



Em foco

STEP: um passo para trás?

Dados adicionais do estudo STEP divulgados levantam muitas questões

Testes clínicos são sempre complexos, mas, segundo Mark Feinberg, da Merck, o recente estudo STEP pode ser um caso extraordinário neste aspecto. “Nunca vi dados mais complexos resultarem de um estudo em qualquer campo que eu tenha acompanhado.”

O público recebeu uma amostra dessa complexidade em uma sessão aberta da reunião da Rede de Ensaio de Vacinas contra o HIV (HVTN) realizada em 7 de novembro, em Seattle. Na reunião, a Merck e vários representantes da HVTN e do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) divulgaram montanhas de dados adicionais do estudo STEP. Este ensaio para teste de conceito de Fase IIb avaliou a segurança e a eficácia da vacina candidata contra a Aids da Merck, conhecida como MRKAd5. Esta candidata usa um vírus do resfriado comum (adenovírus subtipo 5, ou Ad5) como vetor para injetar fragmentos de HIV no sistema imunológico, na expectativa de que desencadeie uma resposta imune contra o HIV. Desde que as imunizações deste ensaio foram interrompidas em 21 de setembro, os pesquisadores passaram muitas noites em branco analisando os dados e interpretando este estudo crucial.

Os resultados, baseados nos dados de 3000 voluntários, revelam que, apesar de a vacina candidata induzir respostas imunes contra o HIV, tais respostas não foram eficazes nem para prevenir a infecção pelo HIV, nem na redução na quantidade de vírus nas pessoas que

foram infectadas através da exposição ao vírus, apesar de terem sido vacinadas. Os patrocinadores do estudo STEP revelaram, em Seattle, que houve um total de 49 infecções pelo HIV no grupo vacinado e 33 entre as pessoas que receberam placebo (dados atualizados em 17 de outubro) (veja *Básicas*, nesta edição).

Além disso, os pesquisadores revelaram a existência de uma tendência preocupante indicando um número mais elevado de infecções pelo HIV entre alguns subgrupos de indivíduos que receberam a vacina candidata, quando comparados com os que receberam injeções do placebo inativo. A vacina candidata em si não causou a infecção pelo HIV, mas, entre as pessoas com níveis mais elevados de imunidade preexistente ao vetor Ad5, a tendência foi de haver mais voluntários que receberam a vacina e foram mais tarde infectados pelo HIV por meio de exposição ao vírus (veja a Tabela 1 na próxima página). A imunidade preexistente ao vetor Ad5 ocorre porque as pessoas são expostas naturalmente a esse vírus do resfriado comum em circulação e geram anticorpos para combatê-lo. Os níveis de anticorpos contra o Ad5 variam muito entre as pessoas. Nas pessoas com um nível considerado elevado de anticorpos contra o Ad5 (≥ 200), ocorreram 21 infecções entre as pessoas vacinadas, comparado com 9 entre as pessoas que receberam o placebo. “Esta diferença é clinicamente importante para pelo menos um subgrupo”, afirma Keith Gottesdiener, da Merck. “Não preciso de uma análise estatística para declarar que é um fator importante a ser considerado”.

Ainda não existe uma explicação clara para essa diferença. Steve Self, bioestatístico da HVTN e do Centro de Pesquisa do Câncer Fred Hutchinson, analisou os dados e afirma que “existe uma grande incerteza em relação a algumas dessas

tendências”. De qualquer maneira, os pesquisadores estão considerando esse fato com muita seriedade. “Precisamos ficar bem atentos ao consideramos os possíveis riscos”, diz Susan Buchbinder, da Universidade da Califórnia em São Francisco e principal pesquisadora do estudo STEP.

Para muitos, esse resultado não era antecipado. “Ficamos surpresos pelo fato de o número de infecções ser maior entre as pessoas vacinadas do que entre as que receberam o placebo”, diz Mike Robertson, da Merck. “Não esperávamos isso”, diz Peggy Johnston, da Divisão de Aids do NIAID.

Há vários fatores possíveis que poderiam contribuir para esta tendência, incluindo a região geográfica, a idade e se os voluntários eram ou não circuncidados. Neste estágio da análise, a tendência de maiores índices de infecção pelo HIV entre as pessoas vacinadas persiste, mesmo depois de considerar todas essas possíveis diferenças, diz Self. Entretanto, é possível que ainda exista uma diferença não identificada entre os grupos que receberam a vacina candidata ou o placebo.

Neste número

Cobertura especial do estudo STEP e do ensaio Phambili

Em foco

- STEP: um passo para trás?

Cobertura da Conferência de Keystone

- Empenho máximo

Notícias mundiais

- Desvendando um estudo
- Global HIV Vaccine Enterprise nomeia diretor executivo
- Novos financiamentos se concentram na inovação para a saúde global

Básicas

- Entendendo testes clínicos randomizados e controlados

Níveis de anticorpos neutralizantes para o Ad5

	Baixo (<18)	Médio-baixo (18<Ad5≤200)	Médio-alto (200<Ad5≤1.000)	Alto (Ad5>1.000)
Vacina	20/382	8/140	14/229	7/163
Placebo	20/394	4/142	7/229	2/157

Tabela 1. Número de infecções pelo HIV segundo os níveis de anticorpos neutralizantes do Ad5. Número de indivíduos infectados pelo HIV entre o grupo total de pessoas vacinadas e que receberam placebo, segundo níveis crescentes de anticorpos neutralizantes para o Ad5. Esses dados do estudo STEP foram apresentados por Mike Robertson, da Merck, na reunião da HVTN.

“Muitas hipóteses diferentes serão apresentadas. Elas precisam ser testadas para que possamos entender o que aconteceu de errado; por que o estudo não foi eficaz e por que houve tendência de maior índice de infecção entre as pessoas vacinadas do que entre as que receberam o placebo”, diz Bruce Walker, da Escola de Medicina de Harvard, em Boston, que está liderando uma equipe de cientistas que analisará os dados do estudo STEP. Mas a chave está nos detalhes e até que a análise completa deste estudo seja concluída e, talvez, até mesmo depois disso, existirão muitas perguntas não respondidas. “Acreditamos que encontraremos uma resposta, mas mesmo isso não está absolutamente garantido”, adiciona Walker.

