

vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Estratégia “testar e tratar” posta à prova

Uma estratégia para implementar testagem universal para detecção do HIV e tratamento imediato está recebendo cada vez mais atenção e exame detalhado por parte de pesquisadores que atuam na área de prevenção do HIV *Por Regina McEnergy*

MILHÕES DE VIDAS foram salvas pela terapia antiretroviral altamente ativa (HAART)—combinação de drogas antiretrovirais (ARVs) para o tratamento da infecção pelo HIV. No entanto, diante de uma estimativa de 7.400 novas infecções por dia, estratégias eficazes para prevenir o alastramento do HIV continuam sendo imprescindíveis. “Sem a perspectiva de descoberta de uma vacina ou microbida em breve, precisamos considerar outras abordagens”, disse Sarah Fidler, do Imperial College, em um discurso proferido na V Conferência sobre Patogênese, Tratamento e Prevenção do HIV da Sociedade Internacional de Aids (IAS), realizada de 19 a 22 de julho na Cidade do Cabo, na África do Sul.

Uma estratégia, que recebeu considerável atenção na Conferência da IAS, é conhecida como “testar e tratar”. Esta abordagem requer teste universal para detecção do HIV e tratamento imediato de todos os indivíduos infectados pelo vírus. As diretrizes atuais para iniciar o tratamento variam de acordo com o país e as circunstâncias, mas a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o início do tratamento quando a pessoa desenvolve Aids (condição definida pela OMS como tendo menos que 200 células T CD4+ por microlitro de sangue) ou uma doença relacionada à Aids. A pressuposição básica da estratégia “testar e tratar” é que as pessoas que seguem à risca regimes de tratamento com ARVs terão cargas virais mais baixas, ou seja, menor quantidade de vírus em circulação em

seus corpos. Já que estudos comprovaram que a carga viral é o principal fator predictor do risco de transmissão sexual do HIV, a probabilidade de os indivíduos sob tratamento com ARVs e cargas virais reduzidas transmitirem o HIV a outras pessoas deve ser menor. Portanto, colocar mais pessoas infectadas pelo HIV sob tratamento o mais rápido possível também poderia, teoricamente, reduzir o alastramento do HIV.

Julio Montander, presidente da IAS, afirma que já faz vários anos que os pesquisadores estão seguros de que ARVs, se utilizadas de maneira apropriada, proporcionam um benefício duplo. “Em primeiro lugar, reduzem os índices de morbidade e mortalidade entre [indivíduos] infectados pelo HIV”, declara. “Além disso, as pessoas que recebem tratamento adequado passam, no mínimo, a apresentar menor probabilidade de transmissão do HIV. Portanto, se um número elevado de pessoas for tratado, o impacto sobre a epidemia pode ser significativo.” Modelos matemáticos sugerem que é possível que a estratégia “testar e tratar” possa até eliminar o HIV em um prazo de 50 anos.

No entanto, Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA, ressalva que esta abordagem “talvez não funcione.” Em discurso na Conferência da IAS, Fauci disse: “Precisamos examinar esta possibilidade antes de promovermos a abordagem proposta.” O NIAID e outras organizações estão

agora estudando a viabilidade da estratégia “testar e tratar”, incluindo o efeito que as ARVs têm sobre a redução da transmissão do HIV e a viabilidade da implementação de testes universais para detecção do HIV. “Precisamos determinar esses fatores com base em fatos ou teremos problemas”, diz Myron Cohen, diretor do Instituto de Saúde Global e Doenças Infecciosas da Universidade da Carolina do Norte, que também está estudando a estratégia “testar e tratar”.

