

vax

Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Um ano de progresso

No Dia Mundial da Aids, cientistas celebraram um ano promissor em termos de pesquisa e políticas *Por Regina McEnerly*

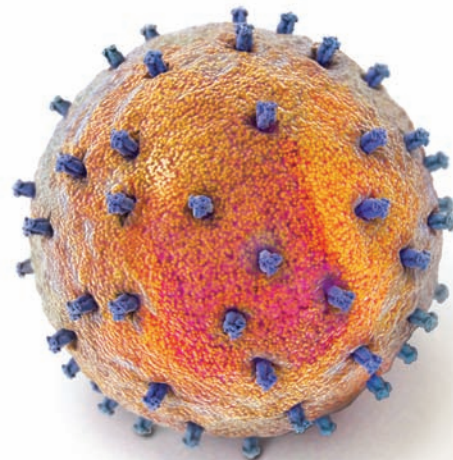
COMO FAZ TODO ANO, a comunidade mundial que atua na área de combate à Aids marcou 1º de dezembro, o Dia Mundial de Luta contra a Aids, com programas concebidos para aumentar a conscientização sobre a pandemia. Os países começaram o ano em meio a uma recessão global que minou o financiamento de programas de combate à Aids. No entanto, apesar da instabilidade econômica, 2009 demonstrou ser um ano promissor em termos de pesquisa e políticas públicas, e muitos desses desenvolvimentos receberam destaque ou foram anunciados no Dia Mundial da Aids ou por volta dele.

Uma boa parte das notícias sobre prevenção do HIV este ano partiu do campo de desenvolvimento de vacinas contra a Aids, em setembro. O RV144, um estudo com 16.000 pessoas realizado na Tailândia, forneceu a primeira evidência de proteção contra o HIV induzida por vacinas. Esta conclusão, combinada com outros desenvolvimentos científicos, ajudou a energizar o setor. A descoberta de vários novos anticorpos potentes—proteínas em forma de Y que se ligam ao HIV e impedem que infecte as células—também foi um importante resultado em 2009. Os cinco novos anticorpos amplamente neutralizantes, os primeiros a serem descobertos em mais de uma década, são capazes de inativar múltiplas variantes de subtipos de HIV em laboratório. Dois desses anticorpos também se ligam ao HIV em um local diferente, proporcionando um novo alvo que pode ser explorado por pesquisadores de vacinas (ver o artigo *Pesquisa de vacinas ganha força* na seção *Em foco* do VAX de outubro de 2009).

“Este ano foi excepcional no âmbito de desenvolvimento de vacinas contra a Aids”, disse Wayne Koff, vice-presidente sênior de pesquisa e desenvolvimento da IAVI, durante um seminário do Dia Mundial da Aids, realizado na cidade de Nova York, cujo tema foi o progresso recente e as direções futuras na área de pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a Aids. O evento foi co-patrocinado pela IAVI, pela Coalizão de Ativistas por uma Vacina Contra a Aids (AVAC) e pela Global HIV Vaccine Enterprise.

Magda Sobieszczyk, pesquisadora de Aids da Universidade de Columbia, que falou em um seminário sobre estudos de prevenção do HIV concluídos recentemente e em andamento, disse que o RV144 “despertou o interesse das pessoas” e mobilizou os profissionais que atuam no setor. Os resultados do RV144 também foram o principal destaque em um evento do Dia Mundial da Aids, realizado em Washington, D.C., patrocinado por mais de uma dúzia de organizações, incluindo a AVAC, IAVI e o Centro de Pesquisa de Vacinas no Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA.

