

UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**VACINA CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: A QUE PASSO
ESTAMOS?**

BRUNO STEIMACHER CREVELARO
DANIEL LAVORENTI SANTOS

MARINGÁ – PR

2022

Bruno Steimacher Crevelaro
Daniel Lavorenti Santos

**VACINA CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: A QUE PASSO
ESTAMOS?**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Biomedicina, sob a orientação da Profa. Dra. Juliana Cogo.

MARINGÁ – PR
2022

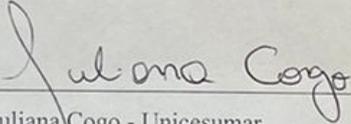
FOLHA DE APROVAÇÃO
BRUNO STEIMACHER CREVELARO
DANIEL LAVORENTI DOS SANTOS

VACINA CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: A QUE PASSO ESTAMOS?

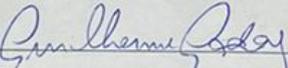
Artigo apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da UniCesumar – Universidade Cesumar como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob a orientação do Prof. Dr. Juliana Cogo.

Aprovado em: 10 de novembro de 2022.

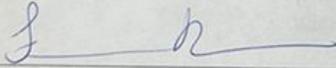
BANCA EXAMINADORA



Dr. Juliana Cogo - Unicesumar



Me Guilherme Godoy - Unicesumar



Me. Fernanda Paini Leite - Unicesumar

VACINA CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: A QUE PASSO ESTAMOS?

Bruno Steimacher Crevelaro

Daniel Lavorenti Santos

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi responsável por aproximadamente 37 milhões de mortes, desde sua identificação. Apesar da sua importância, até o momento não há tratamento capaz de levar a cura ou vacina aprovada para sua prevenção. Ao longo desse período, diversos ensaios de vacinas contra o HIV foram realizados, porém, nenhum se apresentou eficaz o suficiente. Portanto, o presente estudo teve como realização, uma revisão da literatura a respeito das pesquisas realizadas para desenvolvimento de vacinas para o HIV. Trata-se de uma revisão sistemática, à qual utilizou a base de dados ClinicalTrials, mediante as palavras-chave: “Vaccine” and “Human Immunodeficiency Virus” para selecionar estudos dos últimos 30 anos, e que foram realizados em fase 2 ou 3. Os estudos na íntegra foram lidos e analisados qualitativamente aos pares. Desta forma, verificou-se que há 7 vacinas utilizando ALVAC-HIV, 5 utilizando Adenovírus, 2 com lipoproteínas e 4 vacinas de peptídeos ou proteínas virais. Todas as vacinas testadas de modo geral foram consideradas seguras e capazes de gerar resposta imune (RI) celular e humoral. Entretanto, a RI de muitas delas não foi significativa e/ou duradoura, exceto por um estudo que relatou uma eficácia que durou em torno de 3 anos e meio. Estudos em andamento, atualmente, nutrem expectativas positivas para o futuro, na esperança de surgir novas perspectivas sobre o desenvolvimento das vacinas.

Palavras-chave: Ensaio Clínico, Imunização, Síndrome da Imunodeficiência adquirida.

THE VACCINE AGAINST HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV): WHICH STEP ARE WE ON?

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) has been responsible for about 37 million deaths since its identification. Despite the importance, there is no capable cure treatment or an approved vaccine for its prevention. During this period, several trials of vaccines against HIV were conducted, however none of them proved to be effective enough. Therefore, the present study aimed to conduct a review of the literature regarding the research for the development of HIV vaccines. This is about a systematic review that used the Clinical Trials database using the keywords: "Vaccine" and "Human Immunodeficiency Virus" to select studies from the last 30 years that were conducted in phases 2 or 3. The full studies were read and analyzed the pairs qualitatively. Thus, it was found that there are 7 vaccines using ALVAC-HIV, 5 using Adenovirus, 2 with lipoproteins, and 4 peptides or viral proteins vaccines. All vaccines were in general tested and considered safe and capable of generating cellular and humoral immune response (IR). However, many of the IR were not significant and/or lasting, excepting for one study that reported an efficacy that lasted around 3 and a half years. Ongoing studies currently have positive expectations for the future and hope of new perspectives on vaccine development.

Keywords: Clinical Trial, Immunization, Acquired Immunodeficiency Syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi identificada pela primeira vez em 1981, quando um grande número de pessoas apresentou debilidades, e até mesmo morreram por conta de infecções comuns das quais o sistema imune não havia sido capaz de responder. Com o crescente número de casos identificados a partir da descrição da doença, uma grande mobilização por parte dos médicos e pesquisadores foi realizada, a fim de descobrir maiores informações sobre a doença (GREENE, 2007; BARRÉ-SINOUSI et al. 2013). Mais tarde, em 1983, após estudos de microscopia eletrônica de varredura e transmissão, um novo vírus foi descoberto e após seu isolamento foi identificado como o causador da doença (GREENE, 2007).

Com o crescimento populacional e a globalização, a propagação do vírus da imunodeficiência humana (HIV), se tornou cada vez maior, dando início a uma importante epidemia (FARIA et al., 2014). Ao todo, segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS, 2022), o vírus atingiu durante as últimas quatro décadas 79,3 milhões de pessoas ao redor do mundo e ocasionou cerca de 36,6 milhões de mortes. No ano de 2020, o número de novas infecções foi de 1,5 milhão, com aproximadamente 37,7 milhões de pessoas convivendo com a doença, além de mais de 680 mil mortes relacionadas à AIDS.

Considerando a importância da doença, importantes pesquisas foram realizadas e no final da década de 80, deu-se início à terapia antirretroviral (TARV). O primeiro fármaco aprovado para uso no tratamento da AIDS, foi o Retrovir, em 1987. Seu uso levava ao retardo no desenvolvimento da doença, porém ainda se mostrava insuficiente. Com o desenvolvimento de novos produtos, deu-se início ao uso combinado de diferentes substâncias o qual se mostrou eficiente para conter o avanço da doença e a supressão do sistema imune (PHANUPHAK E GULICK, 2019). Ao longo dos anos, houve uma evolução na terapia no que diz respeito à quantidade de doses utilizada, toxicidade e amenização dos efeitos colaterais causados pelos anteriores (ZYL et al. 2018; SIMON et al., 2006).

Além da terapia para os portadores da doença, atualmente existem os métodos farmacológicos preventivos para indivíduos não portadores, tais medicamentos são classificados como profilaxia pré-exposição (PrEP). Atualmente, a PrEP está restrita para

grupos de maior risco de contato. Além disso, também existe a profilaxia pós-exposição (PEP), que pode ser utilizada posteriormente a possíveis riscos de infecção (PHANUPHAK E GULICK 2019).

Mesmo com todos os avanços e esforços científicos, nenhum fármaco até o momento foi capaz de levar o indivíduo à cura. Além disso, devido à grande variabilidade genética viral, o desenvolvimento de resistência é constante, a qual quando associado aos efeitos colaterais da TARV, reforçam ainda mais a necessidade de novas alternativas para a prevenção e tratamento dos indivíduos portadores do vírus do HIV (ZYL et al. 2018; SIMON et al., 2006).

Nas últimas décadas, as vacinas também se tornaram foco de estudo, tendo em vista que são capazes de induzir o desenvolvimento da imunidade para doenças infecciosas por meio da ativação da resposta imune adaptativa, que é caracterizada por gerar memória imunológica. Desde que foram criadas, elas se mostraram um enorme mecanismo de controle de mortalidade e redução da morbidade (SHUKLA E SHAH, 2018).

