

vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a AIDS

[EM FOCO]

Pesquisa de vacinas ganha força

A conferência sobre vacinas contra a Aids de 2009 atraiu um número recorde de participantes, que consideraram este o encontro mais positivo do setor em muitos anos *Por Kristen Jill Kresge*

DURANTE A CONFERÊNCIA ANUAL sobre vacinas contra a AIDS de 2009, realizada em Paris de 19 a 22 de outubro, constatou-se um sentimento de otimismo renovado entre os quase 1000 pesquisadores e gestores presentes, o maior número de participantes na história de nove anos da conferência. “Não é o momento para sermos pessimistas. Esta deve ser uma conferência de esperança”, afirmou Michael Sidibé, diretor executivo do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids, que falou na sessão inaugural da conferência.

Este sentimento de esperança baseou-se parcialmente nos recentes resultados de ensaios clínicos. Menos de um mês antes, os resultados iniciais do ensaio RV144 (um ensaio da Fase IIb realizado na Tailândia de duas vacinas candidatas administradas em sequência em um regime “primária-mais-reforço”) ofereceram pela primeira vez evidência de proteção contra a infecção por HIV através de vacinação. “Apesar de modesto, temos o primeiro sinal de eficácia. Agora, diante deste pequeno sinal, acredito que uma vacina contra o HIV seja viável”, disse Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID).

Vários avanços na pesquisa pré-clínica também foram apresentados em Paris, incluindo novidades promissoras sobre a descoberta recente de anticorpos contra o HIV, o que também contribuiu para o otimismo inédito entre os pesquisadores. Alan Bernstein, diretor executivo da Global HIV Vaccine

Enterprise, afirmou que os esforços que visam o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids representam “um campo de investigação intenso e ativo que avança muito rapidamente”.

Há uma transformação importante que contrasta com as discussões que ocorreram há dois anos, na época em que o campo de pesquisa em vacinas lidava com os resultados decepcionantes do ensaio STEP — um ensaio da Fase IIb da MRKAd5, uma vacina candidata desenvolvida pela Merck. O ensaio STEP demonstrou que a MRKAd5 não reduzia o risco de infecção por HIV nem a carga viral em indivíduos que eram infectados apesar de terem recebido a vacina candidata, e que além disso havia uma tendência para um risco aumentado de infecção por HIV entre certos subgrupos de voluntários vacinados. Enquanto os pesquisadores agora se concentrarão em tentar compreender os motivos pelos quais as vacinas candidatas testadas no RV144 podem ter gerado alguma proteção contra a infecção pelo HIV, os pesquisadores dedicados ao estudo STEP continuam tentando descobrir os motivos do fracasso desta vacina candidata.

Dados do RV144 apresentados

Em setembro, pesquisadores do Programa de Pesquisa de HIV das Forças Armadas Americanas (MHRP) e do Ministério da Saúde Pública na Tailândia divulgaram que o regime “primária-mais-reforço” testado no RV144 reduziu modestamente o risco de infecção por

HIV, mas não teve impacto sobre a quantidade de vírus que circula em indivíduos que foram infectados com HIV apesar de vacinados. Em Paris, foram apresentados dados adicionais sobre o RV144 ao público de uma sessão especial que foi adicionada à agenda do encontro na última hora. Supachai Rerks-Ngarm, investigador principal do RV144, explicou as três análises dos resultados do ensaio, que também foram publicadas online no *New England Journal of Medicine* depois da sessão especial ter sido concluída.

A primeira análise, conhecida como “intenção de tratamento” (ITT), baseou-se na totalidade da população do ensaio de 16.402 voluntários. Os indivíduos que haviam sido infectados com HIV foram excluídos do RV144. No entanto, ao fim do período de seis meses, durante o qual as seis aplicações de vacinas ou placebo foram administradas, os pesquisadores constataram que sete voluntários (cinco do grupo da vacina e dois do grupo de placebo) tinham sido infectados com HIV no início do estudo, mas as infecções não foram detectadas. Quando estes sete indivi-

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

BÁSICAS

- ▶ Compreendendo a análise estatística dos resultados do ensaio clínico

duos foram incluídos na análise estatística, a eficácia estimada das vacinas candidatas foi de 26,4% — um resultado que não era estatisticamente significativo (veja a seção *Básicas*, nesta edição, para obter mais informações sobre análises estatísticas do RV144).