Outros eventos relacionados ao desenvolvimento de vacinas contra a Aids incluíram uma reunião, seminário e workshop de dois dias na Global Science Academy, em Basti, na Índia, e uma apresentação, em Maryland, do Instituto Walter Reed de Pesquisa do Exército e do Programa de Pesquisa de HIV das Forças Armadas dos Estados Unidos, colaboradores importantes no estudo RV144. Em outros lugares do mundo, organizações declararam solidariedade à busca



por uma vacina contra a Aids realizando assembleias, debates, palestras, eventos esportivos e peças teatrais concebidas para aumentar a conscientização e eliminar mitos e concepções errôneas. O Centro Desmond Tutu de Pesquisa do HIV, na África do Sul, patrocinou um torneio de futebol para jovens, esperando usar o evento como uma maneira de disseminar informações sobre a importância da testagem e aconselhamento para o HIV, e incentivar os adolescentes a informar seus pares sobre como evitar a infecção pelo HIV. Um evento, realizado em Amsterdã e patrocinado pela IAVI, AIDS Fonds e Stop AIDS Now, concentrou-se em novas tecnologias de prevenção. Ao mesmo tempo, locais de testes de vacinas na República Dominicana realizaram um videofórum sobre a pesquisa de vacinas e patrocinaram um debate franco sobre o comércio sexual em Santo Domingo.

Atitudes em transformação

O Dia Mundial da Aids também foi o palco

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Redução Constante de Novas infecções pelo HIV
- ▶ Gel microbídica não proporciona proteção

BÁSICAS

- ▶ Entendendo o processo de aprovação de vacinas

para a divulgação de várias mudanças em termos de políticas públicas. Na África do Sul, o presidente Jacob Zuma anunciou que drogas antiretrovirais (ARVs) seriam disponibilizadas a todas as mulheres grávidas e bebês infectados pelo HIV, que os testes de HIV seriam expandidos e que ele mesmo também estava planejando fazer o teste de HIV. O tratamento também será ampliado para abranger as pessoas com tuberculose, a principal causa de morte entre os sul-africanos infectados pelo HIV.

Refletindo uma mudança nas diretrizes de tratamento reveladas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um dia antes, Zuma disse que seu país também oferecerá tratamento mais cedo a todas as pessoas infectadas pelo HIV.

As recomendações anteriores da OMS espe-

cificavam que o tratamento deveria ser iniciado quando a pessoa desenvolvesse Aids (condição em que existem menos de 200 células T CD4+ em um microlitro de sangue) ou uma doença relacionada à Aids. No entanto, em 30 de novembro, a OMS anunciou que havia aumentado o limite mínimo para início do tratamento para 350 células T CD4+. Agora, as diretrizes atualizadas da OMS estão em linha com as diretrizes das principais agências de saúde governamentais dos EUA e da Europa.

As novas diretrizes da OMS também recomendam o uso prolongado de ARVs para reduzir o risco de transmissão do HIV de mãe para filho. Pela primeira vez, a OMS recomenda que as mães infectadas pelo HIV ou seus bebês tomem ARVs durante o período de amamentação para prevenir a transmissão do HIV.

As políticas de Zuma contrastam radicalmente com as de seu predecessor, Thabo Mbeki, cuja administração foi muito criticada pelas políticas que adotou em relação ao HIV/Aids. Glenda Gray, diretora executiva da Unidade de Pesquisa Perinatal em HIV da Universidade de Witwatersrand, em Soweto, África do Sul, descreveu o compromisso do governo de expandir o acesso ao tratamento como “incrivelmente ambicioso e incrivelmente certo”.

Gray afirma que existem 1,4 milhão de pessoas na África do Sul que precisam receber ARVs. “Basicamente, precisamos duplicar o número de pessoas em tratamento até 2011”, diz ela. “Como chegaremos lá será outro desafio.”

Isso será um desafio global. Estima-se que existam quatro milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo inteiro que atualmente recebem ARVs. No entanto, aproximadamente cinco milhões de pessoas infectadas pelo HIV e qualificadas para receber tratamento com base nas antigas diretrizes da OMS ainda não têm acesso à terapia. Com a implementação das diretrizes atualizadas, o número de pessoas com indicação para receber tratamento pode, possivelmente, dobrar, aumentando substancialmente a demanda por ARVs.