Mesmo se for comprovado que funciona, existem numerosos obstáculos logísticos e financeiros à implementação desta estratégia. Com base nas diretrizes de tratamento atuais, somente cerca de um terço das pessoas que precisam de terapia a estão recebendo no momento. Tratar todas as pessoas atualmente infectadas pelo HIV, independente do status da doença, aumentaria drasticamente o número de pessoas que se qualificariam para receber ARVs,

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Estudo de Fase II com “primária-mais-reforço” iniciado nos EUA

BÁSICAS

- ▶ Entendendo os critérios de inclusão/exclusão

elevando substancialmente os custos de tratamento. “Por que considerar a estratégia “testar e tratar” se não é possível nem colocar todas as pessoas infectadas [que precisam de tratamento agora] em terapia com drogas antiretrovirais?” Esta pergunta foi feita por Fauci aos participantes da conferência da IAS. Ele respondeu à sua própria pergunta dizendo que estas questões são complementares e precisam ser abordadas ao mesmo tempo.

O modelo

O modelo matemático que gerou grande parte do debate atual sobre a viabilidade da estratégia “testar e tratar” foi desenvolvido por um quinteto de pesquisadores da OMS e foi publicado no periódico médico *The Lancet*, em janeiro. Os autores do estudo usaram a África do Sul para criar um modelo de uma epidemia de HIV generalizada e previram que, ao testar todos os adolescentes e

adultos com pelo menos 15 anos de idade todo ano e fornecer ARVs imediatamente às pessoas infectadas, o índice de incidência do HIV cairia de um pouco mais de 1% ao ano para 0,05% ao ano, eliminando efetivamente a epidemia em um prazo de 50 anos. Os autores sugeriram que a epidemia terminaria porque nenhuma nova infecção ocorreria e as pessoas já infectadas pelo HIV, por fim, morreriam.

Várias pressuposições foram programadas no modelo, incluindo as de que todas as transmissões de HIV seriam heterossexuais, que 95% da população recebendo ARVs seguiria o regime de tratamento à risca, e que o acesso a outras drogas estaria disponível aos indivíduos cujo primeiro regime de HAART tivesse falhado no controle do vírus. Em muitos países, a disponibilidade de uma segunda linha de regimes de tratamento com drogas é limitada e, muitas vezes, é algo proibitivamente caro. O modelo também se baseou na pressuposição de que o período de infecção aguda ou primária, que ocorre logo depois da infecção pelo HIV, e quando a carga viral é mais elevada, só dura cerca de dois meses e contribui para apenas 10% das transmissões de HIV. No entanto, o estágio de infecção aguda é quando o risco de transmissão do HIV é considerado mais alto.

“As pressuposições deles a respeito do efeito desta estratégia são muito otimistas”, escreveu David Wilson, pesquisador de Aids da Universidade de New South Wales, em Sydney, em um comentário publicado três meses depois no *The Lancet*. “Eles pressupõem que a terapia com ARV reduz a infecciosidade em 99%”, escreveu Wilson. “Este nível de redução é improvável.”

Brian Williams, pesquisador da OMS que criou o modelo matemático e que agora atua no Centro Sul-Africano de Modelagem e Análise Epidemiológica, diz que o volume de e-mails e cobertura da imprensa que o estudo publicado no *The Lancet* gerou foi superior a todas as suas experiências anteriores. Muitos pesquisadores levantaram questões a respeito deste modelo. Os pesquisadores da OMS reconhecem que é necessário ter dados melhores sobre a estratégia “testar e tratar” e esperam que estudos sejam realizados para determinar se a abordagem é viável. “Os obstáculos reais são políticos, não científicos”, diz Williams. “Se não existir vontade política, não funcionará.” A OMS realizará uma reunião no quarto trimestre deste ano para debater a estratégia “testar e tratar”.

Determinação da viabilidade

Neste meio tempo, vários pesquisadores já

estão trabalhando para determinar a viabilidade desta estratégia. O NIAID, junto com o Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, está desenvolvendo e patrocinando estudos pilotos que abordam a visibilidade de testes universais de detecção do HIV e investigam quais estratégias de teste e aconselhamento voluntários funcionam melhor em populações específicas com práticas de alto risco. O risco de transmissão do HIV é alto durante o estágio agudo da infecção pelo vírus, portanto as estratégias de testes precisariam se concentrar em indivíduos que apresentam o maior risco de infecção pelo HIV, fornecendo a eles ARVs logo depois de serem infectados. No entanto, tem sido difícil fazer com que indivíduos de alto risco se submetam a testes de rotina, mesmo nos países onde o tratamento é acessível e os testes de rotina são recomendados. Uma análise recente do CDC de 34 estados americanos revelou que 38% dos indivíduos avançam para o estágio da Aids dentro de um ano depois de serem diagnosticados com HIV, ressaltando a falha em identificar indivíduos infectados pelo HIV logo depois de serem infectados.