Vasculhando de cima a baixo

O estudo STEP—também conhecido como HVTN 502 e Merck V520-023—foi co-patrocinado pela Merck e o NIAID. Foi um ensaio de teste de conceito de Fase II da MRKAd5, uma vacina candidata que induz respostas imunes celulares (células T CD4⁺ e CD8⁺) em vez de anticorpos contra o vírus (ver artigo *Entendendo o sistema imunológico, Parte II* na seção *Básicas* do VAX de março de 2004). A maioria, se não todas, as vacinas atualmente aprovadas para uso proporcionam proteção por meio das respostas dos anticorpos. Este estudo envolveu 3000 voluntários saudáveis com alto risco de infecção pelo HIV em sítios da HVTN na América do Norte, América do Sul, Caribe e Austrália. Todos os voluntários foram recrutados para receber três injeções do placebo ou da vacina, que contém uma mistura de vetores Ad5 com diferentes fragmentos do HIV, conhecidos como imunógenos. Um estudo simultâneo, conhecido como Phambili, com a mesma vacina candidata foi também realizado na África do Sul (ver *Desvendando as*

informações na seção *Notícias mundiais*, nesta edição).

Os planos originais para o estudo STEP incluíam apenas 1500 pessoas com baixos níveis de anticorpos ao Ad5 (menos de 200) por que os pesquisadores acreditavam que ter imunidade preexistente ao Ad5 poderia inibir as respostas imunes ao HIV induzidas pela vacina candidata. Mas, depois que o estudo começou, surgiram dados de ensaios anteriores que revelavam que os níveis de anticorpos ao Ad5 não afetavam as respostas imunes ao HIV tanto quanto era inicialmente esperado. Em julho de 2005, sete meses depois do início do estudo STEP, o protocolo foi revisado para incluir um segundo grupo de 1500 voluntários com níveis de anticorpos ao Ad5 considerados elevados (maior que 200).

As imunizações realizadas no estudo STEP foram interrompidas em 21 de setembro, depois que o conselho de monitoramento de dados e segurança (DSMB) independente do estudo revelou pela primeira vez dados de pessoas do subgrupo de 1500 voluntários com níveis baixos de anticorpos ao Ad5 (ver o artigo *Entendendo os Conselhos de Monitoramento de Dados e Segurança* na seção *Básicas* do VAX de junho de 2007 e a Reportagem especial do VAX de setembro de 2007). O DSMB concluiu que, com base na distribuição das infecções naquele momento—19 no grupo vacinado e 11 entre as pessoas que receberam o placebo—era fútil continuar com as imunizações porque a vacina não era eficaz.

Depois disso, os pesquisadores da Merck e do NIAID decidiram prosseguir com a análise dos dados coletados até aquele momento, segundo Robertson, que alerta que todas essas interpretações não devem ser consideradas como definitivas. Quando as imunizações foram interrompidas, apenas uma entre as 1150 mulheres recrutadas para o estudo havia sido infectada pelo HIV, sendo que havia

recebido o placebo, não a vacina. Todas as análises subseqüentes, incluindo a distribuição das infecções por nível de anticorpos ao Ad5, foram, portanto, realizadas com dados coletados apenas dos 1850 voluntários do sexo masculino.

Cara ou coroa

Apesar da enorme quantidade de dados já interpretados e apresentados sobre o estudo STEP, há muito mais trabalho a ser realizado. Uma das principais questões que os pesquisadores tentarão esclarecer é por que a vacina não foi eficaz.

Os resultados coletados até agora revelam que as respostas imunes induzidas pela vacina contra o HIV no grupo com baixa imunidade ao Ad5 foram semelhantes ou mais elevadas às observadas em ensaios realizados anteriormente. As respostas imunes nos voluntários do estudo foram medidas por ensaio (IFN- γ) ELISPOT para detecção de interferon (ver o artigo *Entendendo a imunogenicidade* na seção *Básicas* do VAX de agosto de 2007). “A falta de eficácia não se explica pelo nível das respostas imunes detectadas”, diz Robertson.

Os pesquisadores examinarão agora mais detalhadamente as respostas imunes induzidas pela vacina candidata. “Tivemos evidência de produção de IFN- γ , mas isso não informa se as células matariam as células infectadas pelo HIV. Portanto, é óbvio que examinaremos um pouco mais a função das respostas imunes”, diz Walker. Esses resultados também podem esclarecer se o ensaio IFN- γ ELISPOT é ou não uma ferramenta útil para, no futuro, avaliar a eficácia relativa de vacinas candidatas contra a Aids.

Existem também muitos outros estudos planejados. Os pesquisadores analisarão os vírus que infectaram alguns dos voluntários e verificarão como variaram dos imunógenos de HIV incluídos na vacina candidata. Esse trabalho pode ajudar os

Acertando o tamanho

Outra questão levantada pelo estudo STEP é o uso de ensaios para teste de conceito (Fase IIb) para avaliar a eficácia de vacinas candidatas contra a Aids (ver o artigo *Entendendo ensaios para “Teste de Conceito”* na seção *Básicas* do VAX de setembro de 2005). A idéia de usar ensaios menores e menos onerosos que os ensaios de eficácia de Fase III, que tipicamente envolvem 10 000 voluntários ou mais, tem ganho aceitação no campo. Esses testes de eficácia preliminares possibilitam que os pesquisadores cheguem rapidamente a uma conclusão sobre a probabilidade de uma candidata proporcionar proteção contra a infecção pelo HIV, ou de proporcionar proteção parcial que possa limitar a progressão da doença em voluntários que, apesar de vacinados, foram infectados pelo HIV ao serem expostos ao vírus. O estudo STEP foi o primeiro a usar um ensaio de Fase IIb para avaliar uma vacina candidata contra a Aids—embora ensaios semelhantes tenham sido usados para outras vacinas—e demonstrou que esse esquema pode gerar resultados mais cedo, com menos voluntários que um ensaio de Fase III completo. “O esquema do estudo STEP foi um enorme sucesso”, diz Steve Self, bioestatístico da Rede de Ensaios de Vacinas contra o HIV (HVTN).