Considerando que a vacinação poderia controlar efetivamente a epidemia do HIV e até mesmo a erradicação da doença, diversos estudos foram realizados para desenvolver um imunizante eficaz, seguro e viável. No entanto, mesmo após todos esses anos, diversas barreiras foram surgindo, inviabilizando o desenvolvimento da vacina para o HIV. Ainda assim, algumas pesquisas não fracassaram por completo, elas revelaram descobertas que possibilitaram o teste de novas hipóteses, e novos estudos com perspectivas de sucesso são realizados.

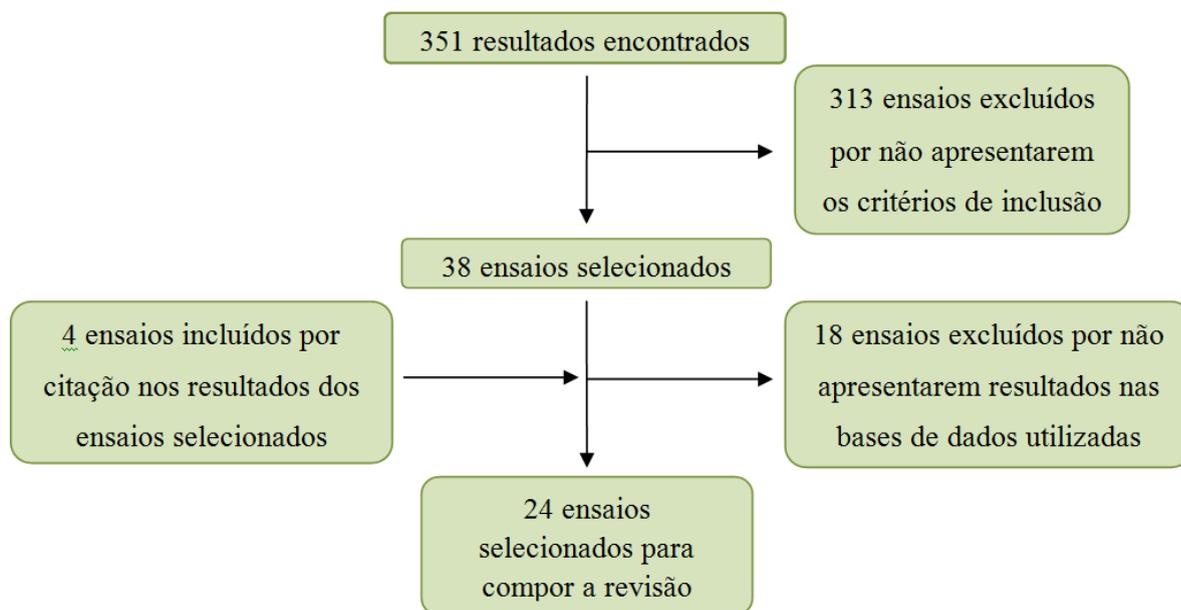
Diante disso, para que seja possível evoluir de forma mais objetiva e produtiva, é necessário que as pesquisas partam de uma nova ideia a partir do que já foi descoberto e testado, logo, o trabalho possui o objetivo de realizar um levantamento sobre o que já foi estudado e determinar a qual passo estamos de um imunizante eficaz.

2 METODOLOGIA

Para a realização da revisão sistemática foi utilizada para identificação dos estudos a base de dados Clinical Trials (clinicaltrials.gov), mediante as palavras-chave na língua inglesa “*Vaccine*” and “*Human Immunodeficiency Virus*”, durante o mês de junho de 2022, sendo selecionados estudos referentes a ensaios de vacinas para o HIV. Como critérios de inclusão, os estudos deveriam ter sido realizados no estágio de fase 2 ou 3, e publicados no período de 1992 a 2022. Na sequência, para acessar o conteúdo de tais estudos na íntegra, foi utilizada a base de dados PubMed, onde foi utilizada como fonte de busca, o nome do composto utilizado no estudo e/ou seu número de identificação gerado pelo Clinical Trials. Nesta fase, foi utilizado como critério de inclusão dos estudos: os artigos selecionados anteriormente e que tenham sido realizados com humanos e estivessem publicados em inglês. Foram excluídos os estudos já finalizados que não apresentaram resultados na base de dados utilizada, de acordo com a forma de busca.

Como forma de avaliação da qualidade de inclusão, todos os estudos foram analisados individualmente por dois avaliadores independentes. Nesta etapa, ambos realizaram a leitura dos resumos dos artigos encontrados, àqueles que foram selecionados pelos dois avaliadores foram incluídos nesta revisão. Desta maneira, foram excluídos àqueles que não foram selecionados por nenhum dos avaliadores, já para àqueles que foram selecionados por apenas um integrante, a sua inclusão foi discutida posteriormente. Um esquema representando a seleção se encontra na Figura 1.

Figura 1 - Esquema dos resultados de seleção feitos no Clinical Trials e PubMed.



Fonte: Autoria própria (2022).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, através da pesquisa inicial foram obtidos 310 resultados, sendo selecionados inicialmente 38 ensaios que se enquadraram nos critérios de inclusão. Em seguida, após aplicação do critério de exclusão, foram incluídos nesta revisão 20 estudos na íntegra e outros 4 estudos foram incluídos posteriormente, devido sua citação em determinados estudos e que eram necessários para o desenvolvimento do trabalho.

De acordo com os estudos incluídos, foram encontrados ensaios que utilizaram como base as seguintes técnicas: vacinas com vetores virais, sendo eles a ALVAC-HIV e Adenovírus, vacinas utilizando lipoproteínas como carreadores de antígenos e por último, vacinas que utilizaram peptídeos ou proteínas virais diretamente. O trabalho se encontra dividido por essa ordem e pelo nome de cada estudo, contendo informações mais aprofundadas sobre a técnica e as características dos ensaios.

3.1 VACINAS COM ALVAC-HIV

A fim de substituir vacinas com vírus do HIV inativados que não foram eficazes, estudos com vetores foram feitos e se mostraram seguros (TAYLOR et al., 1995). Sendo

assim, buscou-se o melhoramento dos vetores para que fossem capazes de expressar proteínas virais do HIV através da expressão dos genes, como é o caso da ALVAC-HIV, que é a denominação para um vetor de vírus da varíola canária, que foi muito utilizado e explorado nos ensaios de vacinas para o HIV (BELSHE et al., 2001). Os ensaios compostos de vacinas com ALVAC-HIV estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Vacinas com ALVAC-HIV.

Identificação do estudo	Composto	Número de participantes	Fase	Ano	Autor
AVEG 202/HIVNET 014 (NCT00000871)	ALVAC- HIV (vCP205)	435	2	2000	BELSHE et al.
ANRS 095/ PRIMOVAC (NCT00196651)	ALVAC-HIV (vCP1433) e LIPO-6T + IL-2	43	2	2000	GOUJARD et al.
ORVACS 002 (NCT00219362)	ALVAC-HIV (vCP1452)	66	2	2004	AUTRAN et al.
RV 144 (NCT00223080)	ALVAC-HIV (vCP1521) + AIDSVAX B/E	16.402	3	2003	RERKS-NGA RM et al.
RV 305 (NCT01435135)	ALVAC-HIV (vCP1521) + AIDSVAX B/E	162	2	2012	RERKS-NGA RM et al.
RV 306 (NCT01931358)	ALVAC-HIV (vCP1521) + AIDSVAX B/E	360	2	2013	PITISUTTITH UM et al.
HVTN 702 (NCT02968849)	ALVAC-HIV (vCP2438) + MF59	5.404	2B/3	2016	GRAY et al.

Fonte: Autoria própria (2022).

