimento. Vacinas que ajam antes desse ponto ofereceriam imunidade protetora esterilizante, pois evitariam que indivíduos imunizados desenvolvessem uma infecção malárica estabelecida. Outras vacinas que ajam depois desse ponto funcionariam ao limitar a gravidade da doença. Os cientistas enfrentam atualmente uma situação similar na busca de uma vacina contra a AIDS.

As vacinas candidatas contra a malária que se encontram em etapas mais avançadas de desenvolvimento funcionam pela segunda via e não oferecem uma total imunidade esterilizante. Este tipo de vacina pode todavia dar uma grande contribuição para a redução da mortalidade associada à malária e pode ter enormes benefícios sociais e econômicos nas áreas mais intensamente atingidas. Em países em que a malária é prevalente, o parasita é responsável por até 25% de todas as mortes de crianças com menos de cinco anos de idade. O fardo que a malária representa cai basicamente sobre as gerações mais jovens que iriam se tornar eventualmente importantes contribuidores para o bem-estar tanto de seus lares como da comunidade. Cada vez mais, a malária está ligada a outras doenças, como a AIDS. Crianças e mulheres, especialmente mulheres grávidas infectadas pelo HIV, são desproporcionalmente afetadas pela malária, e em muitos países africanos os dois males ocupam o mesmo espaço geográfico. Em pessoas co-infectadas,

ambas as doenças podem progredir mais rapidamente e isto pode ter graves implicações.

Enquanto isso, os pesquisadores continuam a busca por vacinas candidatas que possam proporcionar imunidade protetora esterilizante. “Temos diversas candidatas em andamento atualmente e já eliminamos muitas que não funcionam. Tudo isso são ótimas notícias”, diz Dubovsky. No entanto, o maior desafio no campo da vacina contra a malária ocorrerá depois que uma candidata bem-sucedida passar pelos estudos clínicos. O teste será, então, fazer com que a vacina chegue àqueles que mais precisam dela.

Do mosquito para os seres humanos

Uma infecção malárica ocorre quando um mosquito fêmea pica um ser humano. Nesse processo, o mosquito transmite parasitas para o sangue. Neste ponto, o parasita encontra-se em um estágio inicial de maturidade conhecido como esporozoíta. Depois de entrar em um ser humano, o parasita passa por um complexo processo de crescimento. Para chegar ao próximo estágio, os esporozoítas têm que alcançar o fígado, onde usam células hepáticas para se reproduzirem. Este é o ponto de transformação crítico em que ocorre uma infecção estabelecida. Uma vacina esterilizante pararia o parasita antes que chegasse ao fígado. Para fazer isto com êxito, deve bloquear todos os parasitas, já que mesmo que apenas um esporozoíta atinja o fígado, pode multiplicar-se rapidamente e ainda resultar em uma infecção letal.

Neste número

Em Foco

- **Vacinas contra a malária: uma promessa renovada**

Notícias Mundiais

- **EUA revertem restrições para receptores de recursos do Fundo Global**
- **Iniciado teste de vacina da HVTN em Botsuana**
- **Dia Mundial da Vacina contra a AIDS**

Básicas

- **Entendendo os Comitês Comunitários de Acompanhamento de Pesquisa (CCAP)**

Após a replicação no fígado, o parasita é então lançado no sangue. Este estágio do parasita é denominado merozoíta. O merozoíta entra então nas células vermelhas do sangue onde pode produzir ainda mais parasitas. Depois de formados grandes números de parasitas, faz-se com que as células vermelhas do sangue rompam, com conseqüentes choque, anemia profunda, coma e, eventualmente, morte. Uma vacina que aja depois que os parasitas atingirem o fígado inibiria a reprodução, de forma que menos parasitas cheguem ao sangue. Este tipo de vacina poderia reduzir a gravidade da doença e diminuir a probabilidade de óbito. Os pesquisadores referem-se a uma vacina que não oferece imunidade esterilizante como “vazante”, pois permite que alguns parasitas “vazem” pela resposta imunológica. Criar este tipo de vacina tem se mostrado, atualmente, ser uma tarefa mais simples do que criar uma que induza à imunidade esterilizante.

Embora uma vacina vazante não seja 100% eficaz, permite que as crianças lentamente desenvolvam imunidade natural ao parasita. Em áreas onde a malária é prevalente, as pessoas são picadas repetidamente por mosquitos infectados e são continuamente expostas aos parasitas, o que lhes permite adquirir certa imunidade contra a malária, de forma que mesmo que os parasitas estejam entrando no fígado, o sistema imunológico está controlando sua quantidade. Quando as pessoas finalmente chegam à idade adulta, muitas delas já adquiriram imunidade suficiente para evitar sintomas graves e morte. Crianças e bebês correm, portanto, os riscos mais altos de sofrerem de uma forma severa de malária e de morte, e 90% dos casos graves da doença ocorrem entre os 5 meses e os 3 anos de idade.

