

**DÉBORA CRISTINA GINESTE**

**VACINA PARA O HIV?**

Monografia apresentada ao  
Departamento de Patologia Básica  
da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Ida Cristina Gubert

Co-orientador: Yasuyoshi Hayashi

**CURITIBA**

**2002**

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	4
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	6
<b>OBJETIVOS</b> .....	6
<b>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b> .....	6
<b>VÍRUS</b> .....	7
TIPOS VIRAIS .....	8
MECANISMOS E PATOGENIA DA INFECÇÃO .....	11
<b>EPIDEMIOLOGIA</b> .....	13
DADOS RECENTES (FONTE: UNAIDS – DEZEMBRO DE 2001. WWW.UNAIDS.ORG) .....	14
<i>Brasil e a AIDS</i> .....	15
<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	17
<b>TERAPIAS UTILIZADAS NA INFECÇÃO POR HIV</b> .....	19
<b>MEDIDAS PREVENTIVAS</b> .....	21
<b>VACINAS</b> .....	23
FASES DO DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA .....	24
<i>Quanto ao HIV:</i> .....	25
TESTES DE EFICÁCIA E LICENCIAMENTOS .....	26
GRUPOS COM ATITUDE DE RISCO .....	27
<i>Outros enfoques para testes de uma vacina eficaz</i> .....	29
TIPOS DE CANDIDATOS À VACINA PARA O HIV .....	30
PROPOSTAS ATUAIS.....	31
QUESTIONAMENTOS E IDÉIAS SOBRE A PRODUÇÃO DE VACINAS HIV.....	34
<i>Características ideais para uma vacina HIV, segundo BERKLEY (1998)</i> .....	36
DIFERENTES PONTOS DE VISTA .....	37
<i>Mudança de comportamento após a imunização</i> .....	38
<i>Expectativas realistas</i> .....	38
<b>DISCUSSÃO</b> .....	39
<b>CONCLUSÃO</b> .....	42
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	44

## INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) foi originalmente reconhecida na metade do ano de 1981, quando começaram a ser notificadas associações incomuns de *Pneumocystis carinii*, um dos agentes extracelulares causadores da pneumonia, e sarcoma de Kaposi, observado em pessoas jovens, mais precisamente em homossexuais saudáveis do sexo masculino nas cidades de Nova York, Los Angeles e São Francisco (MANDELL *et al.*, 1995). As descrições subseqüentes de casos entre pessoas com hemofilia, submetidas à transfusão e heterossexuais usuários de drogas injetáveis e seus parceiros sexuais, sugeriram que um agente transmissível era o causador primário das deficiências no sistema imunológico, características da AIDS (MANDELL *et al.*, 1995).

Estudos retrospectivos de tecido e soro indicaram que o vírus esteve presente na África, em meados da década de 60 e que a doença associada ao HIV ocorreu na Inglaterra em 1959 e nos Estados Unidos em 1968 (MANDELL *et al.*, 1995).

A identificação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) como o agente causador da AIDS ocorreu em 1983-1984, quando o cientista francês Luc Montagnier isolou o HIV, presente no sangue de vítimas da doença. Na mesma época o americano Robert Gallo também apresentou uma amostra do vírus, começando então uma disputa pelo crédito da descoberta (FRANÇA; SCHEINBERG, 2001). Desde então, estudos epidemiológicos têm identificado as principais populações de risco em contrair o vírus e as vias pelas quais o HIV pode ser transmitido (STITES *et al.*, 1997). Os meios de transmissão do vírus revelados após estes estudos iniciais são: contato sexual, drogas injetáveis, hemotransfusão além das vias transplacentária, transmamária e perinatal. O contato sexual é o principal meio de transmissão do vírus HIV e a infecção através de um único contato sexual vai depender da exposição, do número de parceiros e da prevalência da infecção pelo HIV na população (MANDELL *et al.*, 1995).

Entre os usuários de drogas injetáveis, a transmissão do vírus se dá pela exposição ao sangue através do uso de agulhas contaminadas. O número e a frequência de parceiros que compartilham agulhas, a quantidade de injeções e a prevalência de infecção por HIV na área em que ocorre esta prática são fatores relacionados ao grupo dos usuários de drogas injetáveis e AIDS (MANDELL *et al.*, 1995). A transmissão do

HIV de uma mulher infectada para o seu filho pode ocorrer durante a gestação, parto ou no período pós-parto através da amamentação.