Os cientistas também precisarão medir o grau de eficácia das ARVs quanto à prevenção da transmissão. Embora grande parte dos cientistas acredite que as ARVs, ao suprimir a carga viral, possam ajudar a reduzir a transmissão do HIV, isso não foi demonstrado clinicamente. “Adoro modelos matemáticos”, diz Cohen, “mas o modelo em questão está baseado em algumas pressuposições: se testarmos todo mundo, tratarmos todo mundo, e a terapia funcionar bem, haverá prevenção da transmissão. Isso está bem longe de ser verdade absoluta.”

Cohen está liderando um estudo na África, Ásia e América Latina que está examinando se o início precoce do tratamento com ARVs reduz o risco de transmissão heterossexual do HIV. O estudo comparará os índices de transmissão do HIV entre casais sorodiscordantes (um parceiro infectado pelo HIV e o outro não) baseado em dois cenários: o parceiro infectado pelo HIV inicia o tratamento com ARV na fase inicial da infecção ou começa a tomar ARVs somente quando a quantidade de células T CD4+ em seu corpo cai para um número entre 200 e 250. O plano é recrutar 1.750 casais no estudo de sete anos.

Também será necessário realizar mais pesquisas para estudar a relação entre o estágio da infecção pelo HIV e a probabilidade de transmissão. Existem dados clínicos limitados que mostram qual a porcentagem das infecções pelo HIV que resultaram de transmissão durante o estágio agudo da infecção.

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEney

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, ou para alterar as informações de sua assinatura, visite o site www.iavireport.org e clique no link [Subscribe](#) (Assinar). Se quiser receber várias cópias impressas do VAX para distribuição e/ou uso em seus programas, envie seu pedido usando o mesmo link de assinatura.

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.

Impresso com tinta de soja em papel certificado pela FSC.
Copyright 2009.



O fardo financeiro

Na conferência da IAS, a sustentabilidade dos programas globais de tratamento do HIV receberam muita atenção devido à atual crise econômica. O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) e o Banco Mundial comunicaram em julho que alguns programas de tratamento internacionais estão enfrentando carência de drogas, resultando em interrupções no tratamento de alguns indivíduos, pois a recessão mundial levou alguns doadores dos setores público e privado a reduzir o volume de seus financiamentos. Isso levou alguns pesquisadores a ponderar de

onde viria o dinheiro adicional necessário para implementar a estratégia “testar e tratar”. “Os proponentes desta estratégia [testar e tratar] não estão sendo realistas e podem prejudicar bastante os programas de tratamento se houver competição pelos recursos”, diz Ron Gray, professor de população e planejamento familiar no Centro de Saúde Global Johns Hopkins.

A UNAIDS estima que US\$ 25 bilhões serão necessários para assegurar o acesso universal ao tratamento, prevenção, atendimento e suporte relacionados ao HIV em países de baixa e média rendas até 2010, incluindo US\$

7 bilhões para fornecimento de tratamento, com base nas diretrizes de tratamento atuais. Em 2008, US\$14 bilhões estavam disponíveis para programas relacionados ao HIV.

Os pesquisadores da OMS sugerem que, embora a implementação da estratégia “testar e tratar” requeira substancialmente mais dinheiro a curto prazo, o fardo financeiro seria aliviado com o passar do tempo, à medida que o número de novas infecções diminui.

Kristen Jill Kresge contribuiu na redação deste artigo.