Na falta de uma vacina, outras intervenções são eficazes para se baixar as taxas de infecções maláricas. Por reduzirem o número de picadas de mosquito, mosquiteiros impregnados com inseticida podem reduzir em 45% o número de infecções nas áreas em que são usados regular e adequadamente. Porém, como quase sempre é o caso, as intervenções mais simples freqüentemente não são disponibilizadas ou não são amplamente aceitas.

Há também drogas antimaláricas que podem ser tomadas como profilaxia antes da exposição ao parasita, mas infelizmente não são muito úteis nos países em desenvolvimento devido ao aumento da resistência dos parasitas às drogas em muitas áreas endêmicas. Um conhecido antimalárico em relação ao qual há hoje em dia altos níveis de resistência é a cloroquina. Estratégias

aprimoradas e mais novas para o tratamento da malária envolvem a administração de combinações de drogas, assim como ocorre com a estratégia referente à infecção pelo HIV. Assim como os antiretrovirais, as terapias de combinação no caso da malária também têm preços altos e não estão disponíveis em todas as áreas, o que as torna viáveis apenas como tratamentos onde o risco da doença seja alto. A Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou recentemente esses regimes atualizados para uso em sua Iniciativa de Contenção da Malária (Roll Back Malaria), depois de ser criticada por pesquisadores e ativistas por tratar das pessoas com terapias antimaláricas desatualizadas e abaixo dos padrões.

Progresso nos ensaios

Vários ensaios de vacinas contra a malária estão atualmente em andamento na África, com candidatas promissoras. Há quatro vacinas candidatas em estudos que visam proporcionar imunidade esterilizante, com mais nove em estágios iniciais de desenvolvimento. A seleção de candidatas que podem limitar a gravidade da doença é ainda maior. Nove candidatas já estão na fase de ensaios clínicos e outras 28 ainda estão em laboratório.

“Trata-se da era de ouro no campo de pesquisas de uma vacina contra a malária e esperamos um grande volume de novos dados nos próximos anos”

Filip Dubovsky

A principal candidata nesse campo foi desenvolvida pela empresa farmacêutica GlaxoSmithKline (GSK) e já está sendo preparada para um ensaio de eficácia de grande escala (Fase III) em aproximadamente 13.000 crianças em 6 a 8 sítios em toda a África. Esta vacina candidata, conhecida como RTS,S, parece limitar o avanço da doença e evitar mortes na infância. A GSK iniciou a pesquisa de uma vacina contra a malária em 1984 e recentemente concluiu um ensaio de Fase IIb em Moçambique, do qual participaram mais de 2.000 crianças. A conclusão desse ensaio representou um marco na pesquisa acerca da malária, de acordo com Regina Rabinovich, diretora de doenças infecciosas da Fundação Bill & Melinda Gates.

A vacina teve uma eficácia de 57% na prevenção de malária grave no decorrer de seis meses. A candidata

RTS,S é composta por uma única proteína obtida a partir da superfície do esporozoíta ligada a uma proteína do vírus da hepatite B e transportada com um adjuvante conhecido como AS02. A vacina não tem o poder de causar malária ou hepatite B e provocou poucos efeitos colaterais no ensaio da Fase IIb. As preparações para o ensaio da Fase III já estão em andamento e a empresa está gastando milhões de dólares na reforma das instalações de manufatura existentes a fim de produzir a vacina para o ensaio, de acordo com Ripley Ballou, vice-presidente de doenças emergentes da GSK. A empresa está investigando também a estratégia de dosagem ideal para o ensaio. Ballou prevê que uma vacinação básica seguida de um reforço provavelmente proporcionará a melhor resposta.

Vários outros grupos de pesquisa estão atualmente investigando formas de incluir outras proteínas de parasitas em uma vacina candidata com o intuito de descobrir aquela que induz à imunidade esterilizante. Stephan Kappe, do Instituto de Pesquisa Biomédica de Seattle, nos EUA, está pesquisando quais dos 5.000 genes do parasita são necessários para que tal parasita estabeleça a infecção no fígado. Muitas das vacinas atualmente em desenvolvimento têm contado com o mesmo grupo de proteínas para induzir uma resposta imunológica ao parasita. O trabalho de Kappe é interessante para muitos nessa área que acham que proteínas adicionais terão que ser incluídas em uma vacina para que seja totalmente eficaz em barrar o parasita.