3.1.1 AVEG 202/HIVNET 014

O ALVAC-HIV (vCP205) é composto pelo vírus da varíola canária, capaz de expressar os genes Gag, Pol e Env (BELSHE et al., 2001). Foi um estudo duplo cego e randomizado de fase 2, com 435 adultos saudáveis, não infectados com o HIV, de 18 a 60 anos de idade e em

baixo risco de infecção. Os participantes foram divididos em três grupos, o primeiro recebeu doses de ALVAC-HIV (vCP205), mais um adjuvante contendo gp120 (MF59), o segundo recebeu apenas a ALVAC-HIV e o último, doses do composto placebo. As doses foram dadas nos meses 0, 1, 3 e 6. E ao todo, 416 participantes completaram todas as quatro doses (BELSHE et al., 2001).

Neste estudo, pode-se observar eventos adversos leves e moderados no local da injeção, sendo considerada segura e bem tolerada. O ALVAC-HIV gerou o desenvolvimento de resposta humoral e de células T para gp140, que foram mais efetivas no grupo com adjuvante. Também foram relatadas respostas de células T_{CD8} para Env e Gag, as quais não foram vistas no grupo placebo, e quando comparadas entre os grupos de vacinas, não houve diferença quanto ao nível de resposta (BELSHE et al., 2001).

3.1.2 ANRS 095/ PRIMOVAC

Estudo de fase 2, duplo cego, randomizado e controlado por placebo que contou com 43 pessoas HIV positivas que iniciaram o tratamento com terapia antirretroviral (TARV) ainda em fase primária de infecção e mantiveram uma supressão sustentada por ao menos 1 ano antes do início do estudo. Os participantes foram separados em três grupos, o qual o primeiro recebeu ciclos de IL-2 nas semanas 0, 8, 16, 24 e 32; o segundo recebeu doses da ALVAC-HIV (vCP1433), capaz de expressar genes do HIV e da LIPO-6T, uma vacina contendo 5 peptídeos dos genes Gag, Pol e a proteína Nef, sendo aplicadas nas semanas 0, 4, 8 e 12 seguidos de três ciclos de IL-2 nas semanas 16, 24 e 32. O estudo contou com um grupo placebo (GOUJARD et al., 2007).

Ademais, no presente estudo foi observado que os eventos adversos ocorreram em mais da metade dos participantes na primeira imunização, sendo observada uma diminuição conforme nas demais doses. Não sendo observado nenhum evento grave. Até a semana 36, a contagem de células T_{CD4} teve um aumento, no entanto decaiu rapidamente após interrupção da TARV a partir da semana 40, quanto ao T_{CD8}, foi visto um discreto aumento, porém, sem alterar significativamente o ajuste de carga viral. Para a resposta humoral, os anticorpos anti-p24 estavam presentes em ambos os grupos antes da imunização e não sofreu alteração ao longo do estudo (GOUJARD et al., 2007).

3.1.3 ORVACS 002

Estudo de fase 2, duplo cego, randomizado e controlado por placebo realizado com 66 pacientes infectados com HIV-1, de 18 a 65 anos de idade. Todos os participantes estavam em tratamento com terapia antirretroviral por no mínimo 6 meses antes do estudo, que apresentavam contagem de células T_{CD4} >350 células/ml e RNA viral no plasma com <400 cópias/ml. Os participantes foram divididos em três grupos, grupo 1 e 2 receberam quatro e três doses da vacina ALVAC (vCP1452), respectivamente, além de outro grupo placebo. A vacina é capaz de expressar Env, Gag, Pol e Nef e contém sequências de codificação de outro vetor (MVA) para aumentar a expressão gênica (AUTRAN et al., 2008).

Nos grupos 1 e 2, as doses foram aplicadas nas semanas 0, 4, 8 e 20, após a semana 24, a terapia antirretroviral foi interrompida e foram acompanhados até a semana 96. Desta forma, pode-se analisar a imunogenicidade antes e após a interrupção do tratamento (AUTRAN et al., 2008).

Logo, a vacina foi relatada como segura e foi bem tolerada. Os participantes apresentaram reações leves e moderadas. Adiante, observou-se uma de baixa indução de linfócitos T_{CD4}, sendo maior no grupo que possuíam 4 doses. O mesmo também apresentou um decaimento nos parâmetros imunológicos, levando a crer que aplicações seguidas em baixos intervalos de tempo são menos eficazes (AUTRAN et al., 2008).

Durante a interrupção do tratamento, a análise do controle viral se demonstrou ruim, o que fez com que a retomada da terapia antirretroviral fosse realizada em um período menor, frustrando as expectativas de estudos anteriores que mostraram certo benefício após a interrupção (AUTRAN et al., 2008).

3.1.4 RV 144

Estudo comunitário de fase 3, duplo cego, randomizado e multicêntrico foi realizado na Tailândia com 16.402 indivíduos não infectados, com 18 a 30 anos de idade e em risco de exposição. O objetivo foi avaliar a eficácia da vacina e seu efeito na carga viral após infecção recente no caso dos indivíduos que foram infectados durante o período. Assim feito no estudo, foi administrado a vacina ALVAC-HIV (vCP1521), a qual é capaz de expressar Env, Gag e protease, junto da AIDSVAX B/E, uma vacina de glicoproteína recombinante baseada na proteína viral gp120 para os subtipos B e E do vírus (RERKS-NGARM et al., 2009).

Os indivíduos foram divididos igualmente em grupo placebo e tratado, o qual recebeu doses da ALVAC-HIV (vCP1521) nos meses 0 e 1, e doses da ALVAC (vCP1521) + AIDSVAX B/E nos meses 3 e 6. A vacina gerou eventos adversos leves a moderados na maioria dos participantes, configurando-a como segura. Foi constatada uma eficácia de 31,2% considerando o grupo de análise de 16.395 participantes (7 foram excluídos por estarem infectados na avaliação de base), que durou aproximadamente 3 anos e meio até decair, através de resposta e proliferação de células T e produção de anticorpos. Para aqueles que se infectaram com o HIV após o esquema vacinal, não foi observada alteração nas contagens de TCD4 e nem em sua viremia (RERKS-NGARM et al., 2009).

3.2.5 RV 305

A princípio, é um estudo de reforço tardio com os participantes do estudo RV144. Trata-se de um estudo de fase 2, multicêntrico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo realizado na Tailândia. Teve como objetivo avaliar a resposta imune celular e humoral, além da segurança e tolerabilidade (RERKS-NGARM et al., 2017).

Foram selecionados 162 participantes do estudo RV144, saudáveis, com idade entre 25 a 39 anos que foram divididos em três grupos, sendo eles, grupo 1 que recebeu a ALVAC-HIV (vCP1521) + AIDSVAX B/E ou placebo, grupo 2 que recebeu apenas a AIDSVAX B/E ou placebo e o grupo 3 que recebeu apenas a ALVAC-HIV ou placebo, ambos nas semanas 0 e 24 (RERKS-NGARM et al., 2017).

Os eventos adversos foram mais frequentes naqueles que receberam a vacina, porém foram considerados casos leves e moderados, semelhante ao estudo anterior. Respostas específicas de células T estavam presentes desde a semana 0, e após a vacinação de reforço com AIDSVAX B/E, tanto no grupo 1 quanto no 2 foi observado um aumento considerável, o que não aconteceu tão expressivamente após o reforço da semana 24. O mesmo resultado foi visto quanto a ligação de anticorpos, porém, elas não foram persistentes. Os resultados levaram à conclusão de que, a aplicação de doses em curtos intervalos causa uma exaustão da resposta imune (RERKS-NGARM et al., 2017).