A infecção por HIV também ocorre através do sangue total, componentes celulares sanguíneos, plasma e fatores da coagulação. A probabilidade de uma pessoa tornar-se infectada depois de receber o sangue de um único doador HIV positivo é de aproximadamente 100%. Foram observados casos de transmissão por transplantes de fígado, coração, pâncreas e rim. Profissionais da saúde também estão expostos ao HIV e a transmissão geralmente ocorre do paciente para o profissional; o contrário depende de vários fatores como o tipo de procedimento, a técnica utilizada, habilidade e condições médicas do profissional (MANDELL *et al.*, 1995).

Inúmeros fatores podem influenciar a propagação do HIV: de longe o comportamento sexual é o determinante mais importante na transmissão do vírus. Observações no comportamento sexual das pessoas do Saara africano demonstraram uma heterogeneidade no número de parceiros, no sexo comercial e casual; os homens possuem um maior número de parceiras quando comparados com as mulheres e a alta posição sócio-econômica está muitas vezes associada com um maior número de parceiros (MANDELL *et al.*, 1995). O aumento na proporção de mulheres infectadas com o HIV em Ruanda, Quênia e Zaire está relacionado com um único contato sexual que tiveram com os seus maridos infectados.

Outro fator está relacionado com a demografia. Uma importante diferença está na estrutura etária entre os países industrializados e aqueles em desenvolvimento: países desenvolvidos possuem um maior número de idosos, os quais não pertencem a um grupo sexualmente ativo, quando comparado à maioria jovem que compõe a maior parte da pirâmide etária dos países em desenvolvimento. Assim sendo, países em desenvolvimento possuem uma grande incidência de infecções sexualmente transmissíveis em decorrência da atividade sexual da maioria jovem.

Fatores econômicos e políticos também contribuem com a propagação do vírus. O compromisso político na prevenção da AIDS é insuficiente em muitos países em desenvolvimento e os recursos financeiros necessários são 5-10 vezes superiores ao disponível no momento para o controle da epidemia.

## **JUSTIFICATIVA**

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é uma doença muito discutida atualmente. Essa discussão envolve muitas questões resultando, algumas vezes, no surgimento de mitos. Dentre eles, a produção de uma vacina contra o HIV.

## **OBJETIVOS**

⇒ Informar a comunidade do que tem sido feito, no meio científico, para uma possível vacina para o HIV.

⇒ Incentivar o questionamento das pessoas sobre a continuação dos métodos preventivos mesmo depois de ser encontrada uma eventual vacina para a AIDS, devido à existência de outras doenças sexualmente transmissíveis.

⇒ Avaliar o andamento das pesquisas referentes a uma possível vacina verdadeiramente eficaz contra o HIV.

⇒ Induzir o questionamento sobre os aspectos éticos, sociais e médicos da eventual vacina para o HIV.

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O estado da infecção denominado de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é o estágio avançado, quando a população de células infectadas não consegue mais controlar os microrganismos oportunistas ou certos danos no organismo que raramente causariam doenças em pessoas imunocompetentes. As manifestações clínicas podem variar de acordo com a idade, sexo, raça, localização geográfica, condições de tratamento e histórico comportamental (MANDELL *et al.*, 1995) e embora a infecção inicial possa ser assintomática, algumas pessoas infectadas apresentam uma infecção aguda (síndrome de soroconversão) entre 2 a 6 semanas depois da exposição ao vírus (ABBAS *et al.*, 1997). Esta síndrome é caracterizada por febre, mal-estar, faringite, cefaléia, linfadenopatia, com estes sintomas podendo persistir por algumas semanas e após tornar-se assintomática, a maioria dos pacientes entra numa fase clinicamente latente que pode durar vários anos (SCHECHTER; MARANGONI, 1994).

O complexo relacionado à AIDS (ARC) refere-se a um conjunto de sinais e sintomas sugestivos de imunodeficiência que persiste no indivíduo infectado por algum tempo (meses ou anos antes da progressão da doença), mas não colocam em risco imediato a vida da pessoa. Febres persistentes, diarreia, perda de peso, sudorese noturna, linfadenopatia generalizada e afecções inflamatórias na pele são os sintomas mais comuns (ABBAS *et al.*, 1997; SCHECHTER; MARANGONI, 1994).

Várias manifestações clínicas são encontradas nos pacientes com AIDS e as mais freqüentes são: elevação de temperatura, a qual pode estar relacionada ao próprio HIV, infecções por outros patógenos, neoplasias ou reações a drogas; anemia que é mais freqüente e grave nos estágios mais avançados da infecção; manifestações gastrintestinais, sendo possível o comprometimento desde a cavidade oral até o ânus e atingindo cerca de 90% dos indivíduos infectados em algum momento da progressão da doença. Manifestações neuropsiquiátricas com alterações histopatológicas no sistema nervoso, relatadas em até 90% dos casos de AIDS em estudo de autópsia, já que o HIV é um vírus neurotrópico (SCHECHTER; MARANGONI, 1994).