Muitas pessoas elogiaram a Merck por decidir avaliar sua vacina candidata em um ensaio de teste de conceito de Fase IIb e por planejar uma análise preliminar pelo conselho de monitoramento de dados e segurança. “Este estudo permitiu que obtivéssemos uma resposta no menor prazo possível”, diz Peggy Johnston, da Divisão de Aids, parte do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID). “Olhando para trás, isso provou ser uma excelente decisão.” Andrew McMichael, da Universidade Oxford, concorda. “Talvez devêssemos realizar mais ensaios [desse tipo], em vez de ensaios completos de Fase III com 10 000 pessoas.”

No entanto, alguns argumentam que mesmo ensaios pequenos, uma idéia conhecida como testes de conceito para triagem (STOC), podem fornecer dados de eficácia preliminares para candidatas com ainda mais rapidez. Esse novo conceito de

ensaio clínico foi promovido pela IAVI como uma maneira de realizar ensaios rápidos e menos onerosos em um número bem menor de voluntários. Um artigo que descreve o esquema dos ensaios STOC foi publicado recentemente no periódico científico *AIDS*. Esses ensaios envolveriam de 500 a 1000 voluntários em áreas com alta incidência de HIV, comparados com 3000 participantes no estudo STEP de Fase IIb ou os 8500 voluntários dos planos originais do estudo PAVE 100. “Na IAVI, acreditamos ser importante agir rapidamente e ser o mais eficiente possível na coleta de dados clínicos para ajudar a direcionar a pesquisa de vacinas”, diz Pat Fast, da IAVI.

Mas os ensaios TOC também fornecem informações mais limitadas dos que as que podem ser coletadas em estudos maiores de Fase IIb. O esquema STOC atual não permitiria aos pesquisadores determinar se uma candidata fornece proteção contra a infecção pelo HIV. Permitiria apenas que os pesquisadores detectassem a diferença na carga viral nos voluntários que, apesar de vacinados, foram infectados pelo HIV.

“Se acreditarmos que podem existir diferenças na aquisição da infecção, então este não é o esquema a ser utilizado”, diz Johnston. Mas muitos pesquisadores acreditam que o melhor resultado possível para vacinas candidatas contra a Aids que induzem respostas imunes celulares, e não anticorpos contra o HIV, é uma redução na quantidade de vírus ou da carga viral nas pessoas vacinadas, se forem infectadas pelo HIV. Especialmente agora, dados os resultados do estudo STEP. Mesmo assim, alguns pesquisadores demonstram cautela. “Ainda não sabemos se a pressuposição básica está correta”, diz José Esparza, da Fundação Bill & Melinda Gates. “Depois dos resultados atuais, precisamos ser extremamente cuidadosos com nossas pressuposições.”

Ian Gust, da Universidade de Melbourne e membro da diretoria da IAVI, diz que os ensaios de Fase IIb e STOC são válidos, mas considera os ensaios STOC como uma tentativa de promover o avanço no campo o mais rápido possível.

pesquisadores a determinar se essa vacina candidata fracassou porque os imunógenos selecionados não ofereceram proteção contra cepas diferentes do HIV. Há também planos para seqüenciar os genomas dos voluntários a fim de identificar características genéticas que possam ter aumentado a suscetibilidade ao HIV ou, por outro lado, ter fornecido proteção às pessoas que receberam o placebo. “Alguns desses fatores exigirá meses de análise e alguns podem exigir mais tempo que isso”, diz Walker.

Os pesquisadores também estão trabalhando arduamente no momento para tentar determinar se a vacina pode ter tido alguma influência em termos de aumentar a suscetibilidade à infecção pelo HIV em alguns indivíduos. O grau de incerteza quanto a isso é elevado, mas existem algumas possíveis explicações biológicas, e os pesquisadores precisam

agora verificar sua plausibilidade. Julie McElrath, do Centro de Pesquisa do Câncer Fred Hutchinson, planeja continuar a estudar as respostas das células T CD4⁺ induzidas nos voluntários que foram infectados pelo HIV para verificar se fornecem alguma pista.

Abordagem mais genérica

Com base na complexidade dos dados gerados por este estudo, pode ser que demore um bocado até os resultados serem plenamente entendidos. Por enquanto, a maioria concorda que é muito cedo para fechar a porta para vacinas candidatas que incluem respostas imunes celulares. “[Os] resultados do estudo STEP provaram que este produto fracassou e não devem ser interpretados como indicativos de que todos os vetores adenovirais ou outros vetores virais fracassarão”, diz Johnston.

Mas até que alguma possível associação entre a imunidade ao Ad5 e a maior suscetibilidade ao HIV seja esclarecida, a maioria dos pesquisadores está pedindo cautela. “Qualquer outro ensaio com vetores adenovirais deve ser realizado com muito cuidado”, diz Johnston.

O PAVE 100 era o próximo ensaio de teste de conceito de Fase IIb com uma vacina candidata baseada no Ad5—estava programado para começar algumas semanas após a Merck e o NIAID anunciarem que as imunizações do estudo STEP haviam sido interrompidas. Os planos originais para este ensaio de 8500 pessoas patrocinado pelo NIAID era testar a segurança e a eficácia de uma combinação “primária-mais-reforço” de duas vacinas candidatas administradas em seqüência. Uma usa DNA para injetar imunógenos de HIV e a outra usa um vetor de Ad5, significativamente diferente

do da Merck, para injetar um conjunto distinto de imunógenos de HIV. As duas candidatas foram desenvolvidas no Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC), parte do NIAID, e o ensaio foi planejado em colaboração com a HVTN, a IAVI e o Programa de Pesquisa de HIV das Forças Armadas dos Estados Unidos (USMHRP). Esse mesmo regime também seria testado em um ensaio de Fase II, conhecido como V002, a ser conduzido pela IAVI em Ruanda, no Quênia, em Uganda e na Zâmbia. Depois de as imunizações do estudo STEP terem sido suspensas, o início desses dois ensaios foi adiado.

“Existem diferenças significativas entre o produto da Merck e o produto do VRC”, diz Gary Nabel, diretor do VRC. Uma delas é a combinação “primária-mais-reforço” de duas candidatas dife-

rentes. Tanto em estudos pré-clínicos, como clínicos, os pesquisadores do VRC afirmam que esta combinação induz respostas imunes diferentes do que quando uma candidata baseada no Ad5 é administrada isoladamente.