Mudanças nas políticas dos EUA

Depois de anunciar que planeja reverter uma diretiva controversa que impede pessoas infectadas pelo HIV de entrarem nos EUA no início do próximo ano, o governo de Obama anunciou no Dia Mundial da Aids que Washington, D.C., a capital do país, será a sede da XVII Conferência Internacional sobre Aids em 2012. A Sociedade Internacional de Aids (IAS), patrocinadora da conferência bianual, havia expressado oposição às restrições de entrada no país para pessoas soropositivas, instituída em 1987, e deixado claro que não realizaria a conferência nos EUA até que a proibição fosse cancelada.

“Todos sabiam que a proibição de viagem

dos EUA não tinha mérito científico e nenhum mérito em termos de saúde pública”, diz Julio Montaner, presidente da IAS, observando que 14 outros países ainda mantêm proibições de viagem semelhantes. “Estava baseada em ignorância e discriminação, e continuou nos registros devido a motivos históricos. Era uma violação grave dos direitos das pessoas com HIV.”

Montaner diz que o fato de a capital dos EUA—que tem o mais elevado índice de prevalência do HIV/Aids do país—ser a sede da conferência sobre Aids de 2012 é significativo. “Esperamos que a conferência seja um evento catalisador para tentar reunir as forças necessárias para tratar da epidemia, não apenas nas áreas menos privilegiadas de Washington, mas em todos os lugares”, diz Montaner. A última vez que a conferência sobre Aids foi realizada nos EUA foi em 1990, em San Francisco.

No Dia Mundial da Aids, o governo americano também revelou uma nova estratégia quinquenal para o Plano de Emergência do Presidente para Combate à Aids (PEPFAR). Esta nova estratégia assinala uma transição do PEPFAR de uma resposta de emergência ao HIV/Aids para a promoção de programas sustentáveis em países específicos. Os serviços de prevenção, cuidado e tratamento prestados por meio do PEPFAR ainda serão expandidos, mas também serão feitos esforços para integrar as iniciativas de HIV/Aids em programas mais amplos de saúde global e desenvolvimento para maximizar o impacto sobre os sistemas de saúde nos países em desenvolvimento. Agora, o PEPFAR se concentrará no fortalecimento da capacidade dos países-alvo visando capacitá-los a assumir a liderança em suas respostas à Aids e a outras exigências na área da saúde, e a melhorar a prestação de serviços. Eric Goosby, coordenador de iniciativas mundiais contra a Aids dos EUA, disse que as realidades econômicas atuais estão forçando mudanças na maneira como o governo está abordando o programa. O governo de Obama planeja integrar o PEPFAR a uma Iniciativa de Saúde Global de US\$63 bilhões que também se concentrará em outros grandes desafios na área de saúde pública, como a nutrição e a saúde materna (ver artigo *Apesar da recessão, novos financiamento estimulam a pesquisa* na seção *Em foco* do VAX de maio de 2009).

Quando falou em um debate do Dia Mundial da Aids sobre segurança alimentar, HIV/Aids e saúde maternal e infantil patrocinado pelo Banco Mundial e realizado em Washington, D.C., Goosby também enfatizou a necessidade de mais estratégias de prevenção baseadas em evidências dirigidas a populações de alto risco.

Os programas financiados pelo PEPFAR estão ativos em mais de 30 países. Em 2009, o programa forneceu drogas antiretrovirais a mais

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO

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). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, francês, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado pela Internet ou recebido por meio de um boletim eletrônico. No Brasil o VAX é impresso e distribuído em parceria com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV), uma ONG baseada em São Paulo. Para mais informações, acesse: www.giv.org.br

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 24 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 2009.

de 2,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV e há planos de fornecer tratamento a 4 milhões de pessoas até 2014. No entanto, os ativistas do combate à Aids temem que a recessão mundial

e uma mudança nas prioridades políticas nos EUA possam minar o sucesso do PEPFAR. Quando falou no evento promovido pelo Banco Mundial, Michel Kazatchkine, diretor execu-

tivo do Fundo Global de Combate à Aids, Tuberculose e Malária, salientou a importância de manter o compromisso em termos de realização das metas de acesso universal ao tratamento. ■

NOTÍCIAS MUNDIAIS *Por Regina McEnergy*

Redução Constante de Novas infecções pelo HIV

EM SUA ATUALIZAÇÃO ANUAL sobre a situação da epidemia mundial, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) reportou uma queda de 17% no número de novas infecções de HIV nos últimos oito anos e sugeriu que, aparentemente, o pico do alastramento do HIV aconteceu em 1996, quando 3,5 milhões de novas infecções ocorreram.