As manifestações dermatológicas podem ser virais (herpes simples), fúngicas (candidíase), bacterianas (furunculoses) dentre outras, além de manifestações respiratórias sendo que as infecções pulmonares são as causas mais comuns de mortalidade e morbidade nestes pacientes. Infecções com *P. carinii* estão presentes em 60% dos casos; manifestações renais, sendo a síndrome nefrótica com ou sem insuficiência renal a alteração mais freqüente observada em pacientes com nefropatia; manifestações reumatológicas, tendo as artrites como manifestações mais comuns.

Sarcoma de Kaposi é caracterizado por lesões cutâneas, nodulares, pigmentadas, indolores e de tamanhos variáveis, prevalecendo o aparecimento em membros, tronco, cavidade oral, extremidades (ponta do nariz, genitália) e é a neoplasia mais freqüente, atingindo cerca de 30% dos pacientes com AIDS.

## VÍRUS

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pertence ao grupo dos retrovírus, os quais possuem a enzima transcriptase reversa (STITES *et al.*, 1997). Esta enzima permite que o RNA viral seja convertido para uma forma de DNA de fita dupla (STITES *et al.*, 1997).

HIV foi anteriormente denominado de vírus T-linfotrópico humano tipo III (HTLV-III) pelos americanos (FRANÇA; SCHEINBERG, 2001), vírus associado à linfadenopatia (LAV) pelos franceses (FRANÇA; SCHEINBERG, 2001) e vírus relacionado à AIDS (ARV) (CRUSE; LEUTIS, 1999). Existe também uma grande similaridade entre o vírus da imunodeficiência símia (SIV) que infecta macacos e o HIV (STITES *et al.*, 1997).

O genoma do HIV contém genes estruturais denominados *env*, *gag* e *pol*: *env* (envelope) codifica as proteínas do envelope viral, *gag* (antígeno de grupo) codifica proteínas estruturais da matriz do vírus e *pol* (polimerase) que é responsável pela codificação da transcriptase reversa (PASSOS, 1995). SIV e HIV possuem pelo menos outros seis genes adicionais, uma característica que os torna únicos entre os retrovírus (STITES *et al.*, 1997).

O primeiro produto destes genes adicionais reconhecido foi uma proteína reguladora chamada *tat* – responsável por regular a replicação do HIV, através de um *feedback* positivo. O *rev* é um gene que codifica proteínas que regulam a expressão do mRNA viral (STITES *et al.*, 1997); *vif* é o gene da infectividade do vírus, cujo produto aumenta a infecção viral e deve promover a transmissão célula à célula; *nef* é um fator negativo da regulação, cujo produto bloqueia a replicação do vírus (CRUSE; LEUTIS, 1999) e a proteína NEF é particularmente importante na manutenção da alta proporção de replicação do HIV; *vpr* (gene da proteína viral R) desempenha um papel na regulação da expressão do gene viral e celular, na organização do vírus e na infecção dos macrófagos; *vpu* (gene da proteína U) influencia na liberação do HIV a partir da superfície celular e contribui para a degradação do CD4 no retículo endoplasmático (STITES *et al.*, 1997).