Mas quando os dados mais recentes do estudo STEP foram divulgados na reunião da HVTN, os pesquisadores começaram a ponderar outras questões sobre como, ou se, deveriam prosseguir com o ensaio PAVE 100. Alguns grupos, incluindo a Coalizão de Ativistas por uma Vacina Contra a Aids (AVAC), estão agora apoiando a postura de que outros testes de eficácia devem ser adiados até que “conclusões definitivas” possam ser tiradas sobre os resultados do estudo STEP. No entanto, muitos pesquisadores mantêm que é imperativo testar outras

candidatas. “Estou certo de que há maneiras de ir adiante com segurança, mas temos que fazê-lo juntos”, diz Scott Hammer, da Universidade de Columbia e líder da equipe do protocolo para o estudo PAVE 100.

Hammer e seus colegas da equipe PAVE 100 se reunirão em breve para debater possíveis mudanças no esquema do ensaio. “Tendo em vista o estudo STEP, [o PAVE 100] precisa ser modificado”, diz Hammer. “Ainda não definimos os detalhes das mudanças necessárias. O regime não mudará, mas o esquema do estudo poderá mudar.” Algumas possíveis alterações podem envolver as populações recrutadas para o ensaio ou a maneira como os dados serão monitorados durante a realização do estudo, para garantir a segurança dos voluntários.

Conferência de Keystone

Empenho máximo

Pesquisadores se reuniram recentemente para debater os desafios do desenvolvimento e aplicação de vacinas que salvam vidas.

Você provavelmente já ouviu a parábola sobre um homem que estava aborrecido por não ter sapatos, até o dia que conheceu uma pessoa que não tinha pés. Ela veio à memória durante uma reunião realizada de 8 a 13 de outubro na Cidade do Cabo, na África do Sul, que contou com a presença de pesquisadores de diversas disciplinas para debater o desenvolvimento e o uso global de vacinas que têm o potencial para salvar vidas. A comisseração, e uma sensação de comprometimento mútuo, permeou a reunião à medida que pesquisadores de vários campos compartilharam idéias e abordagens para desenvolver vacinas contra três das doenças que mais matam no mundo: tuberculose (TB), malária e HIV/Aids.

Este primeiro simpósio da Keystone sobre os Desafios do Desenvolvimento Global de Vacinas explorou muitos dos desafios comuns e abordagens criativas, bem como algumas das redundâncias nas estratégias em estudo para combater as três doenças. A conferência, realizada em conjunto com a reunião anual Grand Challenges in Global Health (Grandes Desafios em Saúde Global) da Fundação Bill & Melinda Gates, também enfatizou

os esforços para a criação de vacinas eficazes. Tachi Yamada, da Fundação Gates, diz que, embora a fundação sempre tenha estado comprometida com a descoberta, “também precisa pensar sobre como disponibilizar para o uso esses empolgantes novos produtos.”

Injeção de ânimo

A conferência de Keystone ocorreu a apenas algumas semanas depois do comunicado inicial de que a Merck e o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) haviam interrompido as imunizações em um ensaio de teste de conceito de Fase IIb de grande escala, conhecido como estudo STEP, porque a vacina candidata contra a Aids baseada no adenovírus subtipo 5 (Ad5) da Merck (MRKAd5) não era eficaz. Ao mesmo tempo, o recrutamento e as imunizações no ensaio Phambili ou HVTN 503, que estava testando a mesma vacina candidata na África do Sul, foram suspensos—desde então, os dois estudos foram totalmente interrompidos (ver *Desvendando as informações* na seção *Notícias mundiais*, nesta edição). Estas foram algumas das questões mais debatidas dentro e fora da reunião.

Carolyn Williamson, da Universidade da Cidade do Cabo, disse aos presentes reunidos para sua sessão plenária que os pesquisadores de vacinas contra a Aids “precisam voltar à estaca zero.” Mas os participantes que atuam em outras disciplinas apresentaram algumas novas perspectivas. “Eu não seria tão pessimista”, diz Adrian Hill, da Universidade Oxford, que está atualmente desenvolvendo possí-

veis vacinas candidatas contra a malária. “Tivemos cerca de 15 fracassos de vacinas candidatas contra a malária.”

Recentemente, houve algumas boas notícias no campo de desenvolvimento de vacinas contra a malária. A mais avançada entre as muitas candidatas está sendo desenvolvida pela GlaxoSmithKline Biologics, na Bélgica, e um estudo de segurança concluído recentemente em Moçambique revelou que teve um índice de 65% de eficácia na proteção de bebês contra a malária (*Lancet* **370**, 1523, 2007). Estudos de eficácia de Fase III com a candidata conhecida como RTS,S, ou Mosquirix, começarão no ano que vem e, se resultados semelhantes forem observados, a primeira vacina com potencial de aprovação contra a malária poderá estar disponível tão cedo quanto 2011 (ver o artigo *Vacinas contra a malária: uma promessa renovada* na seção *Em foco* do VAX de maio de 2005).

Mas nos últimos poucos anos, os pesquisadores que trabalham no desenvolvimento de vacinas contra a malária também desenvolveram maior interesse no uso de vetores virais para combater a doença durante um estágio diferente do ciclo de vida do parasita, em que as respostas imunes celulares são cruciais para controlar o avanço da doença.

Os pesquisadores, incluindo Hill, testaram vários vetores virais em combinações “primária-mais-reforço”, incluindo as vacinas candidatas baseadas em MVA e vetor de bouba aviária. Quando ensaios clínicos foram realizados no Reino Unido e na Gâmbia com a combinação “primária-

mais-reforço” de vetores de fowlpox e de MVA, as candidatas induziram altos níveis de respostas imunes nos voluntários humanos. Mas quando a mesma estratégia foi testada em um ensaio clínico de Fase IIb em Kilifi, no Quênia, não demonstrou eficácia. Hill diz que a imunogenicidade das vacinas foi significativamente menor nas áreas onde a transmissão da malária ocorre com mais frequência (ver o artigo *Entendendo a imunogenicidade* na seção *Básicas* do VAX de agosto de 2007). Ele especula que isso pode ser um problema recorrente para vacinas contra a malária em áreas muito afetadas, onde as vacinas poderiam possivelmente ter maior impacto.