Uma segunda análise, chamada de “intenção de tratamento modificada” (mITT), excluiu os sete indivíduos que foram infectados no início do estudo. Com base nesta análise, estimou-se que a eficácia das vacinas candidatas era de 31,2%, um resultado estatisticamente significativo. Estes foram os resultados inicialmente reportados em setembro. Rerks-Ngarm afirmou que a mITT é “a análise preferida, pois é a menos provável de influenciar os resultados”.

Uma terceira análise, chamada de análise “pelo protocolo” (PP), excluiu 3.853 voluntários que não receberam todas as injeções previstas, bem como os indivíduos que foram infectados com HIV durante o período de inje-

ção de seis meses. Com base neste número bem menor de indivíduos que aderiram exatamente ao protocolo do estudo, a eficácia prevista das vacinas candidatas foi de 26,2%, o que não representou um resultado estatisticamente significativo.

“As três análises apresentaram a mesma tendência, e uma, que incluía os dados mais completos e menor chance de viés, foi estatisticamente significativa”, afirmou Nelson Michael, diretor da MHRP. No período que antecedeu à conferência houve alguma controvérsia com relação à decisão dos pesquisadores do ensaio de revelar apenas a análise mITT quando anunciaram os resultados pela primeira vez, em setembro. Na opinião de Michael, a análise mITT foi a mais relevante para este ensaio. Os pesquisadores tendem a preferir dados das análises ITT ou mITT, pois refletem com mais rigor a forma como a vacina atuaria fora do âmbito de um ensaio clínico. “É importante compreender como uma vacina atua em condições mais típicas”, acrescentou Michael.

Fauci afirmou que, independentemente da análise, os resultados do RV144 parecem ser biologicamente significativos e merecem mais estudo. O foco agora está no modo como estas vacinas candidatas podem ter oferecido algum grau de proteção contra a infecção pelo HIV.

Foram criados quatro grupos consultivos científicos para decidir que testes realizar com as amostras recolhidas de voluntários durante o ensaio, bem como para considerar que estudos simultâneos podem ser realizados em modelos animais. Estes grupos se concentram agora em identificar as respostas imunes específicas induzidas por estas vacinas candidatas que levaram à proteção, chamadas de correlatos imunológicos de proteção. O estabelecimento de correlatos imunológicos seria um importante avanço para este campo, mas não será fácil.

Os pesquisadores começaram recentemente o processo de análise das respostas imunitárias induzidas pelas vacinas candidatas. “Temos um caminho incerto pela frente para entender o que é possível correlacionar a este efeito”, afirmou Michael.

Na apresentação que fez na conferência, Michael salientou duas perguntas interessantes que já emergiram dos dados do RV144. Uma relaciona-se ao fato de o modesto efeito protetor das vacinas candidatas limitar-se a indivíduos que apresentavam risco reduzido de infecção por HIV. No ensaio, a eficácia das vacinas candidatas pareceu ser maior entre indivíduos que relataram ter risco reduzido de contrair infecção por HIV em comparação com aqueles que afirmaram ter risco elevado ou que adotaram comportamentos considerados pelos pesquisadores como de maior risco

(compartilhar seringas e agulhas, ter relações sexuais com parceiros infectados com HIV, atuar como trabalhador sexual, ter múltiplos parceiros sexuais, entre outros comportamentos). Outra questão interessante relaciona-se à diminuição do efeito protetor das vacinas candidatas com o passar do tempo. Dados do ensaio sugerem que a eficácia das vacinas candidatas pode ter diminuído ao longo do primeiro ano após a vacinação.

No entanto, o ensaio não foi desenvolvido especificamente para responder estas perguntas. Mesmo assim, é provável que estas observações sejam estudadas nos próximos meses. “Estas hipóteses merecem mais investigação, e estamos reunindo especialistas para interpretar os resultados e maximizar o conhecimento obtido com o estudo”, afirmou Michael.