NOTÍCIAS MUNDIAIS Por Regina McEney

Estudo de Fase II com “primária-mais-reforço” iniciado nos EUA

UM ENSAIO DE FASE II PARA TESTAR a segurança e a eficácia de uma combinação de duas vacinas candidatas contra a Aids desenvolvidas pelo Centro de Pesquisa de Vacinas no Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), parte da organização Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA, começou recentemente a recrutar voluntários nos EUA. O ensaio, que é patrocinado pelo NIAID e está sendo realizado pela Rede de Ensaios de Vacinas contra o HIV (HVTN), é conhecido como HVTN 505. O objetivo dos pesquisadores é recrutar 1.350 homens que fazem sexo com homens (HSH) em 15 centros de pesquisa clínica em 12 cidades americanas.

As duas vacinas candidatas que serão avaliadas no HVTN 505 serão aplicadas sequencialmente em um regime primária-mais-reforço. Os voluntários receberão primeiro três vacinações com uma candidata baseada em DNA que contém fragmentos não infecciosos do HIV, ou imunógenos, seguidas de uma segunda vacina candidata que utiliza uma cepa inativada do vírus do resfriado comum, conhecida como Adenovírus subtipo 5 (Ad5), para injetar imunógenos do HIV no corpo para provocar uma resposta imune contra o HIV. Nenhuma das vacinas candidatas é capaz de causar infecção pelo HIV.

O ensaio HVTN 505 avaliará a segurança das vacinas candidatas, bem como sua eficácia; no entanto, não foi concebido para determinar se as candidatas conseguem bloquear inteiramente a infecção pelo HIV. A eficácia do regime primária-mais-reforço será determinada medindo se os indivíduos que receberem as vacinas candidatas e forem infectados pelo HIV por meio de exposição natural apresentarão cargas virais menores (a quantidade de HIV em circulação no sangue) do que os que receberem um placebo inativo.

A carga viral de uma pessoa é tipicamente muito alta logo depois de ela ser infectada pelo HIV. Assim que o sistema imune da pessoa responde especificamente ao HIV, a carga viral geralmente diminui para um nível muito mais baixo, conhecido como “set point” da carga viral. Geralmente, quanto mais baixo o “set point”, mais tempo demora para a pessoa desenvolver Aids. No HVTN 505, os pesquisadores avaliarão se os voluntários que receberam o regime primária-mais-reforço DNA/Ad5 apresentam “set point” mais baixo que os que receberam um placebo inativo.

O regime primária-mais-reforço a ser avaliado no HVTN 505 havia sido originalmente planejado para um ensaio muito maior, conhecido como PAVE 100, um ensaio de teste de conceito de Fase

IIB de 8.500 homens e mulheres não infectados da América do Norte, América do Sul e África. No entanto, o início do PAVE 100 foi adiado em 2007 depois de outra vacina candidata baseada no Ad5, conhecida como MRKAd5 e desenvolvida pela Merck, falhar na prevenção da infecção pelo HIV e na redução da carga viral nos voluntários vacinados que, subsequentemente, foram infectados pelo HIV em um ensaio de Fase IIB conhecido como estudo STEP. O protocolo PAVE 100 passou então por numerosas revisões antes de o NIAID optar pelo ensaio HVTN 505 atual.

Com base nos resultados do estudo STEP, que revelou que homens não circuncidados que apresentavam imunidade preexistente dos anticorpos ao Ad5 (por terem sido expostos ao vírus do resfriado naturalmente em circulação) apresentavam maior risco de infecção pelo HIV, os investigadores do ensaio HVTN 505 decidiram recrutar somente HSH circuncidados sem imunidade preexistente ao Ad5 (ver *Básicas*, nesta edição). “Estamos totalmente comprometidos com a população que esperamos recrutar para este ensaio”, diz Scott Hammer, chefe do estudo HVTN 505. “Faremos nossa parte para fornecer aos participantes aconselhamento e informações, e ter certeza de que estejam totalmente cientes a respeito dos resultados do estudo STEP.”