Após esse fracasso, os pesquisadores saíram em busca de uma melhor combinação de “primária-mais-reforço”. Isso os levou a investigar o uso de adenovírus como vetor. “Os vetores de adenovírus têm sido, em muitos aspectos, os vetores que têm despertado mais interesse”, diz Myron Levine, da Universidade de Maryland. O grupo de Hill, na Oxford, comparou a imunogenicidade de diversos subtipos de adenovírus humanos com versões símias e descobriu que um subtipo do adenovírus que afeta chimpanzés (AdCh63) induziu respostas imunes ainda melhores do que o Ad5 humano.

No momento, Hill está se preparando para iniciar um ensaio de segurança de Fase I para testar uma combinação de AdCh63/MVA, como “primária-mais-reforço”, em humanos. “Atualmente, há muito interesse em vetores de adenovírus para malária”, diz Hill. Os adenovírus de chimpanzés também têm despertado muito interesse junto a pesquisadores de vacinas contra a Aids. No entanto, até o momento, nenhuma candidata passou para o estágio de testes clínicos.

Antes e depois

Não há dúvida de que ainda existem desafios científicos significativos ao desenvolvimento de novas vacinas para combater as mais disseminadas ameaças à saúde mundial. “A ciência é o ingrediente crucial para o sucesso”, diz Regina Rabinovich, da Fundação Gates, que proferiu o discurso de inauguração na conferência da Keystone. “Sem ela, não é possível alcançá-lo.”

Mas a ciência não é o único obstáculo. Existem outros desafios que ocorrem depois de vacinas eficazes serem aprovadas para uso público, incluindo a capacidade de fabricação e os aspectos relacionados à produção das vacinas, bem como a distribuição e a administração

das vacinas. “Identificar uma nova maneira de criar uma vacina é apenas metade da questão”, diz Duncan Steele, da Organização Mundial da Saúde (OMS). Apesar das recentes histórias de sucesso de grande destaque, como a aprovação para uso de vacinas eficazes contra o papilomavírus humano (HPV; ver o artigo *Vacinas contra o câncer cervical* na seção *Em foco* do VAX de fevereiro de 2006), ainda existem muitas questões a serem resolvidas sobre como melhor distribuir essas vacinas às pessoas mais pobres do mundo. Se esses aspectos não forem resolvidos antes de as vacinas serem licenciadas, pode haver um longo atraso entre a introdução das vacinas nos países ricos e nos pobres.

Eu não seria tão pessimista. Tivemos cerca de 15 fracassos de vacinas candidatas contra a malária.

Adrian Hill

As respostas imunes às vacinas também podem variar em populações diferentes. Portanto, mesmo quando uma vacina é aplicada com êxito, pode não fornecer a proteção ideal a todos—existem evidências documentadas de vacinas que introduzem níveis diferentes de respostas dos anticorpos em diferentes regiões do mundo. Neste caso, lições vitais podem ser aprendidas com a aplicação e uso de vacinas já aprovadas. Em geral, as vacinas administradas por via oral tendem a induzir maiores respostas imunes nas nações industrializadas.

As respostas induzidas pela vacina contra a cólera administrada por via oral são apenas um exemplo desse fenômeno. Respostas imunes muito menores a esta vacina foram observadas no Brasil, em crianças de classes socioeconômicas baixas no Peru e na Indonésia, onde uma dose maior da vacina é necessária para se conseguir níveis semelhantes de imuni-

dade. Para rotavírus, várias das vacinas candidatas anteriores administradas por via oral fracassaram quando testadas em populações de países em desenvolvimento (ver o artigo *Vacinas ajudam a enfrentar um vírus intestinal* na seção *Em foco* do VAX de julho de 2006).

“Mas algumas vacinas funcionam melhor em países em desenvolvimento”, diz Levine. A vacina contra haemophilus influenzae tipo b, ou Hib, uma bactéria que pode causar uma infecção cerebral potencialmente fatal em crianças, é um exemplo desse fenômeno. Apenas 10% dos bebês dos EUA atingem o nível de anticorpos necessário para proteção contra Hib depois de receberem uma dose de vacinação, enquanto 29% dos bebês no Chile atingem esse nível depois da primeira vacinação. Com base nessa observação, o governo financiou um estudo para avaliar doses fracionadas, ou parciais, da vacina, que em sua dosagem total custa mais do que todas as vacinas que atualmente fazem parte do programa de imunização do país.

Este estudo revelou que, no Chile, não houve diferença entre administrar um terço, metade ou uma dose completa da vacina contra Hib. O governo chileno nunca usou doses fracionadas da vacina contra Hib porque seu custo era coberto pela Aliança Global para Vacinas e Imunizações (GAVI), agora denominada Aliança GAVI. No entanto, esse caso sugere que pode ser possível obter proteção equivalente em algumas populações com menor quantidade de vacina e, à medida que o custo das vacinas recém-aprovadas aumenta consideravelmente, isso pode resultar em uma economia substancial. Levine sugeriu que estudos para quantificar o nível de anticorpos necessários para proporcionar proteção no caso de vacinas novas e caras, como as contra HPV, são cruciais para permitir que se determine a dose necessária para assegurar a proteção.

Não há dúvida de que as vacinas podem proporcionar um imenso benefício à saúde pública. A estimativa da OMS é que a introdução de vacinas nos países em desenvolvimento evitou 2,6 milhões de mortes desde a criação da GAVI, em 2000. Mas esses efeitos drásticos são acompanhados de um custo muito elevado. A OMS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) estimam que a GAVI precisará de USD 226 milhões a USD 778 milhões entre 2011 e 2015 para continuar a financiar programas de vacinação nos países-alvo.

Desvendando um estudo

Em 23 de outubro, as imunizações e o recrutamento em um segundo ensaio patrocinado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), denominado Phambili, ou HVTN 503, foram interrompidos permanentemente com base em uma recomendação do conselho independente de monitoramento de dados e segurança (DSMB) deste estudo. O DSMB do ensaio Phambili também recomendou que os pesquisadores do estudo revelem a todos os participantes (ver *Básicas*, nesta edição) se receberam a vacina ou o placebo, e os orientem sobre a possibilidade de haver maior suscetibilidade à infecção pelo HIV devido à vacina (ver *Em foco*, nesta edição). A vacina candidata não pode causar a infecção pelo HIV e é muito cedo para determinar se existe qualquer vínculo real entre receber a vacina candidata e apresentar um maior risco de infecção pelo HIV, mas os pesquisadores estão prosseguindo com cautela.