Mais dados do STEP ainda surgindo

Se o ensaio STEP é alguma indicação, poderá levar algum tempo até que os pesquisadores consigam decifrar completamente os resultados do RV144. Os pesquisadores que se dedicam ao estudo STEP continuam a reunir dados de voluntários e a formular hipóteses relativas aos efeitos do MRKAd5 dois anos após as imunizações terem sido interrompidas precocemente por se ter chegado à conclusão de que a vacina era ineficaz.

Inicialmente, os pesquisadores observaram uma tendência maior para a infecção pelo HIV entre os voluntários do sexo masculino do grupo da vacina que não fossem circuncidados e tivessem anticorpos preexistente devido à exposição natural ao vírus do resfriado comum (adenovírus subtipo 5, Ad5) que foi utilizado na vacina candidata como vetor para injetar fragmentos de HIV não infecciosos no sistema imunológico.

Entre outubro de 2007 e janeiro de 2009, 48 voluntários adicionais do ensaio STEP se infectaram pelo HIV através da exposição natural ao vírus. Segundo Susan Buchbinder, investigadora principal do ensaio STEP, apesar de os pesquisadores continuarem a constatar um maior risco de infecção por HIV entre homens não circuncidados aos quais foi administrado MRKAd5 em comparação com aqueles aos quais foi administrado placebo, a tendência para mais infecções entre aqueles que tinham imunidade a Ad5 pré-existente deixou de ser evidente. “Qualquer que fosse o efeito constatado [em relação ao Ad5], este parece ter desaparecido”, afirmou.

Se isso indica que o maior risco de infecção por HIV associada à imunidade ao Ad5 ocorreu precocemente e depois diminuiu com o passar do tempo ou que a imunidade ao Ad5 na realidade não teve efeito sobre o risco de infecção por HIV, ainda não se sabe, acrescen-

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.

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. 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

Copyright 2009.



tou Buchbinder. No entanto, advertiu que todos estes dados devem ser interpretados com cuidado, já que foram reunidos depois de os voluntários terem sido informados se haviam recebido a vacina ou o placebo, um processo conhecido como “abertura de código”, o que poderia ter afetado os comportamentos de risco adotados pelos voluntários.

Inicialmente, os pesquisadores observaram uma redução nos comportamentos de risco reportados pelos indivíduos que receberam a vacina com imunidade ao Ad5 depois da divulgação, mas o nível de comportamento de risco aumentou novamente com o passar do tempo. “Não conseguimos reduzir mais o risco entre os participantes deste estudo, mesmo quando os informamos que há um possível aumento do risco de contraírem HIV”, explicou Buchbinder.

Novos anticorpos

Embora o RV144 tenha dominado muitas das notícias sobre a conferência, os cientistas também estavam entusiasmados com a descoberta de vários anticorpos novos e potentes — proteínas em forma de Y que se ligam ao HIV e impedem que o vírus infecte as células. Pela primeira vez em dez anos, os pesquisadores descobriram novos anticorpos contra o HIV em indivíduos infectados pelo vírus, que oferecerão pistas para a concepção de melhores vacinas candidatas contra a Aids.

A maioria das vacinas existentes, se não todas, funciona porque “treina” o sistema imunológico a produzir anticorpos. Por exemplo, a vacina contra a gripe estimula a produção de anticorpos específicos da gripe. Quando um indivíduo vacinado é exposto naturalmente ao vírus da gripe, estes anticorpos ligam-se ao vírus e o inativam ou neutralizam, protegendo o indivíduo e impedindo que ele contraia a doença. Mas, o uso de vacinas para a indução de anticorpos com capacidade para neutralizar ou inativar diversos subtipos ou cepas de HIV em circulação, denominados anticorpos neutralizantes, tem sido difícil.

Os investigadores têm explorado uma técnica de engenharia reversa. “A partir de um anticorpo, tentamos seguir o processo inverso para descobrir como poderíamos estimular a sua produção”, disse Peter Kwong, responsável pela seção de biologia estrutural do Vaccine Research Center (VRC – Centro de Pesquisa de Vacinas) do NIAID. Até recentemente, os pesquisadores apenas dispunham de quatro anticorpos, considerados amplamente neutralizantes, com os quais podiam trabalhar. Até agora, os esforços para a concepção de vacinas candidatas para indução desses anticorpos não tiveram êxito.