3.2.6 RV 306

Estudo duplo cego, randomizado, controlado por placebo e multicêntrico de fase 2, realizado na Tailândia, em 360 participantes, com 20 a 40 anos de idade, não infectados e considerados saudáveis. Os participantes foram divididos em 5 grupos (I, II, III, IVa e IVb), onde todos eles receberam o esquema vacinal do estudo RV144, sendo este por doses de ALVAC-HIV (vCP1521), nos meses 0 e 1, seguido de doses da ALVAC-HIV (vCP1521) + AIDSVAX B/E, nos meses 3 e 6. O grupo I não recebeu nenhum reforço adicional além do protocolo do RV144; o grupo II recebeu um reforço no mês 12 de ALVAC-HIV + AIDSVAX B/E ou placebo; o grupo III recebeu um reforço também no mês 12, porém apenas de AIDSVAX B/E; e os grupos IVa e IVb receberam reforço de ALVAC-HIV + AIDSVAX B/E ou placebo, nos meses 15 e 18 respectivamente (PITISUTTITHUM et al., 2020).

O estudo tem como objetivo comparar as respostas geradas pelo esquema vacinal da RV144, com as diferentes propostas de reforços utilizadas. Nesta pesquisa, a vacina também foi considerada segura e bem tolerada. Cerca de 99% dos participantes desenvolveram resposta humoral de IgG para Env (gp120 e gp70), onde os grupos II e III aumentaram sua resposta para gp70 comparado com o I, mas não para gp120, diferente dos grupos IVa e IVb que tiveram sua resposta para gp120 aumentadas. Porém, não relataram aumento para gp70. Além disso, para todos os grupos com reforços, a taxa de declínio de IgG foi significativamente menor (PITISUTTITHUM et al., 2020).

Quanto à resposta celular, a polifuncionalidade de células T foi levemente aumentada, assim como a proliferação nos grupos com reforço tardio, sugerindo que o prolongamento da estratégia vacinal do RV144 em maiores intervalos pode gerar um aumento da eficácia já demonstrada (PITISUTTITHUM et al., 2020).

3.2.7 HVTN 702

Estudo de fase 3 multicêntrico, duplo cego e randomizado foi realizado na África do Sul, com 5404 participantes não infectados pelo HIV-1, com idade entre 18 a 35 anos. O estudo teve início em 2016, com duração de 24 meses após a primeira aplicação. A vacina era composta do vetor (vCP2438), junto ao adjuvante de gp120 MF59, para o subtipo C. A separação dos grupos foi feita de modo 1:1, sendo 2.704 pessoas recebendo a vacina e 2.700 o placebo, seguindo o protocolo semelhante da RV144, sendo aplicada a ALVAC nos meses 0 e

1, seguidas de mais quatro doses de ALVAC + MF59, nos meses 3, 6, 12 e 18, a fim de avaliar a eficácia da vacina em gerar proteção contra a infecção (GRAY et al., 2021).

A taxa de risco no intervalo do mês 6 ao 24 obteve uma média de 1,15, e no mês 36 de 1,05, onde o número total de pessoas infectadas durante o estudo, foi de 138 pessoas no grupo vacina e 133 no grupo placebo, além disso, a dosagem da cópia viral plasmática no mês 36 foi de 4,82 log₁₀ e 4,64 log₁₀ nos grupos vacina e placebo respectivamente (GRAY et al., 2021).

Diante do exposto, houve relatos de eventos adversos, porém, em sua grande maioria foram leves e no local de aplicação, sendo, portanto, considerada segura. Contudo, a vacina não obteve êxito em gerar uma imunidade, visto que a taxa de infecção ao longo do estudo foi elevada e a contagem de cópias virais foi maior no grupo vacina (GRAY et al., 2021).

3.2 VACINAS COM ADENOVÍRUS

O Adenovírus, junto com o vírus da varíola canária, são vetores promissores no desenvolvimento de vacinas e, portanto, são amplamente utilizados em formulações atuais. Isso se deve a alguns fatores como: ter seu genoma quase inteiramente codificado, tornando-o previsível; ter baixa patogenicidade em humanos, induzindo melhores respostas imunes sem comprometimento do hospedeiro (TATSIS e ERTL, 2004). Os ensaios que utilizaram como base o vetor de Adenovírus estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Vacinas com adenovírus.

Identificação do estudo	Composto	Número de participantes	Fase	Ano	Autor
ACTG A5197 (NCT00080106)	Merck Ad5 HIV-1 gag	114	2	2004	SCHOOLEY et al.
STEP STUDY (NCT00095576)	Merck Ad5 HIV-1 gag/nef/pol	3000	2	2004	BUCHBINDE R et al. e FITZGERALD et al.
IAVI A002 (NCT00888446)	rAAV2 + tgAAC09	91	2	2005	VARDAS et al.
HVTN 503 (NCT00413725)	Merck Ad5 HIV-1 gag/nef/pol	801	2	2007	GRAY et al.
HVTN 505 (NCT00865566)	VRC-HIVADV01 4-00-VP	2.496	2	2009	HAMMER et al.

Fonte: Autoria própria (2022).

3.2.1 ACTG A5197

Estudo de fase 2, duplo cego realizado com indivíduos infectados em terapia antirretroviral por no mínimo 2 anos antes do início do estudo. Os participantes tinham idade entre 18 a 55 anos, apresentando contagem de linfócitos $T_{CD4} > 500$ células/mm³ e RNA viral no plasma de < 50 cópias/ml. Posteriormente, mediante alteração de protocolo, foram incluídos outros 40 participantes com contagens de células $T_{CD4} < 200$ células/mm³ (SCHOOLEY et al., 2010).

Ao todo, 114 participantes foram randomizados em esquema 2:1, onde um grupo recebeu a vacina com vetor baseado em adenovírus Merck Ad5, capaz de expressar gene Gag e outro grupo placebo. Foram aplicadas no total 3 doses nas semanas 0, 4 e 26, e também feita a interrupção analítica do tratamento de 16 semanas após 3 meses da última aplicação (SCHOOLEY et al., 2010).

O estudo foi considerado seguro e bem tolerado, apresentando uma melhora na contagem de linfócitos T_{CD4} , bem como na de linfócitos T_{CD8} de forma branda entre a semana

8 e 36, apesar disso, na última análise, não foi constatada melhora na contagem tanto de células T_{CD4} quanto de T_{CD8} . Houve uma discreta diminuição no rebote viral após a interrupção do tratamento quando comparado ao grupo placebo. Mesmo com o aumento nas contagens de células T, não houve evidências suficientes para estabelecer essa diminuição à vacina (SCHOOLEY et al., 2010).

3.2.2 STEP STUDY

Estudo de fase 2, multicêntrico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo foi realizado nas Américas utilizando a vacina MRKAd5 HIV-1 gag/nef/pol. Esta vacina é composta de uma mistura igual de 3 vetores Ad5, com replicação defeituosa capazes de expressar os genes virais. Participaram da pesquisa 3.000 indivíduos soronegativos, com 18 a 45 anos de idade que se encontravam em alto risco de exposição (BUCHBINDER et al., 2008).

Neste estudo foram aplicadas ao todo 3 doses, sendo nas semanas 0, 4 e 26 com a finalidade de analisar a segurança, tolerabilidade e uma eficácia prévia de duas maneiras. A primeira naqueles que apresentavam títulos de anticorpos anti-Ad5 abaixo de 200 e posteriormente, em indivíduos com titulação maior de 200 (BUCHBINDER et al., 2008).

A imunização iniciou no ano de 2007, e apesar de se apresentar segura de acordo com os eventos adversos relatados, no final do mesmo ano o estudo foi retirado da “cegueira”. Isso ocorreu porque as taxas de infecção foram de 3,6% ao ano nos homens, sem apresentar distinção entre os grupos e a taxa de ajuste da carga viral se apresentar maior no grupo vacina (BUCHBINDER et al., 2008).

De acordo com o estudo realizado com os 87 pacientes infectados que foram acompanhados até 2009, a vacina não demonstrou melhora na contagem de células, no tempo de início da TARV e até mesmo no ponto de ajuste de carga viral, exceto em alguns pacientes que continham tipos de complexo de histocompatibilidade associados a um melhor controle viral (FITZGERALD et al., 2011).