O ensaio Phambili foi um estudo realizado ao mesmo tempo que o ensaio STEP, para testar uma vacina candidata desenvolvida pela Merck em sítios na África do Sul (ver o artigo *Em foco*, nesta edição). Uma das metas do ensaio Phambili era verificar se a vacina candidata, que incluía fragmentos de HIV subtipo B para induzir uma resposta imune contra o vírus, seria eficaz nas áreas onde o vírus mais comumente transmitido é o HIV subtipo C (ver o artigo *Entendendo os subtipos do HIV* na seção *Básicas* do *VAX* de julho de 2006). O ensaio Phambili também foi conduzido, em sua maior parte, em voluntários heterossexuais—em contraste com o estudo STEP que recrutou primariamente homens que fazem sexo com homens—e iria recrutar na maior parte mulheres, que são o grupo de maior risco de contração do HIV na África do Sul.

O DSMB do estudo Phambili já havia suspenso o ensaio um mês antes, imediatamente depois que as demais imunizações do estudo STEP haviam sido suspensas. Até aquele momento, apenas 801 voluntários, de um total planejado de 3000, haviam sido recrutados, 58 dos quais haviam recebido as três vacinações. Mesmo assim, quando a notícia da suspensão chegou aos sítios do ensaio Phambili, a impressão é que “estávamos freando um trem a vapor em pleno movimento”, diz Glenda Gray, da Unidade de Pesquisa

Perinatal em HIV da Universidade de Witwatersrand, e investigadora principal do estudo. Naquela ocasião, os sítios do estudo em toda a África do Sul estavam recrutando até 50 voluntários por dia.

O DSMB recomendou que as imunizações e o recrutamento fossem interrompidos permanentemente, e que as informações sobre se haviam recebido a vacina ou o placebo, e as respectivas consequências, fossem reveladas aos voluntários depois da análise cuidadosa dos dados do estudo STEP. Depois dessa decisão, Gray e seus colegas começaram a informar e aconselhar os 801 voluntários.

“Revelar as informações a todos os voluntários do estudo traria muitos benefícios, entre eles a clareza com que poderíamos dar conselhos sobre a redução de riscos e o estabelecimento de confiança junto aos voluntários do estudo e à comunidade em geral.”

Susan Buchbinder

Depois de iniciado, Gray diz que demorou apenas 16 dias para concluir o processo. No que ela comparou com uma “operação militar”, todos os voluntários foram contatados por telefone celular ou mensagens instantâneas (SMS). Comunicados também foram veiculados no rádio, solicitando que os voluntários fossem aos sítios do estudo para obter mais informações. Gray diz que o ensaio Phambili estava em um estágio tão inicial que não teria produzido qualquer tipo de informação substancial, mesmo se os participantes que já estavam inscritos não recebessem as informações sobre se haviam recebido o placebo ou a vacina. Todos os voluntários continuam sendo incentivados a voltar para fazer as visitas previstas no estudo e para exames.

A Merck, o NIAID e a HVTN também decidiram revelar as informações aos voluntários do estudo STEP logo depois que essa questão foi debatida publicamente na reunião anual da HVTN, em Seattle, em 7 de novembro. O processo

de divulgação das informações está em andamento nos sítios da América do Norte e do Sul, Caribe e Austrália. Segundo Susan Buchbinder, da Universidade da Califórnia em São Francisco, e principal pesquisadora do estudo STEP, os pesquisadores haviam considerado não fornecer as informações a um subconjunto de indivíduos que haviam, voluntariamente, optado por não saber se haviam recebido a vacina ou o placebo. No entanto, havia um alto grau de incerteza de que os pesquisadores poderiam aprender muito mais sobre a vacina candidata com base nesse tipo de acompanhamento. Antes da comunicação da decisão oficial, alguns voluntários do STEP já haviam pedido para saber se tinham recebido a vacina ou o placebo, uma opção disponível a todos os voluntários do estudo a qualquer momento.

“Revelar as informações a todos os voluntários do estudo traria muitos benefícios”, diz Buchbinder, “entre eles a clareza com que poderíamos dar conselhos sobre a redução de riscos e o estabelecimento de confiança junto aos voluntários do estudo e à comunidade em geral.”

Global HIV Vaccine Enterprise nomeia diretor executivo

A Global HIV Vaccine Enterprise (Empreendimento Global para uma Vacina contra o HIV) anunciou a nomeação de Alan Bernstein, presidente fundador da organização Canadian Institutes of Health Research (CIHR), como seu diretor executivo, em 11 de outubro, no Simpósio de Keystone sobre os Desafios do Desenvolvimento Global de Vacinas, na Cidade do Cabo, África do Sul. Bernstein estabelecerá os escritórios administrativos permanentes da Enterprise, na cidade de Nova York, com USD 20 milhões de financiamento fornecido pela Fundação Bill & Melinda Gates nos próximos quatro anos, além de mais USD 7 milhões a serem fornecidos pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) nos próximos sete anos.

A Global HIV Vaccine Enterprise é uma aliança de organizações independentes com um plano científico comum focado na aceleração de seis áreas de pesquisa de vacinas contra a Aids: descoberta de vacinas, padronização de laboratórios, desenvolvimento e fabricação de produtos, capacidade para testes clínicos, questões regulatórias e propriedade intelectual. A ideia da Enterprise foi proposta inicialmente em 2003 por um grupo de pesquisadores líderes no campo de HIV, como uma maneira de promover a colaboração no campo. Mas o “cerne do empreendi-

mento é a ciência”, disse José Esparza, da Fundação Gates.

Até o momento, as organizações da Enterprise angariaram USD 750 milhões para realizar os objetivos do plano científico. “O novo diretor executivo dessa iniciativa precisa providenciar para que esses fundos, e a ciência que apóiam, sejam distribuídos de maneiras inovadoras”, disse Esparza. “Temos certeza de que Alan é a escolha ideal”, acrescentou. “Como diretor da Enterprise, Alan Bernstein trará seu entusiasmo e experiência para o desafio que é desenvolver uma vacina contra o HIV.”

Na função que desempenhou mais recentemente, Bernstein gerenciou um orçamento de um bilhão de dólares dos CIHR, equivalente canadense dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, e foi membro do conselho científico da iniciativa Grandes Desafios em Saúde Global, patrocinada pela Fundação Gates. Bernstein, cuja experiência científica não é no campo de vacinas contra a Aids, considera o fato de ser um “intruso” como um ponto forte, pois pode contribuir com uma nova perspectiva.

