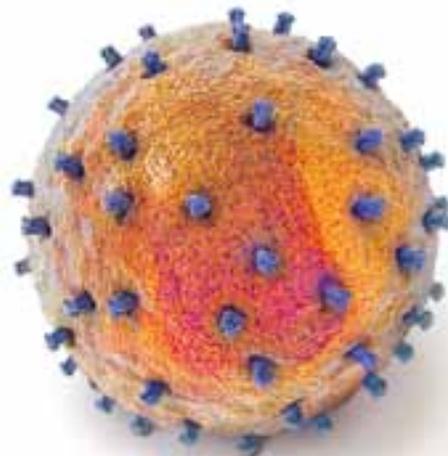


vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Uma renascença antirretroviral

Conclusões impressionantes de estudos de prevenção baseados em ARV fazem com que alguns participantes da conferência bianual sobre Aids declarem que o tratamento é a prevenção *Por Regina McEnery e Kristen Jill Kresge*

O TERMÔMETRO EM ROMA em julho já estava alto quando a VI Conferência Internacional sobre Patogênese, Tratamento e Prevenção da Aids da Sociedade Internacional de Aids (IAS 2011) começou. E os dados encorajadores sobre prevenção do HIV fez com que o clima ficasse mais quente ainda. “Nunca vi algo explodir como isso”, disse Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID).

A onda de calor foi alimentada pelos resultados excepcionalmente positivos de três estudos internacionais recentes que avaliaram o papel dos antirretrovirais (ARVs)—que funcionam excepcionalmente bem para prolongar a vida das pessoas infectadas pelo HIV— para também prevenir a transmissão do HIV. Um estudo (HPTN052), cujos resultados foram divulgados em maio, mas apresentados publicamente pela primeira vez em Roma, revelou que o tratamento precoce com ARV de indivíduos infectados pelo HIV leva a uma queda drástica na transmissão do HIV. Dois outros estudos (Partners PrEP e TDF2), cujos resultados foram divulgados alguns dias antes do início da IAS 2011, revelaram que a profilaxia pré-exposição (PrEP)—a administração de ARVs em indivíduos não infectados pelo HIV—resultou em uma redução de 62% a 73% na transmissão do HIV entre homens e mulheres heterossexuais.

“Agora, estamos em solo firme e, mesmo sem uma vacina ou cura, podemos reverter a trajetória da pandemia”, disse Fauci. “Isso é de tremenda importância.” Vários cientistas e for-

muladores de políticas compararam o otimismo quanto ao uso de ARVs para a prevenção ao fervor original que acompanhou a terapia antirretroviral combinada, introduzida em 1996. “Roma é o divisor de águas para o tratamento como prevenção”, disse Stefano Vella, co-presidente da conferência, que foi realizada de 17 a 20 de julho e atraiu mais de 5.000 delegados.

Mas, talvez, o mais interessante seja o que vai acontecer depois de Roma. Em uma época de recursos limitados, é provável que haja muito debate sobre como implementar o tratamento precoce do HIV ou PrEP. “Estes são os desafios pelos quais estávamos esperando”, disse Mitchell Warren, diretor executivo da AVAC, grupo de ativistas que atua na prevenção do HIV. “Por muitos anos nós perguntávamos: será que vai funcionar?” Hoje, nossa pergunta é: e agora?”

Ataque antecipado ao vírus

Logo depois que a terapia combinada contra o HIV foi introduzida, o dogma era atacar o vírus cedo e sem piedade. Isso queria dizer começar o tratamento o mais cedo possível e usar uma combinação poderosa de ARVs. Então, principalmente devido aos graus de toxicidade das drogas, a estratégia mudou e os médicos passaram a defender o início do tratamento mais tarde no ciclo de infecção do HIV, quando o sistema imune fica gravemente comprometido. Gradualmente, nos países ricos onde o acesso a ARVs não é tão escasso, a abordagem em relação à terapia começou a tender para o início do tratamento precoce. Na maio-

ria dos casos, os ARVs conseguem suprimir a reprodução do HIV até abaixo dos limites detectáveis, por isso os pesquisadores especularam por muitos anos, com base nos resultados de vários estudos observacionais, que submeter os indivíduos infectados pelo HIV à terapia mais cedo também traria o benefício secundário de diminuir a probabilidade de eles transmitirem o HIV a outras pessoas. No entanto, até o HPTN052, nunca havia sido realizado um estudo clínico randomizado controlado para estudar os benefícios para a prevenção do tratamento antecipado. “O estudo HPTN052 é a prova definitiva de um conceito”, disse Myron Cohen, principal investigador do estudo. “As pessoas em tratamento passam a ser menos infecciosas. Agora, esse é um fato consumado.”