3.2.3 IAVI A002

Ensaio de fase 2, duplo cego, randomizado e controlado por placebo com 91 indivíduos saudáveis não infectados, com 18 a 50 anos de idade, sem comportamento de risco

de infecção pelo HIV em centros de pesquisa da Uganda, África do Sul e Zâmbia. Foram formados 7 grupos diferentes de acordo com as doses utilizadas, podendo ser baixa, média ou alta, e pelo tempo de aplicação das doses, onde a primeira foi no mês 0 e outra podendo ser no mês 6, ou no mês 12. No estudo, 69 participantes receberam a vacina e 22 o placebo para avaliar a segurança e capacidade imunogênica (VARDAS et al., 2010).

A vacina continha um vetor rAAV2 (vírus adeno-associado recombinante tipo 2), contendo o componente tgAAC09 (fita simples de cDNA de HIV-1 subtipo C capaz de expressar o gene Gag e protease), (VARDAS et al., 2010).

Para mais, a vacina foi considerada tolerada até nas doses mais altas, tendo relatado 5 eventos adversos sérios, seguidos de outros médios com a maioria leves. Havia a expectativa de uma imunidade celular prolongada e produção de anticorpos, com base em ensaio passado realizado com a mesma vacina em macacos, porém, em humanos não houve resposta semelhante. Foi constatado também, que a memória gerada pela vacina decaiu num intervalo de 6 meses. Apenas 25% dos participantes produziram respostas de células T específicas, sendo a ampla maioria nos grupos de alta dose. Ademais, o reforço no sexto mês gerou um aumento da resposta, o que não aconteceu nos grupos com reforço no décimo segundo mês (VARDAS et al., 2010).

3.2.4 HVTN 503

Ensaio de fase 2, duplo cego, randomizado e controlado por placebo em 801 indivíduos saudáveis, de 18 a 35 anos de idade e sexualmente ativos em centros da África do Sul foi realizado para determinar a segurança, tolerabilidade e eficácia inicial. Além disso, foi avaliado o ponto de ajuste de carga viral naqueles que se tornaram HIV-1 positivos durante o estudo (GRAY et al., 2011).

A divisão dos grupos foi feita de modo 1:1, sendo 400 participantes do grupo vacina e 401 do grupo placebo. O composto utilizado foi a MRKAd5 HIV-1, baseada em adenovírus contendo sequências do gene Gag, Pol e da proteína Nef dos subtipos B e C aplicadas nos meses 0, 1 e 6 (GRAY et al., 2011).

A vacina não demonstrou problemas quanto à segurança e tolerabilidade. Após a segunda imunização, foram relatadas respostas celulares para peptídeos do subtipo B e C. Na análise de eficácia prévia, a taxa de incidência de infecção foi semelhante em ambos os grupos. Em relação aos infectados, foi constatado um menor decaimento na contagem de

TCD4, porém, os níveis de ajuste da carga viral não foram alterados significativamente. Sendo assim, a vacina não apresentou eficácia (GRAY et al., 2011).

3.2.5 HVTN 505

Estudo de fase 2, duplo cego, randomizado e controlado por placebo que contou com 2.496 pessoas em vários centros nos Estados Unidos. Os indivíduos eram homens e mulheres transgêneros, de 18 a 50 anos, circuncisados e não infectados, com histórico sexual de sexo anal, com 2 ou mais parceiros diferentes, fossem eles homens ou mulheres transgêneros, por pelo menos 6 meses antes do estudo (HAMMER et al., 2013).

Com o objetivo de analisar a capacidade de proteção e segurança, a vacina de DNA com seis plasmídeos capazes de expressarem individualmente os genes Gag, Pol e Env e a proteína Nef, dos subtipos A, B e C, foi aplicada nas semanas 0, 4 e 8. Posteriormente, a vacina baseada em Adenovírus composta de quatro vetores, expressando proteínas de fusão do subtipo B e genes Gag, Pol e Env dos subtipos A, B e C foi administrada na semana 24 (HAMMER et al., 2013).

Ademais, o número de eventos adversos foi maior no grupo da vacina, em sua maioria leves e moderados, sendo considerada segura. As respostas de células T se fizeram presentes em mais da metade dos participantes, a resposta humoral de IgG para gp41 dos subtipos A, B e C ocorreu em 100% dos indivíduos e em 48% deles para gp120 (HAMMER et al., 2013).

Do início da imunização até a avaliação no 24º mês, 72 pessoas foram infectadas pelo HIV-1, sendo elas 41 do grupo da vacina e 31 do grupo placebo, demonstrando não ser eficaz contra a infecção (HAMMER et al., 2013).

3.3 VACINAS COM LIPOPEPTÍDEOS

Uma alternativa testada também, foram as vacinas utilizando lipopeptídeos como vetores, carregando consigo sequências de genes para a codificação das proteínas virais. Em 2005, foi desenvolvido um estudo utilizando a LIPO-5, contendo cinco sequências, entre os genes Gag e Pol, além da Nef do HIV-1, além de múltiplos epítomos capazes de ativar células T_{CD4} e T_{CD8} (SALMON-CÉRON et al., 2010). Os ensaios com vacinas de lipopeptídeos estão listados na Tabela 3.

Tabela 3 - Vacinas com lipopeptídeos.

Identificação do estudo	Composto	Número de participantes	Fase	Ano	Autor
ANRS VAC18 (NCT00121758)	LIPO-5	132	2	2004	SALMON-CÉRON et al.
ANRS 149 LIGHT (NCT01492985)	LIPO-5 + GTU-MultiHIVB	98	2	2013	LÉVY et al.

Fonte: Autoria própria (2022).

3.3.1 ANRS VAC18

Estudo de fase 2, duplo cego, randomizado, controlado por placebo que contou com 132 participantes não infectados, de 21 a 55 anos, com baixo risco de exposição ao vírus. Foram divididos em quatro grupos iguais, sendo um deles placebo. Neste estudo foram aplicadas, no total 4 doses, aos 0, 4, 12 e 24 meses. A diferença entre os grupos se deu pela concentração da vacina (50, 150 e 500 µg) (SALMON-CÉRON et al., 2010).

A taxa de eventos adversos pós vacinação foi relativamente alta, porém 98% deles foram considerados leves. A contagem de células T_{CD8} aumentou após a 6ª semana, e se mantiveram até a semana 14, e voltando a crescer após o novo reforço. Já para o linfócito T_{CD4} , constatou-se resposta celular em 46,9%, 54,6% e 44,1% dos participantes durante todo o período de acompanhamento nas doses 50, 150 e 500 µg, respectivamente, contra 6,3% dos participantes no grupo placebo. Sendo assim, a vacina se mostrou segura e efetiva quanto a indução de respostas celulares, sendo necessário um novo estudo para avaliar a eficácia (SALMON-CÉRON et al., 2010).

3.3.2 ANRS 149 LIGHT

Devido aos bons resultados observados com a vacina de lipoproteínas, este estudo utilizou como estratégia a aplicação de uma dose de reforço juntamente com a dose de uma outra vacina de DNA recombinante capaz de expressar Rev, Nef, Tat, Gag e gp160 do subtipo B do HIV-1. A GTU-MultiHIV B foi aplicada nas semanas 0, 4 e 12, seguida de reforço da vacina LIPO-5, nas semanas 20 e 24. O estudo de fase 2, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, foi realizado com 98 pacientes infectados pelo HIV que estavam em

terapia antirretroviral em centros da França mediante interrupção analítica do tratamento nas semanas 36 a 48 (LÉVY et al., 2021).