Segundo o relatório, publicado no mês passado, antes do Dia Mundial da Aids, um total estimado de 2,7 milhões de novas infecções pelo HIV ocorreram em 2008. Isso leva o número estimado de pessoas que vivem com HIV a 33,4 milhões, um pouco acima do total em 2007, quando um total estimado de 33 milhões de pessoas viviam com o vírus. Isto deve-se, em grande parte, ao efeito de prolongamento da vida das drogas antiretrovirais (ARVs). O UNAIDS estima que existem atualmente cerca de quatro milhões de pessoas em países de baixa e média renda que recebem ARVs—um aumento de 10 vezes sobre os últimos cinco anos. A mortalidade relacionada à Aids atingiu o pico em 2004, com 2,2 milhões de mortes. No ano passado, estima-se que o número de mortes relacionadas à Aids tenha sido de dois milhões.

Os dados de 2008 refletem avanços em software que permitiram que os epidemiologistas estimassem com mais precisão o índice de incidência do HIV usando modelos matemáticos atualizados. A expectativa é que a maior precisão dos dados ajude os países a definir melhor o escopo da epidemia nas regiões e populações de alto risco. Doze países usaram um modelo para analisar o índice de incidência

do HIV por modo de transmissão. Isto permite que os epidemiologistas antecipem onde há probabilidade de ocorrência de novas infecções, tanto de maneira geral como em subgrupos pré-identificados. Esta abordagem permitiu que Uganda identificasse o número estimado de novas infecções que podem ocorrer entre casais heterossexuais considerados de baixo risco para a infecção pelo HIV.

Segundo o UNAIDS, os dados mais recentes também identificaram variações drásticas no índice de prevalência do HIV nos países, um sinal de que as estratégias de prevenção precisam ser adaptadas às necessidades locais e que as respostas nacionais à epidemia de Aids devem ser descentralizadas. Segundo o relatório, “a falha comum em priorizar programas de prevenção do HIV centrados em populações-chave é especialmente aparente”. “Apesar de usuários de drogas injetáveis, homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, prisioneiros e trabalhadores migrantes apresentarem maior risco de infecção pelo HIV, o nível de recursos dirigidos aos programas de prevenção voltados a estes grupos é tipicamente bem baixo, mesmo em epidemias concentradas.”

Por exemplo, embora casais sorodiscordantes—um parceiro infectado pelo HIV e o outro não—representem uma porcentagem substancial de novas infecções em alguns países africanos, os programas de testagem e aconselhamento de HIV raramente são dirigidos especificamente a este grupo, afirma o relatório. De maneira semelhante, muitos programas voltados a adolescentes não consideram alguns dos fatores determinantes da vulnerabilidade deste grupo ao HIV.

Gel microbicida não proporciona proteção

O CAMPO DE PESQUISA DE MICROBICIDAS sofreu um revés este mês quando um gel conhecido como PRO 2000, que havia demonstrado certo potencial em um estudo anterior, não apresentou qualquer efeito em termos de prevenção de infecção pelo HIV em um estudo de eficácia de Fase III que envolveu 9.385 mulheres no Reino Unido, Tanzânia, África do Sul, Zâmbia e Uganda.

Na conclusão do estudo MDP 301, que durou quatro anos, 130 infecções pelo HIV ocorreram entre as mulheres que receberam o PRO 2000, comparadas com 123 infecções entre as que receberam um gel placebo inativo. Esta análise excluiu as mulheres infectadas pelo HIV que ficaram grávidas durante o estudo, bem como as mulheres cujas infecções pelo HIV foram detectadas no prazo de um ano depois de sua primeira consulta do estudo. Outra análise que incluiu todas as infecções pelo HIV, independente de estado de gravidez ou ocasião da infecção, foi igualmente decepcionante: 145 infecções pelo HIV no grupo que recebeu o microbicida comparado com 143 no grupo do placebo.