### **Tipos virais**

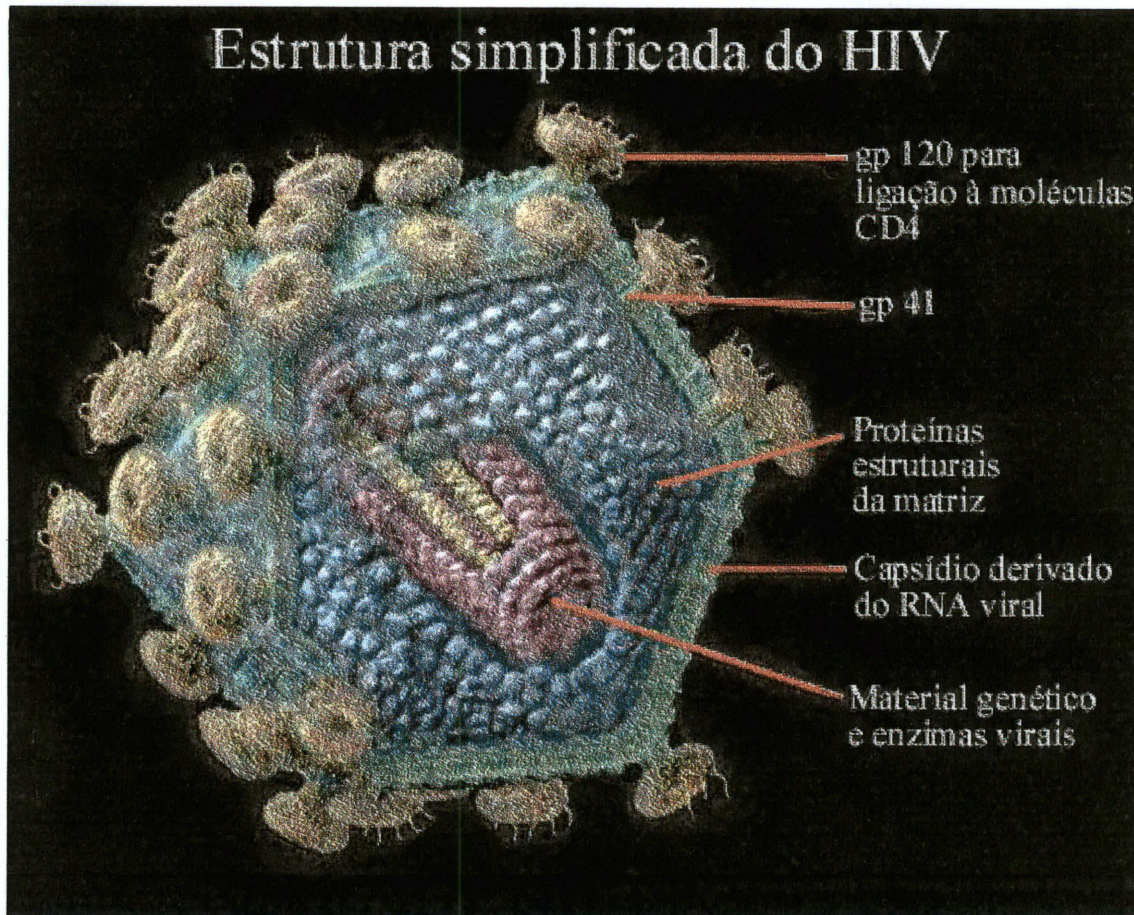
Dois principais tipos virais foram caracterizados em humanos (GROEN *et al.*, 1998):

⇒ HIV tipo 1 (HIV-1)

⇒ HIV tipo 2 (HIV-2)



FIGURA 01- ESTRUTURA SIMPLIFICADA DO HIV (EDITADA DE [www.rkm.com.au/biograph.html](http://www.rkm.com.au/biograph.html)).



O HIV-1 é mais prevalente na África Central, Estados Unidos e Austrália. É o mais comum, sendo o causador do aparecimento de doenças mais agressivas que as apresentadas pelo tipo 2 (MANDELL *et al.*, 1995). Seu genoma é composto por duas fitas idênticas de RNA associadas a polipeptídeos de matriz como o p17 e p24 e à enzima transcriptase reversa. Todos estes componentes estão cercados por um envelope de membrana fosfolipídica e as proteínas gp120 (gp representando glicoproteína e o número refere-se ao peso molecular de 120.000 Daltons) e gp 41, codificadas pelo vírus, estão presentes neste envelope, sendo gp120 a glicoproteína que se liga às moléculas CD4 e a gp41 é necessária para promover a fusão do vírus com a célula a ser infectada (CRUSE; LEUTIS, 1999).

O HIV-2 foi originalmente encontrado na África ocidental em 1986 (CRUSE; LEUTIS, 1999) e atualmente, além da África, está presente em algumas regiões da Europa (STITES *et al.*, 1997). HIV-2 tem um longo período de latência clínica, desde a infecção até o aparecimento de sintomas (STITES *et al.*, 1997) e parece ser menos patogênico (ROITT *et al.*, 1999); HIV-2 é transmitido principalmente através de



relações heterossexuais e é composto por polipeptídeos como p24, gp36 e gp140 (CRUSE; LEUTIS, 1999). A similaridade entre o HIV e SIV é a seguinte: HIV-1 e HIV-2 possuem cerca de 50% de nucleotídeos homólogos, enquanto HIV-1 e SIV compartilham aproximadamente 80% de homologia. O HIV-1 e HIV-2 têm basicamente a mesma organização molecular e biologia reprodutiva, mas há diferenças moleculares: o HIV-2 possui um gene chamado *vpx* que codifica uma proteína p14 de função desconhecida e não possui o gene *vpu* que está presente no genoma do HIV-1. Há diferenças distintas nos genes *env* entre os dois tipos de HIV resultando no fato de que os anticorpos de um tipo não reagirão com o outro, daí a importância, já que alguns exames diagnósticos para o vírus dependem de anticorpos que podem reconhecer apenas o HIV-1 e não o HIV-2 (SCHECHTER; MARANGONI, 1994).