Isso levou os pesquisadores a tentarem encontrar outros anticorpos amplamente neutralizantes e, recentemente, foram descobertos cinco novos anticorpos amplamente neutralizantes. Dois desses anticorpos, chamados de PG9 e PG16, foram identificados por cientistas da IAVI em colaboração com pesquisadores do Instituto de Pesquisa Scripps, em La Jolla, na Califórnia. Através de uma iniciativa chamada Protocolo G, pesquisadores da IAVI coletaram amostras de sangue de 1.800 indivíduos infectados pelo HIV em centros de pesquisa clínica de todo o mundo. Duas empresas de biotecnologia, a Monogram Biosciences, em San Francisco, e a Theraclone Sciences, em Seattle, desempenharam um importante papel ao isolarem os dois anticorpos PG9 e PG16 usando novas tecnologias. Ambos os anticorpos foram descobertos com base em uma amostra colhida de um único dador de origem africana. Estes são os primeiros anticorpos a serem isolados de um indivíduo infectado com um subtipo de HIV que circula principalmente nos países em desenvolvimento.

Os anticorpos PG9 e PG16 conseguem neutralizar muitas cepas laboratoriais de HIV, incluindo algumas que não podem ser neutralizadas pelos quatro anticorpos identificados previamente. Os anticorpos PG9 e PG16 também conseguem neutralizar em concentrações de anticorpos relativamente baixas, o que significa que uma vacina pode não ter de induzir grandes quantidades destes anticorpos para proporcionar proteção. Estes resultados foram publicados na revista *Science*, em setembro, e apresentados na conferência sobre vacinas contra a Aids por Sanjay Phogat, um dos principais cientistas do Laboratório de Concepção e Desenvolvimento de Vacinas contra a Aids da IAVI.

Os anticorpos PG9 e PG16 ligam-se a um local diferente nas proteínas que revestem a superfície do HIV dos anticorpos descritos anteriormente, oferecendo um novo alvo para exploração por parte dos pesquisadores de vacina contra a Aids. Este local representa uma vantagem, já que é mais acessível aos anticorpos. “Podemos dizer que se trata [o local no vírus onde os anticorpos PG9 e PG16 se ligam] de um novo alvo da vacina”, afirmou Phogat. Agora, os pesquisadores do IAVI vão se concentrar neste local de ligação e tentarão utilizá-lo para criar imunógenos — os fragmentos do vírus incluídos nas vacinas candidatas para provocar uma resposta imunológica. “O objetivo é desenvolver vacinas candidatas que levam o sistema imunológico a produzir anticorpos neutralizantes semelhantes”, explicou Dennis Burton, professor de imunologia do Scripps e diretor científico do Centro de Anticorpos Neutralizantes do IAVI.

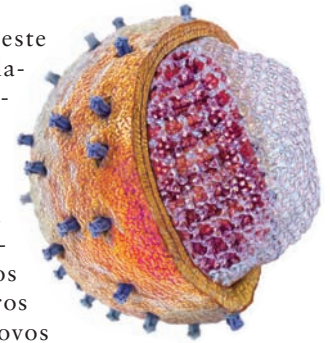
Agora que este método de isolamento de anticorpos foi identificado, os cientistas preveem que poderá resultar em novas descobertas. “Esperamos identificar outros anticorpos e novos alvos no HIV no futuro próximo”, afirmou Burton.

Outros três anticorpos amplamente neutralizantes, um dos quais é uma variante de outro, também foram recentemente descobertos por pesquisadores do VRC. Na conferência, Gary Nabel, diretor do VRC, apresentou dados referentes a um desses anticorpos, conhecido como VRC01. O VRC01 se liga ao HIV no que é conhecido como local de ligação com o CD4, pois é também onde o vírus se liga às células T CD4⁺ humanas, o principal alvo do vírus. Pequenas quantidades de VRC01 têm capacidade de neutralizar mais de 90% dos 89 diferentes vírus de nível 2, que os pesquisadores consideram ser os mais difíceis de serem neutralizados. O VRC01 também consegue neutralizar muitos vírus dos subtipos A, B e C em laboratório a concentrações de anticorpo muito reduzidas.