Garantindo o acesso

Embora a atividade e o investimento de fundos na pesquisa de vacinas contra a malária tenham aumentado continuamente, ainda há muito trabalho a fazer com um orçamento surpreendentemente pequeno. Dubovsky calcula que apenas US\$27 milhões serão gastos com vacinas contra a malária este ano. As parcerias entre empresas privadas, como a GSK, e organizações não governamentais, como a MVI, têm ajudado a manter a pesquisa de uma vacina contra a malária na pauta. O setor especializado reluta em investir em pesquisa de produtos como vacinas contra a malária, que não seriam vendidos nos lucrativos mercados norte-americano ou europeu. A profilaxia com drogas é suficiente e está disponível para viajantes de áreas onde a malária não é prevalente de forma a evitar que contraíam a doença. “No caso de produtos como esse, é necessário que haja a promessa de que alguém vai comprar a vacina

para que o setor especializado faça um compromisso tão grande”, diz Ballou.

Discussões acerca de estratégias potenciais para disponibilizar a vacina contra a malária a um preço acessível já estão ocorrendo entre o setor especializado e organizações como o Fundação Gates e a MVI. Planejamento e discussões similares estão se realizando quanto a vacinas contra a AIDS e muitos na área vêm nas vacinas contra a malária um modelo.

“Uma vacina pode ser licenciada, mas até que alguém tome a iniciativa e diga que vai comprá-la para seu país e dar início a campanhas de vacinação em massa, isso tem pouca relevância”, adverte Ballou. “Você pode oferecer a vacina gratuitamente, e ainda assim haverá um custo nisso.”

Com tal finalidade, a MVI está fazendo planos para que uma vacina contra a malária licenciada seja incluída no Programa Ampliado de Vacinação da OMS em países em desenvolvimento. “Trata-se do melhor sistema à nossa disposição e nossa meta é fazer com que uma vacina eficaz contra a malária seja integrada a ele”, diz Dubovsky.

Em um recente discurso na Instituição Brookings (um *think-tank* de políticas públicas com base nos EUA), Nelson Mandela lembrou àqueles que elaboram políticas que os países africanos precisam de melhor acesso a recursos de tratamento e prevenção em relação às três grandes “assassinas”: AIDS, malária e tuberculose. “Liberdade, afinal, não significa nada para alguém deixado a morrer à mercê destas doenças evitáveis e tratáveis.”

Notícias Mundiais

EUA revertem restrições para receptores de recursos do Fundo Global

O governo norte-americano reverteu sua decisão de forçar todos os receptores internacionais de verbas do Fundo Global de Combate a AIDS, Tuberculose e Malária a aceitar uma norma dizendo que condenam o trabalho sexual.

Países que recebam fundos diretamente do governo dos EUA ainda terão que assumir esse compromisso, mas Randall Tobias, diretor do Plano de Emergência do Presidente para a Assistência da AIDS, rejeitou o plano de ampliar tal norma para todos os países recipientes do Fundo Global.

Os EUA contribuíram com um terço da verba disponível atualmente por meio do Fundo Global, que já prometeu US\$3 bilhões para mais de 3.000 organizações da AIDS em todo o mundo. Organizações como o Fundo Global tinham o direito de recusar

restrições de países doadores, até que o Departamento de Justiça dos EUA fez uma emenda à iniciativa de AIDS global da Administração Bush, no ano passado.

O anúncio feito por Tobias acontece poucas semanas depois que o Brasil recusou milhões de dólares em fundos do governo norte-americano devido a sua relutância em condenar o sexo comercial. Tal decisão baseou-se na necessidade de trabalhar de perto com grupos afetados, e freqüentemente marginalizados, como trabalhadores do sexo, sendo este aspecto uma parte essencial da bem-sucedida estratégia do país de prevenção da AIDS. A decisão do Brasil não será afetada pela mudança da política norte-americana, já que a verba não era administrada através do Fundo.

Iniciado teste de vacina da HVTN em Botsuana

A Rede de Ensaio de Vacinas contra o HIV está lançando mais um braço de seu ensaio HVTN 059 em Botsuana e vai, no próximo mês, começar recrutar voluntários para receberem uma vacina candidata experimental contra a AIDS. Este ensaio está sendo realizado em cooperação com a Parceria Botsuana-Instituto de Harvard para AIDS e envolverá 24 indivíduos infectados pelo HIV, em Gaborone. Outros sítios nos EUA e na África do Sul já estão testando a vacina candidata, conhecida como AVX101.