O vírus da imunodeficiência humana apresenta uma variação genética bastante alta. A taxa de replicação e mutação do HIV-1 é maior, comparada a outros RNA-vírus. A persistência da alta replicação a longo prazo e a quantidade de HIV conferem ao vírus uma capacidade excepcional de escapar da ação do sistema imune e das drogas. Um dos muitos desafios que o vírus apresenta ao sistema imune é o seguinte: o vírus tenta se replicar antes da resposta imune ser efetivamente mobilizada. Esta competição entre o sistema imune e o vírus, nas primeiras fases da infecção, frequentemente determina a severidade da infecção e a sobrevivência das populações celulares.

Em média, 50% dos vírus são substituídos a cada 60 horas e o HIV-1 gera em média um erro por  $10^4$  nucleotídeos que representa o tamanho de seu genoma. Isto significa que cada provírus é uma nova cepa mutante e a consequência disso é que um indivíduo é infectado com uma quantidade de vírus aparentados, mas não idênticos. O HIV-1 tem sido classificado dentro de um número de subtipos de acordo com o seu genótipo, o qual é designado por letras (GROEN *et al.*, 1998) e a maioria dos isolados de HIV pertencem ao grupo M(main) (BROWN; McNEIL, 1998) que vai de A até J (GROEN *et al.*, 1998) com um pequeno número de representantes no grupo O (outlier) (BROWN; McNEIL, 1998).

O subtipo A é encontrado principalmente na África central, é o subtipo mais geneticamente diverso, o B é o mais estudado devido a sua posição como o mais prevalente no mundo ocidental, é a base para a maioria dos diagnósticos de HIV e um candidato para constituir uma eventual vacina. Subtipo C é de especial importância na Ásia devido a sua prevalência na Índia e o E tem enfoque numa vacina estratégica no sudeste asiático (BROWN; McNEIL, 1998). Um estudo descreveu a distribuição

geográfica dos subtipos de HIV-1 baseado em análises de 39 países. Cerca de 50% de todas as linhagens analisadas neste estudo pertenciam ao subtipo B; 16% ao A, 9% ao C, 10% ao D e 10% do E, representando 45% do total e os subtipos F, G e H contribuíram com apenas 5% do total geral (GROEN *et al.*, 1998).

Recombinação intersubtipos é uma importante informação adicional da variação genética do HIV-1 globalmente. Já em 1995, 10% das seqüências divulgadas dos estudos em dados seqüenciais do vírus mostraram evidências para intersubtipos recombinantes ou mosaicos genômicos. Análises do genoma total e subsequente análise filogenética revelaram que os subtipos A, B, C, D, F e H podem ser considerados como verdadeiros subtipos, mas os E e G consistem até agora da recombinação de A/E, G/A e A/G. Outros intersubtipos recombinantes foram descritos: A/C, A/D, A/D/I(?),G/H, A/G/H, B/F.

### **Mecanismos e patogenia da infecção**

A infecção pelo HIV afeta predominantemente o sistema imune e o cérebro. Os principais grupos celulares infectados são: células com marcadores CD4, incluindo linfócitos T, macrófagos, monócitos, células microgliais, dendríticas foliculares, células de Langerhans e do endotélio cerebral (STITES *et al.*, 1997).

O vírus entra no organismo como vírion livre e liga-se às células que possuem receptores específicos ou no interior de células infectadas. Estes receptores denominados de moléculas CD4 interagem com a glicoproteína gp120 do envoltório viral (PASSOS, 1995) e permitem a entrada do vírus. A interação da gp120 com moléculas CD4 resulta na exposição da glicoproteína transmembrana viral gp41, facilitando a fusão vírus-célula (ABBAS *et al.*, 1997). Este mecanismo de infecção é o mais conhecido, mas não é o único. Mecanismos CD4 independentes existem, provavelmente apresentando um papel mais importante na infecção de macrófagos e outras células que não linfócitos (SCHECHTER; MARANGONI, 1994)

A entrada do vírus numa célula resulta no ciclo reprodutivo viral. O RNA do HIV é liberado e transcrito para uma forma de DNA inicialmente de fita simples (ROITT *et al.*, 1999), depois de duplo filamento; ambas as etapas são concluídas pela enzima transcriptase reversa, e então o DNA viral migra para o núcleo celular. A proteína viral integrase também entra no núcleo e catalisa a reação que integra o DNA viral ao genoma da célula hospedeira (SCHECHTER; MARANGONI, 1994); esta

forma integrada é chamada de provírus que pode permanecer com a transcrição inativa por meses ou anos. Este estado de latência é interrompido pela ativação fisiológica da célula infectada por estimulação de antígeno ou citocina. Depois que ocorre a transcrição de vários genes virais e tradução de proteínas no citoplasma, começa uma preparação de partículas virais por agrupamentos de transcritos inteiros de RNA do genoma proviral e pelas proteínas essenciais, formando um complexo que é envolto por um envelope, o qual é liberado da célula por um processo de brotamento através da membrana plasmática (SCHECHTER; MARANGONI, 1994).