Além disso, Nabel relatou que os cientistas do VRC testaram um imunógeno — com base no local do HIV onde o VRC01 se liga ao vírus — em coelhos e constataram que estimulava a produção de anticorpos. “Não se tratam de anticorpos amplamente neutralizantes, mas esta foi a primeira vez que foi possível imunizar e ativar anticorpos com potencial de neutralização em animais”, disse Nabel, que chamou estas experiências de “guias para o desenvolvimento de vacinas”.

Na sua palestra de encerramento, Fauci salientou a descoberta dos novos anticorpos pela IAVI e pelo VRC como as principais descobertas do ano. Também destacou outros trabalhos do grupo de Burton que demonstram que pode não ser preciso níveis altos de anticorpos neutralizantes para bloquear a infecção por HIV, bem como observações que sugerem que a versão do HIV que estabelece uma infecção pode ser mais fácil de ser combatida do que o HIV que circula em um indivíduo com infecção crônica. Juntas, estas descobertas oferecem otimismo. “Estamos no início de uma nova fase da pesquisa de vacinas contra o HIV”, afirmou Yves Levy, copresidente da conferência. ■

Regina McEnery contribuiu para este artigo.



Compreendendo a análise estatística dos resultados do ensaio clínico

Quais são alguns dos métodos estatísticos usados para interpretar os resultados dos ensaios de vacina contra a Aids?

Por Regina McEnery e Kristen Jill Kresge

AS VACINAS CANDIDATAS CONTRA A AIDS são avaliadas em termos de segurança, sua capacidade de induzir respostas imunológicas contra o HIV, e, por fim, a eficácia em ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos (ver o artigo *Entendendo testes clínicos randomizados e controlados* na seção *Básicas* do VAX de out.-nov. de 2007). Os bioestatísticos, especialistas em análise estatística, desempenham um papel importante em como estes ensaios são planejados, bem como na forma como os resultados são analisados e interpretados.

Pela primeira vez, o ensaio RV144, recentemente concluído na Tailândia, ofereceu alguma indicação de que uma combinação de vacinas candidatas contra o HIV poderia proporcionar um certo grau de eficácia (ver o artigo *Em foco* neste número). Embora as análises estatísticas possam ser complexas, é fundamental compreendê-las para uma interpretação adequada dos resultados de ensaios clínicos, incluindo os do RV144.

Dimensão do ensaio

Um cálculo estatístico realizado antes do início de um ensaio é a dimensão da amostra, ou número necessário de voluntários. Alguns dos voluntários participantes do estudo recebem a(s) vacina(s) candidata(s), enquanto outros recebem um placebo inativo. Todos os voluntários dos ensaios clínicos recebem aconselhamento para redução de riscos e são informados sobre as estratégias disponíveis para a prevenção do HIV, como preservativos, para diminuir o seu risco de infecção. Mesmo assim, alguns indivíduos dos grupos que receberam vacina e placebo acabam se infectando por HIV durante o ensaio pela exposição natural ao vírus.

Portanto, é útil ter uma estimativa precisa dos índices de incidência do HIV — o número de indivíduos que são infectados pela primeira vez por HIV por ano — na população que será envolvida no estudo para determinar a dimensão do ensaio. Se a incidência na população do ensaio for baixa, será preciso obter mais voluntários. Os bioestatísticos determinaram que seria preciso 16.000 voluntários para o ensaio RV144, já que estes foram recrutados a partir da população geral e não a partir de populações específicas conhecidas por serem mais vulneráveis à infecção por HIV — por exem-

plo, usuários de drogas injetáveis ou homens que fazem sexo com homens.