O estudo HPTN052 de Fase III foi lançado em abril de 2005 e realizado em 13 centros de pesquisa clínica na África, Ásia, América do Norte e América do Sul, a um custo de USD 73 milhões. Em maio, quatro anos antes da data

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Margaret McGlynn escolhida como nova principal executiva (CEO) da IAVI

BÁSICAS

- ▶ Entendendo como adjuvantes reforçam as respostas imunes

de conclusão programada do estudo, o conselho de monitoramento de dados e segurança (DSMB) independente do estudo solicitou ao financiador do estudo, o NIAID, que divulgasse os resultados que revelaram que o tratamento precoce reduziu a transmissão do HIV em 96%. O estudo recrutou 1,763 casais sorodiscordantes—nos quais um parceiro está infectado pelo HIV e o outro não—com contagens de células T CD4+ entre 350 e 500. Metade dos parceiros infectados foram randomizados para iniciar a terapia com ARV imediatamente. Para os demais, o tratamento foi adiado até que as contagens de células T CD4+ caíssem abaixo de 250 ou eles tivessem desenvolvido uma doença que caracteriza a Aids.

A análise completa do estudo HPTN052 foi apresentada em Roma. Cohen notou que ocorreram 39 novas infecções. Análises genéticas confirmaram que 28 delas estavam ligadas aos parceiros infectados. Destas, 27 ocorreram entre as pessoas randomizadas para o braço de tratamento postergado do estudo. E Cohen disse que evidência sugere que a única infecção que ocorreu enquanto o parceiro infectado estava em tratamento pode ter ocorrido antes de o vírus ter sido plenamente suprimido no organismo deste participante. Sete das infecções não estavam ligadas aos parceiros HIV positivos, e quatro ainda estão sendo analisadas. Desde que as conclusões foram divulgadas, outra nova infecção foi identificada no braço de tratamento postergado. Do total de 28 novas infecções, a maioria (64%) ocorreu quando as contagens de células T CD4+ dos parceiros infectados estavam acima de 350, o limite atual recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para iniciar o tratamento.

Os pesquisadores descobriram que os ARVs eram eficazes na supressão da reprodução do HIV independentemente de quando o tratamento era iniciado, mas notaram que os níveis absolutos de células T CD4+ alcançados no braço de tratamento tardio eram inferiores aos do braço de tratamento precoce.

Cohen também forneceu mais detalhes sobre o perfil demográfico dos participantes do estudo: 954 casais eram da África, 531 eram da Ásia e 278 eram da América do Norte ou do

Sul. É interessante ressaltar que, das infecções pelo HIV confirmadas entre os casais, 82% ocorreram entre casais da África subsaariana, apesar de representarem somente 54% dos casais recrutados para o estudo. Segundo Mina Hosseinipour, investigadora de um dos sítios do HPTN052, isto pode ser explicado, em parte, pelas características comportamentais diferentes observadas nos casais recrutados nos centros de pesquisa clínica africanos e pelas diferenças na carga viral da linha de base (uma medida da quantidade de vírus em circulação no sangue), que era significativamente maior nos centros da África subsaariana. O índice de atividades sexuais sem proteção nos sítios africanos foi de 9%, comparado com somente 4% entre os casais em sítios nas Américas e Ásia. Nos sítios africanos, a porcentagem de indivíduos que reportaram ter múltiplos parceiros sexuais também foi maior. Hosseinipour reportou que o nível de supressão viral que ocorreu mediante a terapia com ARVs foi semelhante entre os sítios e o índice de adesão ao uso diário das drogas foi 99% nos locais de estudo clínico africanos e não africanos.