As células infectadas liberam entre  $10^9$  e  $10^{10}$  vírus e novas células são infectadas e morrem diariamente em números semelhantes (ROITT *et al.*, 1999). A patogenia da infecção por HIV está relacionada com a quantidade de vírus presente nos fluidos corporais do indivíduo infectado, ao ciclo de vida do HIV e ao ambiente das populações celulares. A severidade e progressão da doença dependem de alguns fatores como a idade ou diferenças genéticas entre indivíduos, o nível de virulência de uma cepa e as infecções causadas por outros microrganismos que coincidem com o HIV (<http://www.cdc.gov>).

## EPIDEMIOLOGIA

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) estava confinada originalmente a algumas regiões da África, América do Norte e Europa ocidental. Atualmente se encontra espalhada por todo o mundo (MANDELL *et al.*, 1995). Mais de 80% das pessoas infectadas portadoras do HIV vivem nos países em desenvolvimento e a disseminação se dá por via sexual na maioria dos casos (70% vaginal e 10% anal) (ROITT *et al.*, 1999).

Estima-se que 16.000 novas infecções ocorrem diariamente e 90% delas estão nos países onde não há um programa eficaz de prevenção e nem uma disposição financeira para o tratamento. Alguns dos países se encontram na África e no sul da Ásia (BERKLEY, 1998). A expectativa de vida por volta dos anos 2010/2015, em nove países africanos, com maior predomínio de infecções por HIV, decairá em média 16 anos (WOLFFERS, 2000).

Os profissionais da saúde possuem um baixo risco de contrair o HIV. Aproximadamente 1:250 exposições a agulhas contaminadas resultam em infecção (STITES *et al.*, 1997). Em crianças, mesmo que haja maneiras de prevenir a infecção, é muito provável que a mãe portadora do HIV e o marido venham a falecer em poucos anos. A criança se tornará órfã e então membro de um grupo altamente vulnerável, devido a falta de cuidado dos pais e de um apoio social (WOLFFERS, 2000).

Em dados epidemiológicos não constam transmissões do HIV através do contato casual, em compartilhar utensílios (escova de dente, toalha de banho) ou através dos insetos. O HIV pode ser detectado em menos de 10% das amostras de saliva em pessoas infectadas (STITES *et al.*, 1997).

Em fevereiro de 1994, houve uma conferência na Universidade de Columbia (EUA) a respeito de uma possível transmissão do HIV através do sexo oral. Vários palestrantes participaram apresentando dados científicos e membros da comunidade discutiram aspectos psicológicos, sociais e educacionais sobre o respectivo tema (PINSKY, 1994).

Um grupo de palestrantes abordou os mecanismos de transmissão, descritos a seguir: estudos mostraram que um laboratório conseguiu isolar o HIV de amostras de saliva em cerca de 25% das pessoas HIV-positivas. Este mesmo laboratório isolou o HIV em 100% das amostras de sangue das mesmas pessoas. Nestas amostras de saliva,

a concentração do vírus era muito menor quando comparada às encontradas no sangue ou sêmen. Isto significa que é muito menos provável a infecção causada pela saliva (PINSKY, 1994).

Acredita-se que há uma substância presente na saliva que inibe a ação viral; e esta substância parece ser uma glicoproteína que não é encontrada em outros fluidos como o ejaculatório e vaginal. A presença de sangue na saliva provavelmente aumentaria a infectividade (PINSKY, 1994).

Existem poucos dados disponíveis a respeito da possibilidade de o homem se tornar infectado praticando sexo oral em uma mulher portadora do HIV. Um caso de transmissão de uma mulher para um homem, via oral, foi descrito e alguns de mulher para mulher (PINSKY, 1994).

São encontrados baixos níveis virais na urina, fezes, suor e lágrimas; considerando improvável a transmissão por estas vias (STITES *et al.*, 1997).

### ***Dados recentes (fonte: UNAIDS – dezembro de 2001.***

#### ***www.unaids.org***

Desde o começo da epidemia, mais de 60 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus HIV. Até o final de 2001 havia 40 milhões de pessoas portadoras do HIV no mundo. Em muitas partes dos países em desenvolvimento, a maioria das novas infecções ocorreram em adultos e jovens, em que um terço possui entre 15 e 24 anos e a grande parte não sabe que alberga o vírus. Só em 2001 os novos casos de infecção pelo HIV somam aproximadamente cinco milhões e o número de vítimas da AIDS soma três milhões.