O PRO 2000 é um gel de uso tópico que as mulheres aplicam antes da relação sexual. É constituído de um composto sintético concebido não especificamente para bloquear a adesão do HIV às células hospedeiras e, portanto, evitar a infecção. As mulheres no

estudo MDP 301 também receberam camisinhas e aconselhamento regular sobre a prevenção do HIV. O estudo foi realizado pelo Programa de Desenvolvimento de Microbicidas, uma parceria de 16 instituições de pesquisa africanas e europeias financiada primariamente pelo Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido.

Há um ano, pesquisadores reportaram os resultados de um estudo de Fase IIb menor com 3.099 mulheres na África do Sul, Malawi, Zâmbia, Zimbábue e EUA, que revelou que as mulheres que receberam o gel PRO 2000 e camisinhas apresentaram um índice de infecções pelo HIV 30% menor que as que receberam o gel placebo e camisinhas (ver o artigo *Contato direto na CROI* na seção *Em foco* do VAX de fevereiro de 2009). Este resultado, embora promissor, não era estatisticamente significativo.

Os ativistas da prevenção do HIV expressaram decepção frente aos resultados do MDP 301, mas disseram que esta área de pesquisa deve continuar a avançar no desenvolvimento de microbicidas que sejam formulações em gel de drogas antiretrovirais (ARVs) existentes. “A necessidade de um microbicida é maior que nunca”, disse Salim Abdool Karim, especialista em doenças infecciosas que liderou o estudo de Fase IIb do PRO 2000. “Esta não é a hora de desanimar, precisamos continuar indo em frente.”

Entendendo o processo de aprovação de vacinas

Que fatores os órgãos reguladores consideram antes de aprovar uma vacina para uso público? *Por Regina McEnergy*

O DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA é um processo longo e complicado que geralmente demora muitas décadas.

As vacinas candidatas passam por uma sequência rigorosa de testes em laboratório, pré-clínicos e clínicos para determinar sua segurança e eficácia. Os estudos de Fase I e II são concebidos para determinar se a vacina é segura e se gera respostas imunes. A vacina candidata somente é realmente avaliada quando estudos de grande porte são realizados, tais como estudos de teste de conceito de Fase IIb ou de eficácia de Fase III. No caso do HIV, estes estudos determinam se a candidata proporciona proteção contra a infecção ou se ela reduz a quantidade de vírus nas pessoas que infectam apesar de terem recebido a vacina.

Tipicamente, os estudos de Fase III envolvem milhares de voluntários. Quando um estudo de Fase III gera um resultado positivo, as organizações responsáveis pelo desenvolvimento da vacina podem decidir apresentar uma requisição às agências regulatórias para aprovação e registro para uso da vacina (ver o artigo *Entendendo o desenvolvimento de uma vacina* na seção *Básicas* do VAX de abril de 2004). Depois de uma vacina ser registrada, ela pode ser distribuída e administrada de maneira mais ampla em uma determinada população.

Análise regulatória

Não existem padrões universais para a aprovação e registro de vacinas. Órgãos reguladores examinam todos os dados de segurança e eficácia coletados para uma candidata específica e determinam, caso a caso, se deve ou não ser registrada. Para que seja aprovada, a vacina deve atender constantemente a padrões de qualidade específicos e ser fabricada de acordo com padrões rigorosos definidos pelo país específico que está concedendo o registro. Um dos principais problemas na manufatura é a constância.

Toda vez que uma vacina é fabricada, o processo precisa ser idêntico, pois mesmo alterações mínimas podem influenciar a segurança e a eficácia.

Todos os países têm alguma forma de sistema de aprovação regulatória que fiscaliza o registro e a

aprovação de novos medicamentos e vacinas. O órgão regulador dos EUA é a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), na África do Sul é o Conselho de Controle de Medicamentos e na Tailândia é a Administração de Alimentos e Medicamentos da Tailândia. A Agência Europeia de Medicamentos é um órgão regulador centralizado que examina as requisições de registro de todos os países da União Europeia.