Ele enfatizou a necessidade de articular esforços dentro do campo de pesquisa em vacinas contra a Aids e fazer com que as agências, a indústria e os órgãos reguladores trabalhem juntos. Bernstein declarou que reconhece que fazer com que a comunidade científica trabalhe junta para resolver uma questão de importância mundial é uma tarefa árdua e comparou os esforços para desenvolver uma vacina contra a Aids à campanha para combater o aquecimento global. “Em conjunto, recebemos centenas de milhões de dólares”, disse Bernstein. “O mundo está nos observando.”

Ele também comentou os resultados do estudo STEP, divulgados recentemente, como um “sinal de alerta” para as pessoas que atuam nesta área. “Será uma longa jornada. Precisamos aprender com o estudo STEP e todos os demais ensaios realizados antes e depois dele. A Enterprise acelerará o desenvolvimento de uma vacina [e] transformará o sonho de uma vacina em realidade”, disse Bernstein. “Acredito ser possível e mal posso esperar para ver esse sonho se concretizar.”

Novos financiamentos se concentram na inovação para a saúde global

No simpósio de Keystone sobre os Desafios do Desenvolvimento Global de Vacinas, realizado de 8 a 13 de outubro na Cidade do Cabo, na África do Sul (ver Empenho máximo, nesta edição), a Fundação Bill & Melinda Gates anunciou

um novo programa de subvenções denominado Grand Challenges Explorations Initiative (Iniciativa para Explorações dos Grandes Desafios). A iniciativa incentivará abordagens inovadoras em relação aos maiores desafios enfrentados pela saúde mundial ao financiar pesquisas acadêmicas ou independentes e esforços de descoberta em várias áreas da saúde pública.

A Fundação Gates alocou USD 100 milhões no programa para os próximos cinco anos e concederá financiamentos de USD 100 000 a propostas selecionadas, visando incentivar as mentes mais brilhantes a investigar abordagens inovadoras para enfrentar os maiores desafios à saúde mundial. “O objetivo não é ganhar dinheiro nem publicar estudos”, disse Tachi Yamada, da Fundação Gates. “Visamos levar resultados concretos aos pacientes.”

Essa iniciativa também tentará eliminar as barreiras interdisciplinares à pesquisa. “Inovação é uma palavra usada de maneira equivocada pela maioria das pessoas”, disse Yamada. “Elas querem dizer ‘o que estou fazendo’, e não ‘o que você está fazendo’.”

Outro princípio norteador do programa Explorações é a velocidade. Os pedidos de financiamento não requerem a apresentação antecipada de dados e estão limitados a duas páginas. Serão examinados rapidamente e os financiamentos serão liberados dentro de três meses. As principais áreas de concentração dos projetos serão anunciadas no início do próximo ano e as propostas, que serão examinadas por especialistas nas áreas de ciência e tecnologia, serão aceitas a partir do início a meados de 2008. Segundo Yamada, os responsáveis por projetos financiados precisarão estar dispostos a investigar questões importantes, sofrer escrutínio minucioso, assumir grandes riscos e compartilhar as informações assim que estiverem disponíveis.

Em setembro, a IAVI lançou uma iniciativa de USD 10 milhões concentrada especificamente na pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a Aids. Esse programa, conhecido como Fundo Inovação, identificará e financiará empresas de biotecnologia de pequeno e médio portes que desenvolvem trabalho na área de tecnologias inovadoras que podem ser aplicadas na pesquisa de vacinas contra a Aids. A necessidade de empregar abordagens pioneiras na concepção de vacinas contra a Aids ficou ainda mais óbvia depois de a principal vacina candidata da Merck, a MRKAd5, ter falhado em fornecer qualquer grau de proteção contra a infecção pelo HIV ou em controlar a carga viral em pessoas que foram infec-

tadas pelo HIV, mesmo após serem vacinadas, em um grande ensaio de teste de conceito de Fase IIb denominado estudo STEP (ver o artigo *Em foco*, nesta edição).

“Vamos encarar a realidade: 25 anos depois do surgimento do HIV/Aids, ainda não existe uma vacina contra a doença”, disse Yamada. “Como financiador desse trabalho, temos que estar dispostos a fracassar. Mas quando somos bem-sucedidos, devemos estar prontos para investir muito pesado nesse sucesso.”



Gerente Editorial

Kristen Jill Kresge

Redator Sênior de Ciência

Andreas von Bubnoff, PhD

Gerente de Produção

Nicole Sender

Editor Geral

Simon Noble, PhD

Supervisão da Edição em Português

Alexandre Menezes

Colaboração e Distribuição no Brasil

Grupo de Incentivo à Vida

Todos os artigos foram escritos por Kristen Jill Kresge.

O artigo *Desvendando informações* foi adaptado de um artigo redigido por Andreas Von Bubnoff (*IAVI Report*, 11, 5, 2007).



ASSINATURAS GRATUITAS:

Se desejar fazer uma assinatura para receber o VAX por e-mail, envie uma solicitação, incluindo o idioma de sua preferência, para iavireport@iavi.org ou para giv@giv.org.br. Ou, caso deseje receber várias cópias impressas do VAX para distribuição e/ou uso em seus programas, envie sua solicitação, incluindo o número de cópias e endereço postal, para giv@giv.org.br ou iavireport@iavi.org.

Para obter mais informações, acesse www.iavireport.org ou www.giv.org.br.

O VAX é um boletim mensal do *IAVI Report*, um periódico sobre as pesquisas da vacina contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, francês, alemão, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado no site (www.iavireport.org) 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 pelo 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 © 2007

O que são testes clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados?