No que se refere à 14.000 novas infecções por dia em 2001, mais de 95% se encontram em países em desenvolvimento e 2.000 delas ocorrem em crianças com menos de 15 anos de idade. Doze mil em pessoas entre 15 e 49 anos, das quais 50% são mulheres e 50% se dão em pessoas entre 15 e 24 anos.

⇒ **Leste europeu e Ásia central:** em 2001, foram estimadas 250.000 novas infecções na região russa como mais rápido crescimento epidêmico mundial, resultando em um milhão de pessoas portadoras do vírus HIV neste país.

⇒ **Ásia e o pacífico:** estima-se que 7,1 milhões de pessoas estão com HIV/AIDS. A epidemia dizimou 435.000 pessoas nestas regiões em 2001. No Camboja, esforços

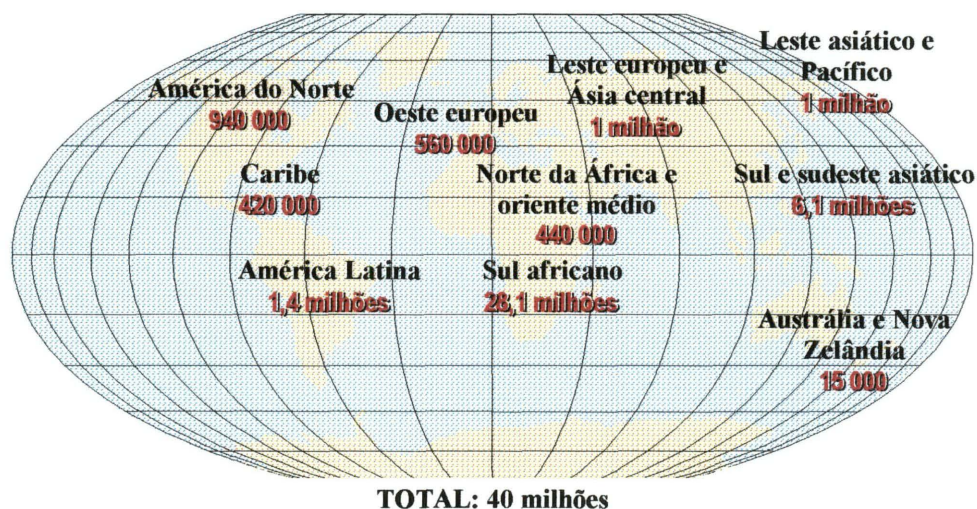
coordenados pelos líderes políticos e comunidade reduziram a prevalência entre mulheres grávidas em 2,3% até o final de 2000.

⇒ **Continente africano:** a AIDS matou 2,3 milhões de africanos em 2001. A estimativa de 3,4 milhões de novas infecções no sub-Saara africano no ano 2000 significa que 28,1 milhões de africanos portam o vírus. Sem um tratamento adequado, a maioria deles não sobreviverá na próxima década.

⇒ **América Latina e Caribe:** estima-se que 1,8 milhão de adultos e crianças são portadoras do HIV nestas regiões. Com uma média de 2% dos adultos infectados, o Caribe é a segunda maior região afetada.

⇒ **Europa, EUA e Austrália (segundo STITES *et al.*, 1997):** a transmissão do HIV tem ocorrido pelo contato sexual, administração de sangue infectado, inseminação artificial com sêmen infectado, seringas ou agulhas contaminadas e da mãe para o filho. Nos EUA a transmissão heterossexual é a principal causa das novas infecções e o HIV tem sido detectado em cerca de 30% dos fluidos vaginal e seminal das pessoas infectadas.

FIGURA 02 - ESTIMATIVA DE ADULTOS E CRIANÇAS PORTADORES DO HIV/AIDS ATÉ O FINAL DE 2001.