Beatriz Grinsztejn, investigadora de um centro da pesquisa no Brasil, também reportou que o tratamento precoce estava associado a uma redução de 41% nos eventos clínicos relacionados ao HIV. Ocorreram somente 17 casos de tuberculose—uma infecção oportunista comum entre pessoas com HIV—no braço de tratamento precoce, comparado com 33 casos no braço de tratamento postergado, uma diferença estatisticamente significativa. Em geral, estes resultados levaram Cohen a concluir que o tratamento precoce “deve ser aplicado agressivamente na população que estudamos.”

Conclusões sobre PrEP

A PrEP foi o outro destaque na IAS 2011. Resultados do estudo Partners PrEP com 4.758 casais sorodiscordantes, em nove centros de pesquisa clínica no Quênia e em Uganda, revelaram que uma dose diária do ARV tenofovir (TDF) reduziu o risco de infecção pelo HIV em 62%, enquanto doses diárias do ARV Truvada—uma combinação de TDF e emtricitabina (FTC)—teve desempenho ainda melhor,

reduzindo o risco de infecção pelo HIV em até 73%. Os dois regimes de ARV foram eficazes na prevenção da infecção em homens e mulheres, e o diferente índice de eficácia entre os dois braços não foi estatisticamente significativo. Isso levou um pesquisador a questionar se o TDF, que em estudos com macacos ofereceu menos proteção que a Truvada, pode, na verdade, não ser inferior e, portanto, ser uma abordagem de PrEP mais barata.

Os resultados do estudo Partners PrEP foram tão favoráveis que o DSMB do estudo sugeriu a divulgação dos resultados e o encerramento do braço que recebia placebo do estudo 18 meses antes da data de conclusão programada. Esta notícia chegou somente oito dias antes de os dados serem apresentados em Roma.

Jared Baeton, professor associado de saúde global da Universidade de Washington, reportou que o índice de retenção no estudo foi “incrivelmente alto” (98%) e que, com base nas contagens mensais das pílulas, o índice de adesão ao regime de pílulas diárias também foi 98%. Baeton também notou que não ocorreram eventos de segurança significativos durante o estudo. O estudo, que foi financiado pela Fundação Bill & Melinda Gates, é o maior estudo de PrEP realizado até agora, mas não o primeiro a revelar eficácia. No ano passado, o estudo iPrEx revelou que a Truvada foi 44% eficaz na prevenção da infecção pelo HIV entre quase 2.500 homens e mulheres transgêneras que fazem sexo com homens, fazendo dele o primeiro estudo de PrEP oral a revelar eficácia.

Os outros resultados apresentados em Roma vieram de um estudo de PrEP conhecido como TDF2, que envolveu 1.219 homens e mulheres sexualmente ativos em Botsuana. Liderado pela BOTUSA, uma parceria dos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o governo de Botsuana, o estudo descobriu que a administração diária de Truvada reduzia o risco de infecção pelo HIV em homens e mulheres em aproximadamente 63%. Se os indivíduos que pararam de tomar Truvada por algum tempo durante o estudo fossem excluídos da análise, o índice de eficácia seria de aproximadamente 78%.

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO E WEBSITE

Nicole Sender

SUPERVISÃO DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

Alexandre Menezes

COLABORAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL

Grupo de Incentivo à Vida

ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura GRÁTIS do VAX por e-mail, para alterar as informações de sua assinatura ou receber cópias impressas do VAX para distribuir e/ou usar em seus programas, visite o site www.iavireport.org e clique no link [Subscribe](#) (Assinar).

O VAX é um boletim mensal do IAVI Report, um periódico sobre a pesquisa de vacinas contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). No Brasil, VAX é publicado em parceria com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado pela Internet ou recebido por meio de um boletim eletrônico.

A IAVI é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para acelerar a busca por uma vacina para a prevenção da infecção por HIV e da Aids. Fundada em 1996 e atuando em 25 países, a IAVI e a sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também luta para que a descoberta de uma vacina seja uma prioridade global e trabalha para garantir que uma futura vacina seja acessível a todos que dela necessitem. Para obter mais informações, acesse www.iavi.org.