Um teste clínico é um estudo de pesquisa realizado em voluntários humanos. Testes clínicos são concebidos para esclarecer de maneira decisiva questões específicas sobre vacinas ou novas terapias como, por exemplo, se são seguras e eficazes. Testes clínicos são realizados em fases, começando com pequenos estudos de Fase I que examinam primariamente aspectos de segurança, avançando para grandes testes clínicos de Fase III, concebidos para comprovar se uma vacina ou outra tecnologia médica é eficaz ou não na prevenção ou tratamento de uma doença. Esses testes levam à aprovação e registro de uma vacina ou terapia para uso público. Outros estudos intermediários, como ensaios para teste de conceito de Fase IIb, também podem ser usados para fornecer indicações iniciais sobre a eficácia (ver o artigo *Entendendo ensaios para “Teste de Conceito”* na seção *Básicas* do VAX de setembro de 2005). O estágio final da avaliação, a Fase IV, ocorre depois de uma vacina ou terapia ser aprovada e estar em uso por números elevados de pessoas, mas esses estudos nem sempre são necessários ou concluídos.

A melhor maneira de determinar se uma vacina ou terapia é eficaz, é testá-la em um estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado. Esse tipo de teste é geralmente considerado o padrão áureo na pesquisa médica e proporciona a evidência mais robusta sobre a eficácia de um produto experimental. Testes clínicos de vacinas candidatas contra a Aids são realizados dessa maneira para determinar se são eficazes em termos de proteger as pessoas contra a infecção pelo HIV ou se apresentam algum grau de eficácia parcial que limite a evolução da doença nas pessoas que são infectadas pelo HIV, mesmo depois de receberem a vacina (ver o artigo *Entendendo vacinas contra a Aids parcialmente eficazes* na seção *Básicas* do VAX de maio de 2007).

Assumindo o controle

Um teste clínico controlado compara a vacina candidata ou a terapia sendo testada ao melhor tratamento disponível para a doença em questão ou, no caso de uma tecnologia preventiva, como uma vacina, com uma substância inativa, conhecida como placebo, que não tem efeito biológico. As vacinas candidatas contra a Aids são testadas em ensaios controlados por placebo: um grupo de voluntários recebe uma vacina candidata enquanto outro grupo,

denominado grupo de controle, recebe o placebo. Isso permite que os pesquisadores determinem as diferenças que existem entre os dois grupos quanto à segurança ou à eficácia.

No caso da segurança, é útil comparar todos os possíveis efeitos colaterais nas pessoas que recebem a vacina candidata com os dos voluntários que recebem uma injeção de uma substância inativa. A eficácia de uma vacina candidata contra a Aids, em termos de proporcionar proteção contra a infecção pelo HIV, é determinada mediante comparação do número de pessoas que são infectadas pelo HIV—através da exposição ao vírus em suas comunidades—em cada grupo. Para determinar se uma vacina candidata é ou não parcialmente eficaz, os pesquisadores comparam a quantidade de HIV no sangue, denominada carga viral, em indivíduos dos dois grupos que passam a ser portadores do HIV por meio de exposição natural ao vírus durante o ensaio.

Para determinar se uma vacina candidata é eficaz ou não, os pesquisadores examinam as diferenças entre as pessoas que receberam a vacina e as que receberam o placebo quanto às suas cargas virais ou ao número total de pessoas que passaram a ser portadoras do HIV em cada grupo. Se não houver diferença, os pesquisadores podem concluir que a vacina candidata é ineficaz. Essa foi a conclusão a que se chegou recentemente no estudo STEP, um ensaio de teste de conceito de Fase IIb da vacina candidata contra a Aids da Merck (ver Em foco, nesta edição).

Randomização

A decisão quanto a se um voluntário em um teste clínico deve receber a vacina candidata ou o placebo é tomada de maneira totalmente randomizada por um programa de computador. No entanto, o processo de randomização envolve mais do que simplesmente dividir os voluntários em dois grupos. Para que os resultados entre as pessoas que recebem a vacina e as que recebem o placebo sejam verdadeiramente comparáveis, esses grupos devem ter composições semelhantes. Por exemplo, se o grupo da vacina tiver apenas mulheres, e o grupo do placebo tiver apenas homens que fazem sexo com homens, os resultados entre os dois grupos não serão comparáveis, pois é impossível determinar se a rota de transmissão do HIV pode ou não ter afetado a eficácia da vacina candidata.

Vários fatores devem ser considerados durante a randomização dos voluntários,

incluindo sexo, idade, raça e localização geográfica. Nos ensaios de vacinas contra a Aids, os voluntários também são randomizados com base em fatores comportamentais que os colocam em maior risco de serem infectados pelo HIV, como o número de parceiros sexuais. Um ensaio é randomizado corretamente se a distribuição dos diversos fatores for equivalente entre o grupo da vacina e o do placebo.

No entanto, existem sempre alguns fatores impossíveis de serem considerados pelos pesquisadores durante o processo de randomização. Eles são denominados fatores de confusão, pois não são distribuídos uniformemente entre os dois grupos e, portanto, podem influenciar os resultados. Análises estatísticas dos ensaios concluídos podem, às vezes, ajudar a explicar os efeitos desses fatores de confusão.

Duplo-cego

Outro fator na concepção de testes clínicos que aumenta a credibilidade dos resultados é o mecanismo duplo-cego, que requer que nem os voluntários nem os pesquisadores saibam quem está recebendo a vacina candidata ou o placebo. Os ensaios duplo-cegos proporcionam resultados mais precisos porque as pessoas não alteram seus comportamentos por saberem se estão ou não recebendo a vacina candidata. Mas alguns ensaios, como os que oferecem uma intervenção cirúrgica, como a circuncisão, não podem, obviamente, ser realizados em regime de cegueira e são conhecidos como ensaios abertos.

Várias precauções são tomadas para manter os ensaios cegos. Em um ensaio de vacina, códigos numéricos são atribuídos aos voluntários e os integrantes da equipe no sítio do teste clínico só recebem uma seringa identificada com o código numérico da pessoa. O farmacêutico no sítio, responsável por preparar as seringas que contêm a vacina ou o placebo, só tem acesso ao código numérico do voluntário e não vê nenhum dos voluntários do ensaio. Além disso, a quantidade do placebo administrada é idêntica à da vacina, e ambos têm a mesma aparência.

Os pesquisadores e os voluntários geralmente só descobrem quem recebeu a vacina ou o placebo depois que todos os voluntários tiverem concluído suas consultas de estudo e o ensaio tiver sido considerado concluído. Às vezes, como nos estudos STEP e Phambili, os pesquisadores decidem “desvendar” os voluntários antes de o ensaio ser considerado tecnicamente concluído (ver *Desvendando um estudo*, nesta edição).