A grande constatação do estudo, foi o aumento da relação de células T, produzindo mais de duas citocinas, sendo as mais relatadas, interferon- γ , interleucina-2, e fator de necrose tumoral- α . A melhora da memória dos linfócitos T_{CD8}, também foi levemente melhorada, o que não ocorreu para células T_{CD4}. A carga viral não apresentou diferença significativa entre os grupos vacinados e o placebo. Sendo que em determinado momento, contagens abaixo de 10.000 cópias/ml foram relatadas em 50% dos indivíduos do grupo placebo e em 44% no grupo da vacina. Portanto, mesmo com o aumento na contagem de células, não houve uma diminuição da carga viral dos indivíduos (LÉVY et al., 2021).

3.4 VACINAS DE ANTÍGENOS

Diante do que foi exposto, vacinas de antígenos utilizam proteínas ou peptídeos virais para gerar respostas celulares e humorais, capazes de abranger diversos subtipos e respostas diretas ao alvo. Ademais, elas são de modo geral mais seguras e menos reatogênicas, além de, seu custo-benefício de produção (LARIJANI et al., 2019). Sendo assim, os ensaios a seguir foram analisados e se encontram listados na Tabela 4.

Tabela 4 - Vacinas com antígenos virais.

Identificação do estudo	Composto	Número de participantes	Fase	Ano	Autor
Vacc-4x	Vacc-4x p24-like	40	2	2004 e 2011	KRAN et al. e LIND et al.
Vacc-4x (NCT00659789) e (NCT01712256)	Vacc-4x p24-like	135	2	2007 e 2012	POLLARD et al. e ROCKSTROH et al.
ISST-002 (NCT00751595)	HIV-1 tat	168	2	2008	ENSOLI et al.
NCT00972725 e NCT01218113	F4/AS01B	190	2	2009 e 2010	LEROUX-RO ELS et al. e DINGES et al.

Fonte: Autoria própria (2022).

3.4.2 Vacc-4x

A Vacc-4x é uma vacina composta de quatro peptídeos modificados, baseados em domínios da proteína p-24. O primeiro estudo de fase 2, aberto e randomizado com a vacina, aconteceu no início dos anos 2000, com 40 indivíduos infectados, maiores de 18 anos de idade e de saúde estável em terapia antirretroviral. Além da Vacc-4x, foi aplicado antes da injeção de cada dose, um adjuvante contendo colônias de granulócitos e macrófagos a fim de melhorar a maturação e proliferação dendrítica. Um grupo recebeu uma baixa dose e outro de alta dose, as quais foram aplicadas 10 vezes num intervalo de 26 semanas (KRAN et al., 2004).

O imunógeno foi dado como seguro, pois relatou poucos eventos adversos, sendo eles brandos e transitórios. Respostas proliferativas celulares foram identificadas na semana 26, em 25 pacientes, sendo estas maiores que no grupo placebo. Já quanto a resposta de anticorpos, se mostrou não significativa (KRAN et al., 2004).

Sete anos mais tarde, os participantes que testaram positivo para o peptídeo na semana 38, do estudo anterior por meio de teste cutâneo de hipersensibilidade tardia (DTH), foram incluídos (LIND et al., 2012). Deste modo, nos 22 pacientes selecionados, pode-se observar

respostas de células T, mesmo após todo esse período, indicando a presença de memória celular. Há outras hipóteses que poderiam explicar tal fato do que apenas atribuir isto a uma resposta direta da vacinação, principalmente por não haver um grupo controle (LIND et al., 2012).

3.4.3 Vacc-4x (2007)

Estudo de fase 2 duplo cego, randomizado e controlado por placebo realizado em centros da Europa, contou com 135 participantes infectados com HIV, com 18 a 55 anos de idade em uso de terapia antirretroviral. Foram divididos aleatoriamente de modo 2:1 para receberem a vacina Vacc-4x composta de quatro peptídeos modificados baseados na proteína viral p24. Ao todo, foram aplicadas seis doses, sendo as quatro primeiras semanalmente, seguidas de reforços nas semanas 16 e 18. Em seguida, na semana 28, foi interrompida a terapia antirretroviral para verificar se haveria aumento na contagem de células T e qual seria o tempo necessário para a retomada do tratamento (POLLARD et al., 2014).

Houve um aumento nas respostas contra o antígeno tanto de células T_{CD4} quanto para T_{CD8} quando comparado ao placebo, porém, a mesma não foi considerada significativa. Já para a carga viral, foi visualizado uma diminuição expressiva para o grupo da vacina nas semanas 48 e 52. Ademais, a vacina foi considerada segura e bem tolerada, sem muitos eventos adversos graves e prolongados (POLLARD et al., 2014).

Dois anos após o término do estudo anterior, foi realizado um reforço com os participantes que receberam ao menos um dose de Vacc-4x com uma resposta positiva, que apresentaram contagem de T_{CD4} maior que $400 \times 10^6/L$ e carga viral menor que 300.000 cópias/ml. Posto isto, 33 indivíduos foram selecionados para receberem duas doses de reforço nas semanas 0 e 2 e foram acompanhados até a semana 36 com interrupção da terapia antirretroviral na semana 12 (ROCKSTROH et al., 2019).

A resposta de proliferação de células T não foi muito diferente da observada no estudo passado, porém, um teste de DTH foi realizado e houveram respostas positivas significantes, o que indica uma memória imunológica ao antígeno. Quanto à carga viral, os níveis permaneceram significativamente menores antes da interrupção da terapia quando comparado com o anterior. Já após a interrupção, não houve grande diferença, sendo mantido níveis semelhantes em ambos os estudos (ROCKSTROH et al., 2019).

Sendo assim, todos os estudos realizados com a Vacc-4x relataram uma melhora na resposta celular de um nível não muito expressivo, porém, o principal achado foi referente a memória celular contra o antígeno após alguns anos desde a primeira infecção, o que quase não havia sido relatado desde o estudo (ROCKSTROH et al., 2019).

3.4.1 ISS T-002

Conduzido em 11 centros da Itália, um estudo de fase 2, aberto, randomizado 168 indivíduos infectados com HIV-1, sob terapia antirretroviral, com anticorpos anti-Tat negativo, viremia plasmática de <50 cópias/ml e contagem de TCD4 >200 células/ml. Os grupos divididos receberam três ou cinco doses da vacina de Tat, no intervalo de tempo com dosagens de 7,5 µg ou 30 µg, totalizando quatro grupos para avaliar a segurança e imunogenicidade do composto (ENSOLI et al., 2015).

A vacina foi capaz de induzir anticorpos anti-Tat, em 79% dos participantes, onde o grupo mais frequente foi o de 30 µg, em três doses. Estes, também, apresentaram imunização mais persistentes ao decorrer do tempo, bem como maior variedade de isótopos, aumentando ainda a resposta inflamatória mediada por citocinas, e consequente aumento da proliferação de células T. Durante os 3 anos de acompanhamento, foi constatado aumento geral das células T, com destaque às células NK, tendo sido mais eficiente para restauração da resposta que a terapia antirretroviral (ENSOLI et al., 2015).

No mais, a vacina foi considerada segura frente aos eventos adversos relatados, e também, imunogênica de certo modo, sendo necessário novos estudos para confirmar eficácia (ENSOLI et al., 2015).

3.4.4 NCT00972725 e NCT01218113

A vacina produzida pela GlaxoSmithKline (GKS), composta de uma proteína de fusão (F4), contendo 4 antígenos virais do HIV-1 subtipo B, sendo eles a p17, p24, transcriptase reversa e da proteína Nef, juntamente com um sistema adjuvante AS01B, comumente utilizado em algumas vacinas para potencializar a resposta imune (LEROUX-ROELS et al., 2014).