Alan Fix, chefe da Divisão de Pesquisa Clínica de Vacinas do NIH, diz que existem diversas diferenças entre o regime sendo avaliado no HVTN 505 e a MRKAd5. No estudo STEP, os voluntários receberam três doses da MRKAd5, enquanto no HVTN 505 receberão apenas uma dose de uma candidata Ad5 diferente, como parte de um regime primária-mais-reforço. Os imunógenos do HIV nas vacinas candidatas DNA/Ad5 sendo testadas no HVTN 505 também diferem dos presentes na MRKAd5. “Não sabemos se esta vacina, com suas semelhanças e diferenças em relação à vacina da Merck, terá o mesmo comportamento”, diz Fix, acrescentando que as vacinas candidatas de DNA/Ad5 sendo testadas no HVTN 505 não visam a obtenção de aprovação futura.

O Fenway Community Health Center, em Boston, é um dos centros de pesquisa que estão selecionando voluntários para o ensaio HVTN 505. “Embora esperemos vacinar pessoas muito em breve, este tem sido um processo de triagem intenso”, diz Ken Mayer, principal investigador do centro de pesquisa. Estão sendo realizados fóruns comunitários em muitos centros de pesquisa clínica para ajudar os possíveis participantes a entender o ensaio e considerar os resultados do estudo STEP de forma contextualizada.

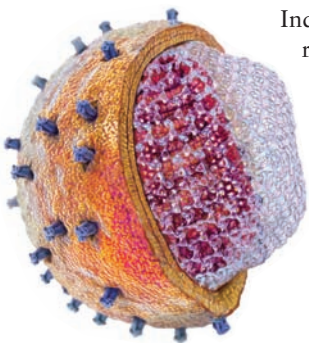
Entendendo os critérios de inclusão/exclusão

Quais são alguns dos requisitos de qualificação de voluntários para participação em ensaios clínicos de vacinas? *Por Regina McEnergy*

ANTES DE UMA VACINA CANDIDATA CONTRA A Aids poder ser testada em ensaios clínicos, vários comitês compostos de cientistas, éticistas, órgãos reguladores do governo e membros da comunidade examinam os planos do ensaio, conhecidos como protocolo do ensaio. O protocolo do ensaio apresenta informações detalhadas, como qual vacina candidata será testada, a meta e a concepção do estudo, o número de visitas que os voluntários precisarão fazer ao centro de pesquisa clínica onde o ensaio será realizado, quando e como os dados serão coletados, bem como muitos outros detalhes específicos sobre como o ensaio será realizado e como os dados serão analisados depois de o ensaio ser concluído (ver o artigo *Compreendendo o processo de aprovação dos ensaios clínicos na seção Básicas do VAX* de novembro de 2003).

Outro detalhe importante descrito no protocolo do ensaio são os critérios de qualificação dos voluntários interessados em participar no estudo. Estas diretrizes de participação são conhecidas como os critérios de inclusão/exclusão de um ensaio e podem incluir muitas características sobre possíveis voluntários, como faixa etária, sexo e condição geral de saúde. Antes de um voluntário se qualificar para participar em um ensaio clínico de vacina contra a Aids, enfermeiros ou aconselhadores coletam informações de linha de base sobre o voluntário por meio de exame físico, bem como testes laboratoriais, como amostras de sangue, para determinar se o indivíduo é saudável. Para ensaios clínicos de vacinas candidatas preventivas contra a Aids, já estar infectado pelo HIV é um critério de exclusão que proíbe a participação da pessoa. Muitos ensaios de vacinas também excluem voluntários que têm histórico de reações adversas a vacinas ou uma condição psiquiátrica que possa atrapalhar a adesão ao protocolo do ensaio o que, por sua vez, assegura a segurança dos voluntários.

Indivíduos que estejam recebendo tratamento para outros problemas de saúde também podem ser excluídos. Por exemplo, ensaios de vacinas contra a Aids excluem voluntários que este-



jam tomando medicações imunossupressoras ou que estejam recebendo tratamento para tuberculose. Por motivo de segurança, mulheres grávidas ou que estejam planejando ficar grávidas também são excluídas da participação em ensaios de vacinas contra a Aids.