Os participantes do ensaio receberão três injeções da candidata, que se baseia no subtipo C do HIV. A candidata usa um sistema de transporte ou vetor derivado do vírus da encefalite equina venezuelana, desenvolvido pela empresa AlphaVax, com base nos EUA. Não é possível a infecção dos voluntários pelo HIV a partir desta vacina candidata.

Botsuana sofre com uma das mais sérias epidemias de HIV no mundo, com uma prevalência em adultos estimada em 37% em 2003. O país tem um programa de tratamento patrocinado nacionalmente para indivíduos infectados pelo HIV, mas a aceitação tem sido lenta e o Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA calcula que apenas uma fração das pessoas que necessitam de tratamento o recebem.

Dia Mundial da Vacina contra a AIDS

O Dia Mundial da Vacina contra a AIDS foi celebrado no dia 18 de Maio, oito anos depois que o Presidente Norte-americano Bill Clinton fez um discurso histórico pedindo um novo compromisso mundial para o desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS. Clinton disse: “Apenas uma vacina contra o HIV que seja eficaz e preventiva poderá limitar e eventualmente

eliminar a ameaça da AIDS.”

Este ano, a data foi comemorada com vários eventos comunitários internacionais, em que as pessoas se reuniram para dar seu apoio à pesquisa de uma vacina contra a AIDS. Muitas organizações voltadas para a AIDS também usaram o dia para enfatizar a necessidade urgente de uma vacina eficaz. Uma declaração feita pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (IAVI) pormenoriza alguns dos desafios e promessas da pesquisa de uma vacina. A Coalizão de Ativistas por uma Vacina contra a AIDS (AVAC) também divulgou seu manual de vacinas contra a AIDS um pouco antes do Dia Mundial da Vacina contra a AIDS. Visite www.iavi.org ou www.avac.org para visualizar a declaração da IAVI ou para obter mais informações sobre o manual da AVAC.



Editor

Simon Noble, PhD

Redator Sênior de Ciência

Philip Cohen, PhD

Redatora de Ciência

Kristen Jill Kresge

Gerente de Produção

Michael Hariton

Editor da Versão On-line

Roberto Fernandez-Larsson, PhD

Todos os artigos foram escritos por Kristen Jill Kresge. A gestão do projeto do VAX é de Kristen Jill Kresge.



O VAX é um boletim mensal do *IAVI Report*, um periódico sobre pesquisa de vacinas, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (“International AIDS Vaccine Initiative”). Está atualmente disponível em inglês, francês, alemão, espanhol e português em arquivo PDF cujo download pode ser feito no endereço www.iavi.org/iavireport ou como boletim que pode ser obtido por e-mail. Se desejar receber o VAX por e-mail, por favor envie uma solicitação, incluindo o idioma de preferência, para: vax@iavi.org

A IAVI (www.iavi.org) é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para agilizar a busca de uma vacina para a prevenção da infecção pelo HIV e da AIDS. Fundada em 1996 e atuando em 23 países, a IAVI e sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também atua na promoção de políticas públicas que posicionem a busca por uma vacina como prioridade global e trabalha a fim de assegurar que uma futura vacina seja disponibilizada para todos os que dela necessitem.

Que papel têm os Comitês Comunitários de Acompanhamento de Pesquisa (CCAP) nos ensaios de vacinas?

Uma importante parte da preparação para ensaios clínicos de vacinas candidatas preventivas contra a AIDS é o engajamento de ativistas, líderes governamentais, organizações não governamentais (ONGs) e membros da comunidade em que se realiza o ensaio. Cada um desses grupos tem um papel na garantia de que esses ensaios sejam realizados eticamente e de que toda a comunidade se beneficie do acesso às informações sobre vacinas contra a AIDS e a outras estratégias de prevenção.

O envolvimento de membros da comunidade local é vital para um ensaio bem-sucedido, pois é deste grupo que provêm os voluntários para a pesquisa. Os Comitês Comunitários de Acompanhamento de Pesquisa (CCAP) representam uma forma de maior envolvimento da comunidade no processo de planejamento e de realização dos ensaios de vacinas.

Os CCAP tornaram-se parte do processo de ensaios clínicos nos EUA e na Europa no início dos anos 1980, quando ativistas contra a AIDS instaram pesquisadores e grupos normativos, incluindo o US Food and Drug Administration (FDA), a encontrar e aprovar rapidamente tratamentos para a infecção pelo HIV. Muitos ativistas comunitários se instruíram a respeito do HIV e exigiram que fossem envolvidos na elaboração de pesquisas de novos tratamentos. Os ativistas comunitários conseguiram mudar o processo de aprovação de drogas nos EUA, de forma que drogas essenciais pudessem ser aprovadas mais rapidamente. Os ativistas também integraram os CCAP que se reuniram com empresas farmacêuticas e com o FDA para analisar a condução dos ensaios. Os integrantes dos CCAP compartilharam então essas informações com outros membros da sociedade, o que os tornava o elo entre os pesquisadores e a comunidade.