De acordo com um estudo anterior, de fase I utilizando o composto, foi demonstrado um aumento de resposta para células T_{CD4} de longa duração, porém, sem induzir respostas para T_{CD8} (HARRER et al., 2014).

A partir de então, em 2009, foi lançado um estudo de fase 2, paralelo ao estudo de fase I na Bélgica, de modo aberto e randomizado com indivíduos saudáveis, de 18 a 40 anos de idade. Neste estudo, 28 participantes foram incluídos para receberem uma dose de reforço da vacina F4/AS01B, e dois dias após a aplicação, foi dado uma dose de cloroquina e no grupo controle, apenas o reforço com a vacina (LEROUX-ROELS et al., 2014).

O objetivo era avaliar se a cloroquina iria induzir uma melhor resposta de células T_{CD8} , pois, foi observada essa relação de aumento e melhora da apresentação de antígenos, num estudo utilizando antígenos virais solúveis do vírus da hepatite B e C e do HIV, junto ao reforço de cloroquina (ACCAPEZZATO et al., 2005).

Os resultados não se mostraram favoráveis ou significativos para indução de respostas de células T_{CD8} . Algumas das hipóteses para explicar a falha do estudo seria pela falta de resposta frente à própria vacina e à apresentação de antígenos, e não pela função da cloroquina em si (LEROUX-ROELS et al., 2014).

No ano seguinte, em 2010, outra seleção, agora com indivíduos com infecção primária de HIV-1, e que não faziam uso de terapia antirretroviral, foram testados num ensaio de fase 2, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo e cego para os observadores. Ao todo, 190 participantes, de 18 a 55 anos de idade, com contagem de $CD4 > 500$ células/ mm^3 e carga viral < 80.000 cópias/ml foram incluídas (DINGES et al., 2016).

Eles foram divididos em três grupos, o primeiro recebeu 3 doses da vacina F4/AS01B, nas semanas 0, 4 e 28; o segundo, duas doses da vacina nas semanas 0 e 4, seguido de uma dose placebo na semana 28; e o último grupo recebeu três doses de placebo. O objetivo era avaliar a segurança, carga viral, contagem de células e a indução de respostas humorais (DINGES et al., 2016).

Dos participantes selecionados, 178 completaram todo o esquema vacinal que demonstrou uma segurança e reatogenicidade aceitável, porém, sem nenhuma resposta significativa quanto aos outros fatores em comparação com os três grupos (DINGES et al., 2016).

3.5 VACINAS EM ANDAMENTO

Atualmente, dois estudos relatados no Clinical Trials estão em andamento. Sendo um deles em fase 3, que teve início em 2019, e que está previsto para o fim de 2023, como também, está sendo realizado por diversos centros nas Américas e Europa. Já o outro, em fase 2, teve início em 2020, e está previsto para 2023, sendo esse realizado em centros da África. As vacinas ainda em andamento estão listadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Vacinas em andamento.

Identificação do estudo	Composto	Número de participantes	Fase	Ano	Autor
HVTN 706 (NCT03964415)	Ad26.Mos4.HIV + Mosaico gp120 bivalente e vacina para subtipo C	3900	3	2019	-
PrepVacc (NCT04066881)	DNA/AIDS VAX B/E + DNA/CN54 gp140 + MVA/CN54 gp140 + TAF/FTC	1668	2	2020	-

Fonte: Autoria própria (2022).

3.5.1 HVTN 706

É um estudo em andamento de fase 3, duplo cego, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo com 3900 participantes, de 18 a 60 anos de idade, selecionados sendo eles homens ou indivíduos transgênero, que se relacionem sexualmente com homens cis ou transgêneros, que sejam saudáveis e não infectados com HIV (CLINICALTRAILS, 2022b).

Os participantes foram divididos em um grupo de vacina, recebendo o composto tetravalente Ad26.Mos4.HIV, nos meses 0 e 3, e uma adição da vacina para subtipo C, e mosaico gp140 bivalente para subtipo C, juntamente com o fosfato de alumínio nos meses 6 e

12. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia da vacina, de acordo com o número de indivíduos infectados, além da segurança e reatogenicidade (CLINICALTRAILS, 2022b).

3.5.2 PrepVacc

Estudo em andamento de fase 2, duplo cego, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia prévia, segurança e imunogenicidade das vacinas DNA/AIDS VAX B/E e DNA/CN54 gp140 + MVA/CN54 gp140 junto com uso de um fármaco testado de profilaxia pré exposição (Prep) (CLINICALTRAILS, 2022a).

Por demais, conta com 1668 participantes não infectados, de 18 a 40 anos de idade, divididos em grupos de A a G, de proporção idêntica, se diferenciando pela mescla das vacinas e as semanas de aplicação, podendo variar entre a semana 0 até a semana 26, além do grupo placebo (CLINICALTRAILS, 2022a).

4 CONCLUSÃO

Dentre os objetivos propostos para este estudo, estavam o levantamento de informações sobre os ensaios realizados, estando eles ainda em desenvolvimento. Foi visto que, diversos métodos foram utilizados, como as vacinas de peptídeos e proteínas virais, lipopeptídeos e vetores. Além disso, também pode-se dividir os estudos de acordo com os objetivos, tendo aqueles realizados em pessoas não infectadas na busca de uma proteção e imunidade contra o vírus, e ademais, àqueles realizados em pessoas infectadas na busca de uma melhor resposta no controle e supressão viral, seja na associação com os antirretrovirais ou na tentativa de substituí-los.

De modo geral, todos os ensaios foram considerados seguros e tolerados no que se diz à capacidade das vacinas gerarem eventos adversos. Quanto a resposta celular, nos estudos realizados com indivíduos infectados e em terapia antirretroviral, as vacinas geraram um aumento na proliferação celular tanto de T_{CD4} quanto de T_{CD8} , sendo em alguns mais significativas. Porém, após interrupção do tratamento, o controle de carga viral não apresentou melhoras significativas, divergindo apenas no tempo de decaimento de células, sendo ineficaz como um substituto da TARV. Contudo, levando a um aumento durante seu uso. Já nos estudos em indivíduos não infectados, as respostas foram mais variadas, tendo um único estudo a declarar uma eficácia de 31,2%, com aumento das respostas celulares e humorais que duraram cerca de 3 anos e meio, e outros que foram encerrados precocemente por não serem eficazes em garantir proteção. Outro ponto observado foi a presença de memória imunológica tardia relatada em 3 estudos.

No que se refere à resposta humoral, ela se mostrou muito variada em cada ensaio, dificultando estabelecer uma relação do impacto que a resposta humoral possui contra o vírus do HIV nos estudos.

Com base no que foi levantado, pôde ser visto que até aqui, foi possível através de algumas vacinas gerar um estímulo de resposta imunológica celular e humoral contra o HIV, porém, elas não foram duradouras e/ou atingiram um nível de eficácia viável para uma vacinação na população. Existem expectativas de eficácia para o estudo de fase 3 em desenvolvimento, previsto para o próximo ano e também para o de fase 2, que utiliza em seu protocolo a aplicação da vacina juntamente ao fármaco de pré-exposição, portanto, a depender dos resultados obtidos, novas perspectivas podem ser exploradas, principalmente pelos

estudos anteriores realizados com vacinas associadas a fármacos, terem sido seguros e terem aumentado a imunidade enquanto em conjunto, no caso de pacientes infectados.

REFERÊNCIAS

ACCAPEZZATO, D. et al. Chloroquine enhances human CD8+ T cell responses against soluble antigens in vivo. **The journal of experimental medicine**, v. 202, n. 6, p. 817–828, 2005.

A Combination Efficacy Study in Africa of Two DNA-MVA-Env Protein or DNA-Env Protein HIV-1 Vaccine Regimens With PrEP. **Clinicaltrials.gov**, 2022a. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04066881>>. Acesso em: 10 out. 2022.