Nos países em desenvolvimento, as agências reguladoras variam em termos de tamanho e experiência. Alguns países aguardam até que os órgãos reguladores dos EUA ou europeus registrem uma vacina antes de decidir aprová-la para uso interno. Muitos países também buscam orientação da Organização Mundial da Saúde antes de registrar uma vacina.

Nos EUA, os novos medicamentos devem ser testados em dois estudos de eficácia de Fase III importantes para receberem aprovação para uso público. No entanto, os desenvolvedores de vacinas podem, sob circunstâncias especiais, precisar apenas demonstrar a eficácia em um estudo bem conduzido e bem concebido, que tenha tamanho suficiente. Uma vacina contra o vírus da hepatite A foi aprovada pela FDA dos EUA com base em um estudo de Fase III. No entanto, a vacina Rotateq, que combate um vírus que é a causa comum da diarreia, precisou ser submetida a três estudos de Fase III antes de ser aprovada, devido a preocupações específicas com a segurança.

E quanto ao estudo RV144?

Recentemente, um estudo de vacina contra o HIV de grande escala conhecido como RV144, que envolveu 16.000 participantes na Tailândia, proporcionou a primeira evidência clínica de proteção contra o HIV induzida por vacina (ver o artigo *Primeira evidência de eficácia em estudo de grande escala de vacinas contra a Aids* na seção *Em foco* do VAX de setembro de 2009). As duas vacinas candidatas, testadas em uma combinação conhecida como primária-mais-reforço, aparentemente reduzem em 31% o risco de infecção pelo HIV. Este resultado gerou algum debate quanto à possibilidade de aprovar para uso o regime primária-mais-reforço.

As vacinas candidatas foram concebidas especificamente para combater os subtipos ou cepas de HIV mais comuns em circulação na Tailândia. Portanto, é

improvável que a combinação primária-mais-reforço seja considerada para aprovação em qualquer outra região, a não ser que os responsáveis pelo seu desenvolvimento a testem em outros países para determinar seu grau de eficácia na prevenção da infecção com outros subtipos de HIV.

Embora a decisão de licenciar a vacina caiba à FDA da Tailândia, existem diversos fatores que fazem com que a aprovação das vacinas candidatas testadas no RV144 seja improvável. Talvez o mais significativo seja o baixo nível de eficácia observado no RV144. Não existe um nível de eficácia específico exigido para o registro de uma vacina, mas no início do estudo, os investigadores do RV144 declararam que uma eficácia mínima de 50% da vacina seria necessária para gerar debates quanto à possibilidade de aprovação. Os regimes de vacinação usados nos programas de imunização infantil geralmente proporcionam níveis de proteção de 80%, e a vacina contra a gripe administrada anualmente apresenta um grau de eficácia de cerca de 60%. No entanto, é possível que uma vacina contra o HIV parcialmente eficaz, com apenas 50% de eficácia, possa prevenir milhares de novas infecções em áreas de alta incidência.

O longo cronograma de imunização que inclui seis aplicações durante seis meses testado no RV144 é outro fator que os reguladores provavelmente considerarão antes de aprovar este regime de vacinação. Além disso, embora os organizadores do RV144 tenham concebido inicialmente o estudo como um estudo de Fase III, ele foi, por fim, lançado como um estudo de Fase IIb depois de o índice de incidência do HIV na Tailândia ter declinado drasticamente devido às bem-sucedidas campanhas de prevenção do HIV. A menor incidência de HIV no país quando o estudo começou significou que o número de infecções prováveis de ocorrer entre os participantes durante o período de realização do estudo também seria menor do que o previsto originalmente, limitando assim o impacto geral da pesquisa. Por esse motivo, os organizadores do estudo decidiram lançar o RV144 como um estudo de Fase IIb, que não é geralmente considerado uma plataforma de lançamento para o registro (ver o artigo *Entendendo ensaios para Teste de Conceito* na seção *Básicas* do VAX de setembro de 2005). ■