Os CCAP também fizeram parte dos primeiros ensaios de vacina contra a AIDS que se realizaram nos EUA e na Europa, e são agora parte importante dos ensaios feitos nos países em desenvolvimento. Uganda formou um dos primeiros CCAP na África, no final

dos anos 1990, um ano antes do início do primeiro ensaio de AIDS no continente. A meta dos CCAP é construir um relacionamento sólido entre os pesquisadores que conduzem os ensaios de vacinas e a comunidade local em que as vacinas candidatas estão sendo testadas a fim de assegurar que a comunidade tenha voz no processo.

Quem participa das reuniões do CCAP?

A participação nos CCAP é voluntária, mas em algumas comunidades pede-se que os membros mantenham seu compromisso com o grupo por um período definido de tempo. Os CCAP para ensaios de vacinas normalmente incluem líderes comunitários como enfermeiros, professores, integrantes da mídia ou das equipes de ONGs. Muitos podem envolver também líderes religiosos locais. Os CCAP tentam refletir a diversidade das populações que representam de forma que todos os membros da comunidade possam beneficiar-se. Os membros de um CCAP têm formações e preocupações diversificadas. Alguns membros podem entender questões médicas ou científicas; já outros podem simplesmente ter interesse na prevenção do HIV. Os primeiros CCAP nos EUA incluíam, em sua maioria, pessoas infectadas pelo HIV pois os ensaios estavam testando tratamentos contra o HIV. No caso de ensaios de vacinas, os CCAP podem incluir pessoas que são, ou já foram, voluntárias em um ensaio e querem ajudar a aprimorar o processo no futuro.

Normalmente, há 20 membros em cada CCAP que se reúnem regularmente para discutir o processo de ensaio. Frequentemente, um pesquisador ou investigador do sítio de teste participa da reunião para fornecer atualizações sobre os testes em andamento ou para explicar os teste que logo vão começar.

O que o CCAP discute?

Com frequência, pede-se que membros do CCAP tenham comentários sobre as formas como os ensaios são elaborados, incluindo como se recrutam os voluntários para o ensaio. Membros do CCAP podem ajudar os recrutadores ao lhes dar conselhos culturalmente específicos sobre como atingir populações locais cuja inclusão como voluntários do ensaio seja importante. Podem-se incluir

aí quais são os melhores locais para recrutar voluntários ou como a equipe do ensaio pode usar abordagens específicas de gênero a fim de incentivar as mulheres a se cadastrarem nos ensaios de vacinas. O CCAP também incentiva outros membros da comunidade a se apresentarem como voluntários ao lhes fornecer informações sobre o ensaio. Por exemplo, os membros do CCAP podem explicar que não é possível a infecção pelo HIV como consequência da vacina candidata, o que pode dissipar algumas das preocupações das pessoas sobre a participação em um ensaio.

Pede-se também que os CCAP compartilhem suas perguntas e preocupações a respeito do processo de consentimento livre e esclarecido de que todos os voluntários devem participar antes de ingressarem em um ensaio. Esse processo inclui uma descrição do ensaio, detalhes do que significa a participação no ensaio e explicações dos possíveis efeitos colaterais da vacina candidata. O consentimento livre e esclarecido é uma área em que os CCAP podem ter uma influência direta sobre os protocolos do ensaio. Os CCAP podem aconselhar os coordenadores do ensaio a respeito de que informações incluir no processo a fim de assegurar que os voluntários entendam o seu objetivo. Podem também ajudar os pesquisadores a explicar o processo de consentimento livre e esclarecido aos voluntários de uma maneira que seja culturalmente aceitável. Entre outras questões que podem ser tratadas por um CCAP encontram-se a compensação dos voluntários em ensaios de vacinas, os temores da comunidade quanto a participar da pesquisa, o estigma relativo ao HIV e a compreensão dos resultados dos testes de vacinas.

A reunião do CCAP é onde os membros podem fazer perguntas e comentários a respeito de qualquer parte do processo de ensaio e onde ocorre uma troca de informações entre a comunidade e a equipe de pesquisa. Cria-se assim um ambiente de apoio aos ensaios de vacinas, pois os membros do CCAP podem ter a certeza de que os pesquisadores estão levando os pontos de vista dos participantes em consideração.