Copyright 2011.

vax



O TDF2 foi originalmente planejado como um estudo de eficácia de Fase III, mas foi alterado para um ensaio de segurança expandido depois que a incidência de HIV em Botsuana diminuiu e os investigadores concluíram que precisariam dobrar o recrutamento para atender o desfecho pré-especificado de 57 infecções entre os voluntários. Apesar disso, o estudo TDF2 não produziu resultados estatisticamente significativos. Somente nove infecções ocorreram entre 601 participantes que receberam Truvada, enquanto 24 infecções ocorreram entre os 599 indivíduos que receberam placebo.

“Há pouca dúvida sobre o poder das estratégias de prevenção à base de ARV entre heterossexuais”, disse Michael Thigpen, investigador do estudo TDF2 que apresentou os resultados em Roma. Mas os dados do TDF2 sugerem que pode existir uma diferença na eficácia em termos de proteção em homens e mulheres. Das 33 novas infecções que ocorreram nos braços de Truvada e de placebo, a eficácia em termos de proteção foi de 80% entre os homens e somente 49,4% entre as mulheres.

Os pesquisadores também apresentaram conclusões que confirmaram que a ampliação do acesso à circuncisão em homens adultos em uma dada comunidade é eficaz na redução da incidência do HIV. Os dados, obtidos de um

estudo conduzido na comunidade sul-africana de Orange Farm, onde um dos primeiros estudos de circuncisão de homens adultos foi realizado, registrou uma redução de 55% na prevalência do HIV e uma redução de 76% na incidência de HIV entre homens circuncidados.

Indo adiante

Empolgados pelas conclusões animadoras do tratamento precoce e PrEP, os pesquisadores enfrentam agora os desafios de implementar estas estratégias. O CDC diz que está analisando dados de todos os estudos que envolvem homens e mulheres heterossexuais e começará a desenvolver diretrizes sobre o uso de PrEP entre homens e mulheres heterossexuais nos EUA. Enquanto isso, a OMS adiou a divulgação de diretrizes sobre exames, aconselhamento e tratamento para casais sorodiscordantes—que estava programada para acontecer em Roma—devido aos dados mais recentes, mas espera que essas diretrizes estejam disponíveis até o fim do ano.

Com os recursos limitados, é provável que aconteçam discussões sérias sobre qual dessas estratégias é a mais viável. “A próxima etapa é tentar definir como implementar isso com os recursos que temos”, disse Fauci. “Não podemos fazer tudo.”

O relatório de 2010 do grupo de trabalho sobre financiamento para vacinas e microbicidas contra o HIV, divulgado na IAS 2011, ressaltou que, em 2010, os financiadores investiram USD 1,19 bilhão em pesquisa e desenvolvimento para vacinas contra o HIV, microbicidas, PrEP e pesquisa operacional relacionadas à circuncisão de homens adultos, cerca de USD 40 milhões menos que em 2007, quando os recursos disponíveis atingiram o pico. O financiamento mundial de pesquisas de vacinas contra o HIV, que totalizou USD 859 milhões no ano passado, diminuiu 1% em relação ao ano anterior, enquanto o financiamento destinado ao desenvolvimento de microbicidas, circuncisão masculina e PrEP aumentou—em alguns casos em até 124%—embora os gastos totais para cada uma dessas categorias tenha sido consideravelmente menor do que o capital destinado ao desenvolvimento de vacinas.

Um aspecto com o qual todos concordaram é que as estratégias de prevenção do HIV não devem ser consideradas em oposição umas às outras. “Este argumento de exclusão mútua nos fará cair de cara no chão, quando deveríamos estar correndo para frente”, disse Robert Grant, principal investigador do estudo iPrEx. ■

NOTÍCIAS MUNDIAIS

Margaret McGlynn escolhida como nova principal executiva (CEO) da IAVI

Margaret McGlynn, ex-executiva da companhia farmacêutica Merck, é a nova presidente e CEO da IAVI. McGlynn, cuja nomeação foi anunciada em 7 de julho, é a sucessora de Seth Berkley, fundador da IAVI e seu presidente desde então, que deixou a organização em junho para liderar a Aliança GAVI, uma parceria global na área da saúde sediada em Genebra lançada em 2000 para aumentar o acesso às imunizações.