A Study of Heterologous Vaccine Regimen of Adenovirus Serotype 26 Mosaic4 Human Immunodeficiency Virus(Ad26.Mos4.HIV), Adjuvanted Clade C gp140 and Mosaic gp140 to Prevent HIV-1 Infection Among Cis-gender Men and Transgender Individuals Who Have Sex With Cis-gender Men and/or Transgender Individuals. **Clinicaltrials.gov**, 2022b. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964415>>. Acesso em: 10 out. 2022.

AUTRAN, B. et al. Greater viral rebound and reduced time to resume antiretroviral therapy after therapeutic immunization with the ALVAC-HIV vaccine (vCP1452). **AIDS (London, England)**, v. 22, n. 11, p. 1313–1322, 2008.

BARRÉ-SINOUSSE, F.; ROSS, A. L.; DELFRAISSY, J.-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. **Nature reviews. Microbiology**, v. 11, n. 12, p. 877–883, 2013.

BELSHE, R. B. et al. Safety and immunogenicity of a canarypox-vectored human immunodeficiency virus Type 1 vaccine with or without gp120: a phase 2 study in higher- and lower-risk volunteers. **The journal of infectious diseases**, v. 183, n. 9, p. 1343–1352, 2001.

BUCHBINDER, S. P. et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. **Lancet**, v. 372, n. 9653, p. 1881–1893, 2008.

DINGES, W. et al. The F4/AS01B HIV-1 vaccine candidate is safe and immunogenic, but does not show viral efficacy in antiretroviral therapy-naive, HIV-1-infected adults: A randomized controlled trial. **Medicine**, v. 95, n. 6, p. e2673, 2016.

ENSOLI, F. et al. HIV-1 Tat immunization restores immune homeostasis and attacks the HAART-resistant blood HIV DNA: results of a randomized phase II exploratory clinical trial. **Retrovirology**, v. 12, n. 1, p. 33, 2015.

FARIA, N. R. et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. **Science (New York, N.Y.)**, v. 346, n. 6205, p. 56–61, 2014.

FITZGERALD, D. W. et al. An Ad5-vectored HIV-1 vaccine elicits cell-mediated immunity but does not affect disease progression in HIV-1-infected male subjects: results from a randomized placebo-controlled trial (the Step study). **The journal of infectious diseases**, v. 203, n. 6, p. 765–772, 2011.

GOUJARD, C. et al. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection: impact of a therapeutic vaccination strategy combined with interleukin (IL)-2

compared with IL-2 alone in the ANRS 095 Randomized Study. **AIDS research and human retroviruses**, v. 23, n. 9, p. 1105–1113, 2007.

GRAY, G. E. et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. **The Lancet infectious diseases**, v. 11, n. 7, p. 507–515, 2011.

GRAY, G. E. et al. Vaccine efficacy of ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120-MF59 in adults. **The New England journal of medicine**, v. 384, n. 12, p. 1089–1100, 2021.

GREENE, W. C. A history of AIDS: looking back to see ahead. **European journal of immunology**, v. 37 Suppl 1, n. S1, p. S94-102, 2007.

HAMMER, S. M. et al. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 22, p. 2083–2092, 2013.

HARRER, T. et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted protein therapeutic HIV-1 vaccine in subjects with HIV-1 infection: a randomised placebo-controlled study. **Vaccine**, v. 32, n. 22, p. 2657–2665, 2014.

KRAN, A.-M. B. et al. HLA- and dose-dependent immunogenicity of a peptide-based HIV-1 immunotherapy candidate (Vacc-4x). **AIDS (London, England)**, v. 18, n. 14, p. 1875–1883, 2004.

LARIJANI, M. S.; RAMEZANI, A.; SADAT, S. M. Updated studies on the development of HIV therapeutic vaccine. **Current HIV research**, v. 17, n. 2, p. 75–84, 2019.

LEROUX-ROELS, G. et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of an investigational adjuvanted polyprotein HIV-1 vaccine in healthy adults and effect of administration of chloroquine. **Clinical and vaccine immunology: CVI**, v. 21, n. 3, p. 302–311, 2014.

LÉVY, Y. et al. A randomized placebo-controlled efficacy study of a prime boost therapeutic vaccination strategy in HIV-1-infected individuals: VRI02 ANRS 149 LIGHT phase II trial. **Journal of virology**, v. 95, n. 9, 2021.

LIND, A. et al. Intradermal vaccination of HIV-infected patients with short HIV Gag p24-like peptides induces CD4 + and CD8 + T cell responses lasting more than seven years. **Scandinavian journal of infectious diseases**, v. 44, n. 8, p. 566–572, 2012.

PHANUPHAK, N.; GULICK, R. M. HIV treatment and prevention 2019: Current standards of care. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 15, n. 1, p. 4–12, 2020.

PITISUTTITHUM, P. et al. Late boosting of the RV144 regimen with AIDSVAX B/E and ALVAC-HIV in HIV-uninfected Thai volunteers: a double-blind, randomised controlled trial. **The lancet. HIV**, v. 7, n. 4, p. e238–e248, 2020.

POLLARD, R. B. et al. Safety and efficacy of the peptide-based therapeutic vaccine for HIV-1, Vacc-4x: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet infectious diseases**, v. 14, n. 4, p. 291–300, 2014.

RERKS-NGARM, S. et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. **The New England journal of medicine**, v. 361, n. 23, p. 2209–2220, 2009.

RERKS-NGARM, S. et al. Randomized, double-blind evaluation of late boost strategies for HIV-uninfected vaccine recipients in the RV144 HIV vaccine efficacy trial. **The journal of infectious diseases**, v. 215, n. 8, p. 1255–1263, 2017.

ROCKSTROH, J. K. et al. Re-boost immunizations with the peptide-based therapeutic HIV vaccine, Vacc-4x, restores geometric mean viral load set-point during treatment interruption. **PLoS one**, v. 14, n. 1, p. e0210965, 2019.

SALMON-CÉRON, D. et al. Immunogenicity and safety of an HIV-1 lipopeptide vaccine in healthy adults: a phase 2 placebo-controlled ANRS trial. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 14, p. 2211–2223, 2010.

SIMON, V.; HO, D. D.; ABDOOL KARIM, Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. **Lancet**, v. 368, n. 9534, p. 489–504, 2006.

SCHOOLEY, R. T. et al. AIDS clinical trials group 5197: a placebo-controlled trial of immunization of HIV-1-infected persons with a replication-deficient adenovirus type 5 vaccine expressing the HIV-1 core protein. **The journal of infectious diseases**, v. 202, n. 5, p. 705–716, 2010.

SHUKLA, V. V.; SHAH, R. C. Vaccinations in primary care. **Indian journal of pediatrics**, v. 85, n. 12, p. 1118–1127, 2018.

SIMON, V.; HO, D. D.; ABDOOL KARIM, Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. **Lancet**, v. 368, n. 9534, p. 489–504, 2006.

TATSIS, N.; ERTL, H. C. J. Adenoviruses as vaccine vectors. **Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy**, v. 10, n. 4, p. 616–629, 2004.

TAYLOR, J. et al. Biological and immunogenic properties of a canarypox-rabies recombinant, ALVAC-RG (vCP65) in non-avian species. **Vaccine**, v. 13, n. 6, p. 539–549, 1995.

VARDAS, E. et al. A phase 2 study to evaluate the safety and immunogenicity of a recombinant HIV type 1 vaccine based on adeno-associated virus. **AIDS research and human retroviruses**, v. 26, n. 8, p. 933–942, 2010.

ZYL, G. V.; BALE, M. J.; KEARNEY, M. F. HIV evolution and diversity in ART-treated patients. **Retrovirology**, v. 15, n. 1, p. 14, 2018.