Especificação de risco sexual

Alguns ensaios também podem ter critérios de inclusão específicos quanto ao nível de atividades sexuais de risco por parte dos voluntários. Para avaliar a eficácia das vacinas candidatas preventivas contra a Aids, os pesquisadores devem estudar as candidatas em indivíduos que estejam potencialmente em risco de serem infectados pelo HIV (ver o artigo *Entendendo o recrutamento de voluntários em risco de infecção pelo HIV na seção Básicas do VAX* de maio de 2008). Estes indivíduos também seriam os que mais se beneficiariam com uma vacina preventiva contra a Aids, portanto é essencial que participem de ensaios clínicos. Os critérios de inclusão relacionados especificamente ao comportamento sexual ajudam a assegurar que os indivíduos em risco sejam recrutados para o estudo. Por exemplo, se uma vacina candidata contra a Aids for testada em homens que fazem sexo com homens (HSH), o protocolo do ensaio pode especificar que, para se qualificarem para participar do ensaio, os homens devem informar que tiveram relação sexual anal sem proteção nos últimos seis meses com pelo menos um parceiro que sabiam estar infectado pelo HIV.

Crítérios específicos de exclusão

Os critérios de exclusão de ensaios também podem ser elaborados com base em resultados de ensaios de vacinas anteriores. Este é o caso do HVTN 505, um ensaio de Fase II lançado recentemente para avaliar a segurança e a eficácia de duas vacinas candidatas administradas sequencialmente em um regime conhecido como primária-mais-reforço (ver *Notícias mundiais*, nesta edição, para obter mais informações).

Uma das candidatas sendo testadas no HVTN 505 usa um vírus de resfriado inati-

vado conhecido como adenovírus subtipo 5 (Ad5). O vírus é manipulado pelos pesquisadores para injetar fragmentos não infecciosos do HIV no corpo na esperança de gerar uma resposta imune contra o HIV (ver o artigo *Entendendo vetores virais na seção Básicas do VAX* de setembro de 2004). Esta vacina candidata, que tem como base um vetor viral, não causa infecção ou doença, nem com o HIV, nem com o resfriado comum.

Outros vetores Ad5 foram testados em ensaios anteriores, incluindo um desenvolvido pela Merck, conhecido como MRKAd5, que foi testado no ensaio de Fase IIb conhecido como estudo STEP (ver o *Relatório Especial do VAX* de setembro de 2007). A vacina MRKAd5 revelou-se ineficaz. Conclusões subsequentes também indicaram que a vacina candidata pode ter aumentado a susceptibilidade ao HIV entre um certo subconjunto de voluntários. O Ad5 é uma forma de um vírus que causa o resfriado comum que circula naturalmente, portanto muitos indivíduos foram expostos previamente ao Ad5 e, assim, desenvolveram anticorpos contra ele. No ensaio STEP, HSH não circuncidados com altos níveis de anticorpos ao Ad5 que receberam a MRKAd5 apresentaram maior risco de infecção pelo HIV do que os indivíduos que receberam o placebo inativo. Embora este resultado ainda não seja plenamente compreendido, podendo ter sido uma anomalia que ocorreu ao acaso, os pesquisadores envolvidos na preparação do protocolo do HVTN 505 decidiram, por fim, excluir do ensaio homens não circuncidados, bem como os voluntários com imunidade preexistente ao Ad5. Por meio de um exame de sangue, os pesquisadores podem determinar se um indivíduo tem anticorpos ao Ad5 e, portanto, excluí-lo da participação no estudo.

Os pesquisadores decidiram conduzir o HVTN 505 somente nos EUA, onde a prevalência de Ad5 naturalmente em circulação é menor. Assim, os possíveis voluntários teriam menor probabilidade de ter imunidade preexistente ao Ad5 e, portanto, um número menor deles precisaria ser excluído da participação com base nos critérios de recrutamento. ■

Diretrizes para participação são conhecidas como os critérios de inclusão/exclusão de um ensaio e podem incluir muitas características sobre possíveis voluntários.