“Margie tem vasta experiência na indústria de vacinas e no campo de HIV, um profundo conhecimento sobre questões relacionadas à saúde global, políticas públicas e desenvolvimento, e forte habilidade empresarial”, diz Paul Klingenstein, presidente da diretoria da IAVI.

McGlynn, conhecida por Margie, não é estranha à IAVI, tendo atuado como membro de seu conselho diretor desde 2010. Como presidente da divisão de Vacinas e Anti-infecciosos na Merck, McGlynn foi responsável por uma carteira de produtos de USD 7 bilhões e supervisionou o lançamento de diversas vacinas e drogas, incluindo a primeira vacina de prevenção do câncer cervical e a primeira em uma nova classe de drogas contra a Aids que bloqueia uma enzima crucial para a reprodução do HIV. Ela também ajudou a formar a Merck Sharp & Dohme (MSD)-Wellcome

Trust Hilleman Laboratories, uma parceria entre a Merck e a Wellcome Trust que levou ao estabelecimento de um centro de pesquisa na Índia que se concentrará no desenvolvimento de vacinas mais adequadas aos países em desenvolvimento. Enquanto estava na Merck, McGlynn também enfrentou a decepção causada pelo fracasso da vacina candidata contra a Aids baseada em adenovírus subtipo 5 (Ad5), desenvolvida pela Merck, em um estudo internacional de larga escala conhecido como STEP.

“Minha postura sempre foi bem clara quanto a assegurar que as pessoas nos países em desenvolvimento possam ter acesso a medicamentos e vacinas que salvam vidas e estou muito satisfeita que, em minha nova função como CEO da IAVI, poderei contribuir para avançar a pesquisa rumo a uma vacina que, um dia, estará disponível a todos que dela precisarem”, disse McGlynn.

McGlynn se aposentou na Merck em 2009 depois de mais de 26 anos na empresa. Mais recentemente, ela dedicou sua atenção ao ativismo em prol de mais pesquisa sobre novas terapias para uma doença genética rara que afetou sua família. Ela, o marido Kevin e os dois filhos do casal, John e Kelly, residem na Pensilvânia. —Regina McEnergy



Entendendo como adjuvantes reforçam as respostas imunes

O que os pesquisadores aprenderam sobre o uso de substâncias chamadas adjuvantes que pode aumentar a resposta à vacinação?

Por Regina McEnery

DIVERSAS ESTRATÉGIAS foram usadas para desenvolver as vacinas atualmente em uso. Algumas delas, como as que protegem contra a gripe ou a coqueluche, contêm uma versão completa inócua do próprio vírus ou bactéria. Outras, incluindo a vacina oral contra a poliomielite ou a vacina combinada que protege contra o sarampo, caxumba e rubéola, contêm formas debilitadas ou atenuadas dos vírus contra os quais as vacinas visam fornecer proteção. Embora esta estratégia tenha sido comprovada como segura para muitas vacinas, o uso de vírus vivo atenuado ou morto nas vacinas contra o HIV não é considerado viável devido a preocupações de que o vírus possa sofrer mutação e reconquistar sua capacidade de causar doença, afetando a sua segurança. Em vez de conter o HIV inteiro, as vacinas candidatas contra a Aids contêm fragmentos não infecciosos do material genético do HIV.

Infelizmente, esses fragmentos de genes usados nas vacinas candidatas contra o HIV (conhecidos como antígenos) não são tão eficazes em termos de estimular o sistema imune quanto patógenos em que o vírus inteiro é inativado ou atenuado. Uma maneira de reforçar a resposta imune a essas vacinas candidatas é adicionar um adjuvante (ver o artigo *Entendendo os adjuvantes de vacinas* na seção *Básicas* do VAX de outubro de 2004). A palavra adjuvante vem do latim *adiuvare*, que significa ajudar, e adjuvantes têm sido chamados de pequenos ajudantes de vacinas. Estas substâncias atuam imitando os sinais de perigo causados por patógenos reais, ativando assim a resposta imune inata do corpo— a primeira linha de defesa contra vírus e bactérias—que, por sua vez, ativa as respostas imunes adaptativas do corpo (ver o artigo *Entendendo a imunidade inata e o HIV* na seção *Básicas* do VAX de dezembro de 2008). Acredita-se que as respostas imunes inatas e adaptativas sejam importantes na proteção induzida por vacinas. Alguns adjuvantes reforçam as respostas imunes o suficiente para que menos vacina seja necessária para fornecer proteção.