Alguns ensaios também foram desenvolvidos para continuarem até haver um número predeterminado de infecções por HIV ou “desfechos”. Neste caso, não é preciso uma estimativa tão precisa da incidência do HIV: se a incidência de HIV for baixa, a duração do ensaio será mais longa. A precisão com que a eficácia da vacina é determinada baseia-se no número de infecções por HIV que ocorrem durante o estudo, não no número total de voluntários envolvidos.

Eficácia e intervalos de confiança

A chave para a determinação da eficácia da vacina consiste em comparar o número de infecções por HIV que ocorreram nos grupos da vacina e do placebo. Caso sejam verificadas mais infecções nos voluntários inoculados com o placebo, que foi o caso com o RV144, os pesquisadores podem estimar a eficácia das vacinas candidatas. No RV144, verificaram-se 74 infecções entre os voluntários do grupo do placebo, enquanto que se verificaram 51 entre os que foram inoculados com o regime “primária-mais-reforço” completo. Com base neste resultado, os bioestatísticos estimaram que a eficácia das vacinas candidatas era de 31,2%, o que significa que os indivíduos inoculados com a vacina apresentaram um risco 31% menor de infecção por HIV do que os que foram inoculados com placebo.

No entanto, 31,2% é apenas a melhor estimativa da eficácia da vacina. Os bioestatísticos também calculam algo chamado de intervalo de confiança, que é um intervalo de valores para a melhor estimativa da eficácia; todos os quais podem representar a eficácia real da vacina. Os intervalos de confiança oferecem uma idéia sobre a precisão da eficácia estimada — quanto maior for o intervalo de confiança, menor será a certeza que os pesquisadores têm em relação à eficácia real das vacinas candidatas. Um exemplo é o RV144. Nos resultados deste ensaio originalmente reportados, o intervalo de confiança variava entre 1,2% e 52,1%. A eficácia do regime “primária-mais-reforço” poderia situar-se em qualquer ponto desse intervalo, porém, a eficácia mais provável situa-se no meio do intervalo, ou seja, em 31,2%. Parte do motivo pelo qual foi verifi-

cado um intervalo de confiança tão grande para o RV144 deve-se ao fato de relativamente poucas infecções por HIV terem ocorrido durante o ensaio.

Significância estatística

Caso se verifique uma diferença no número de infecções pelo HIV entre os grupos da vacina e do placebo, os pesquisadores, então, querem saber se isso se deve ao fato de a vacina realmente ter funcionado ou se aconteceu apenas por acaso. Os bioestatísticos recorrem a vários cálculos para determinarem isso. Um cálculo frequentemente usado é um valor de P, e apesar de não oferecer informações definitivas se a vacina realmente funcionou, pode fornecer evidências que sugerem que a vacina teve efeito. Um valor de P indica aos pesquisadores qual a probabilidade de ocorrência do resultado verificado no ensaio (74 infecções no grupo do placebo e 51 no grupo da vacina), ou uma diferença ainda maior, caso a vacina não tivesse qualquer efeito. Quanto menor for a probabilidade, menor será o valor de P, e mais fortes as evidências de que a vacina realmente funcionou.

Com base na diferença 74-51 das infecções no RV144, os estatísticos calcularam um valor de P de 0,04. Isso significa que existe 4% de chance da diferença de infecções apresentada (ou uma diferença maior que esta) ter ocorrido se a vacina não fez qualquer efeito. É frequente os valores de P serem indevidamente interpretados. Um valor de P de 0,04 não significa que existe apenas uma possibilidade em 25 de que a vacina não teve efeito, embora esta descrição seja frequente.

É bastante comum chamar qualquer resultado com um valor de P inferior a 0,05 de estatisticamente significativo. No entanto, o ponto de cut-off de 0,05 foi escolhido arbitrariamente, portanto os técnicos de estatística recomendam que este limiar não seja usado como uma regra rigorosa para determinar se a eficácia da vacina é real. Isto é particularmente verdadeiro se o valor de P estiver no limite da significância estatística, como foi o caso do RV144. Por exemplo, ensaios com valores de P de 0,06 ou de 0,04 oferecem níveis de evidência praticamente indistinguíveis para determinar se a eficácia da vacina é real, embora um valor seja estatisticamente significativo e o outro não. ■