Muitas vacinas licenciadas usam adjuvantes, sendo o alume, composto de sais de alumínio insolúveis, o mais comum. Outro adjuvante chamado AS04—uma mistura de alume e um derivado de endotoxina bacteriana—é usado

em uma vacina recentemente licenciada contra o papilomavírus humano (HPV) e foi o primeiro adjuvante não baseado em alume a ser aprovado nos EUA. Enquanto isso, outro adjuvante, o MF59, que contém óleo biodegradável, é usado em vacinas contra a gripe na Europa.

Imunidade inata

É interessante notar que, embora o alume tenha sido usado como adjuvante há mais de 80 anos, os cientistas ainda não sabem exatamente como ele funciona. O grau de entendimento de como os adjuvantes funcionam está aumentando à medida que os pesquisadores desenvolvem uma melhor compreensão da imunidade inata. Em anos recentes, os cientistas aprenderam muito a respeito desse braço do sistema imune mediante a identificação de proteínas específicas nas células, conhecidas como receptores, que controlam as interações entre as células e seu meio ambiente. Células dendríticas e macrófagos—dois tipos de células imunes nativas responsáveis pelas primeiras respostas do corpo—dependem destes receptores de proteínas para detectar patógenos e alertar o sistema imune sobre sua presença.

A primeira classe de receptores de proteínas, chamada de receptores tipo toll, foi identificada há cerca de 15 anos. Desde então, os pesquisadores identificaram 10 receptores humanos tipo toll, bem como outros receptores que especificamente reconhecem retrovírus, como o HIV. Os cientistas afirmam que identificar e aprender a respeito desses receptores permitirá que eles concebam novos adjuvantes aperfeiçoados que funcionam de maneira mais sistemática, o que pode levar a uma maior estimulação das respostas imunes inatas pelos adjuvantes e, por fim, a uma resposta imune sustentada à vacinação.

Adjuvantes de vacinas contra a Aids

Já que as vacinas candidatas contra a Aids que contêm fragmentos de genes de HIV podem não provocar uma resposta imune tão robusta, os cientistas acreditam que é provável que algumas delas exijam adjuvantes. A exceção são as abordagens baseadas em vetor viral, que usam vírus modificados não infecciosos

diferentes do HIV para carregar fragmentos do material genético do HIV. Tipicamente, essas candidatas não requerem adjuvante, pois acredita-se que estimulem respostas imunes inatas mais fortes.

Várias das vacinas candidatas contra a Aids que foram testadas em ensaios clínicos até agora foram administradas junto com o adjuvante alume, mais notadamente a vacina candidata AIDSVAX da VaxGen (uma versão geneticamente modificada da proteína de superfície gp120 do HIV) que foi usada nos estudos de Fase III VAX003 e 004 nos EUA e na Tailândia, bem como no ensaio de eficácia RV144 na Tailândia.

No entanto, há acúmulo de evidência de que outros adjuvantes podem ser mais eficazes que o alume. Os ensaios posteriores ao RV144 provavelmente usarão MF59 em vez de alume, pois estudos de diversos adjuvantes constataram que o alume produziu o nível mais baixo de respostas dos anticorpos entre eles. Os pesquisadores também estão estudando outro adjuvante, chamado de PolyI:CLC, que se liga a um receptor tipo toll e outro receptor dentro de células dendríticas, em um ensaio de vacina contra a Aids de Fase I.

Outros adjuvantes também estão sendo avaliados em estudos pré-clínicos, incluindo um concebido para induzir respostas imunes inatas e nos tecidos mucosos, que são consideradas importantes para a proteção contra o HIV, por este ser com mais frequência transmitido sexualmente.

No entanto, é provável que seja difícil escolher os melhores adjuvantes para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV, pois não está claro que tipo de resposta imune uma vacina deve induzir (ver o artigo *Entendendo os correlatos de imunidade*, Parte I na seção *Básicas* do VAX de novembro de 2006 e *Entendendo os correlatos de imunidade*, Parte II na seção *Básicas* do VAX de dezembro de 2006). ■