## Brasil e a AIDS

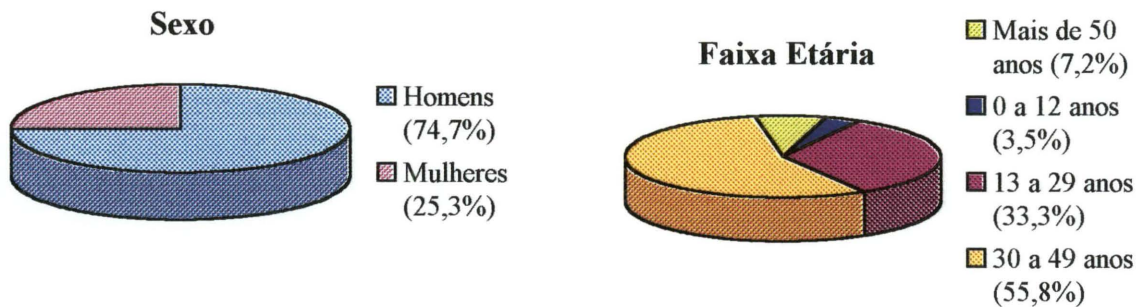
No Brasil um declínio da prevalência do HIV entre usuários de drogas injetáveis tem sido observado em muitas áreas metropolitanas. O número de pessoas vivendo com o vírus no Brasil é de aproximadamente 600.000, de acordo com o Ministério da Saúde. Estima-se que 105.000 brasileiros recebem drogas antiretrovirais através do Sistema Público de Saúde (SUS) (UNAIDS, 2001).



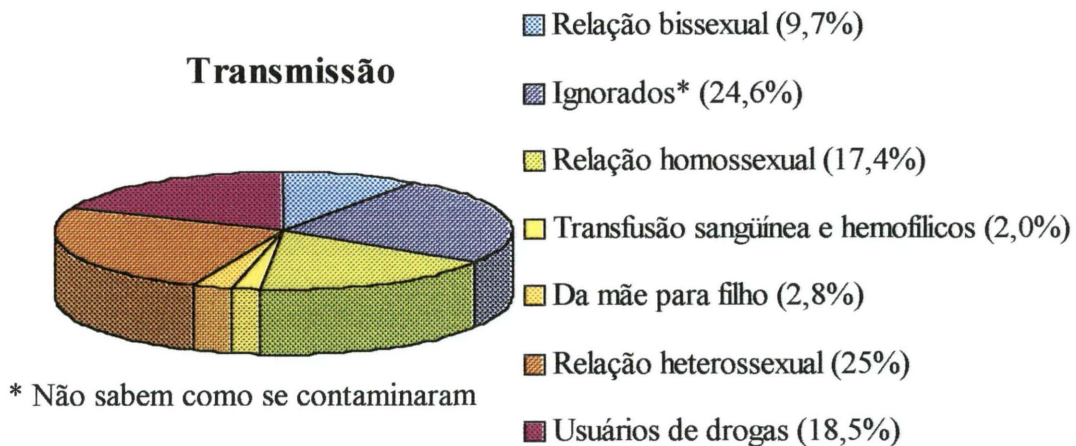
O vírus HIV se espalha de forma preocupante entre as mulheres. Em 1986, dados estatísticos mostravam que para cada mulher com AIDS havia 16 homens. Hoje, a proporção é quase de 2 homens para cada mulher (FRANÇA; SCHEINBERG, 2001).

A população mais acometida é a da faixa etária entre os 20 e 40 anos. A prevalência de infecção nos homens é por volta dos 33 anos, enquanto as mulheres por volta dos 25 (OLIVEIRA *et al.*, 1998).

FIGURA 03 - GRÁFICOS REPRESENTANDO AS CARACTERÍSTICAS DOS PORTADORES DO HIV NO BRASIL. COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST / AIDS.



Os que não informaram a idade foram ignorados (0,2%).



\* Não sabem como se contaminaram



## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para a infecção do HIV é feito em princípio, por meios sorológicos (BENJAMINI *et al.*, 1996). A primeira geração desses imunoenaios enzimáticos eram adaptações de ensaios utilizando antígenos derivados de culturas celulares infectadas com HIV – 1.

Ao mesmo tempo em que os diagnósticos para as pessoas de comportamento de risco estavam sendo estendidos, as limitações a esta “primeira geração de testes” eram reconhecidas. A proporção de falso-positivos era alta (entre 80% e 90%) em populações de baixo comportamento de risco, resultando numa desnecessária redução do fornecimento de sangue para a população e um injustificado estresse emocional àqueles que receberam uma informação errada (MANDELL *et al.*, 1995).

Como em qualquer outra síndrome de imunodeficiência, a suspeita de infecções pelo HIV recai sobre indivíduos de comportamento de risco, os quais sofrem de infecções oportunistas ou certos tumores (BENJAMINI *et al.*, 1996).

O teste por ELISA é altamente sensível para a presença de anticorpos anti-HIV e foi o primeiro desenvolvido para detectar a presença desses anticorpos em doações de sangue (BENJAMINI *et al.*, 1996). Hoje ele é rotineiramente utilizado em diagnósticos desenvolvidos para a infecção pelo HIV (BENJAMINI *et al.*, 1996).

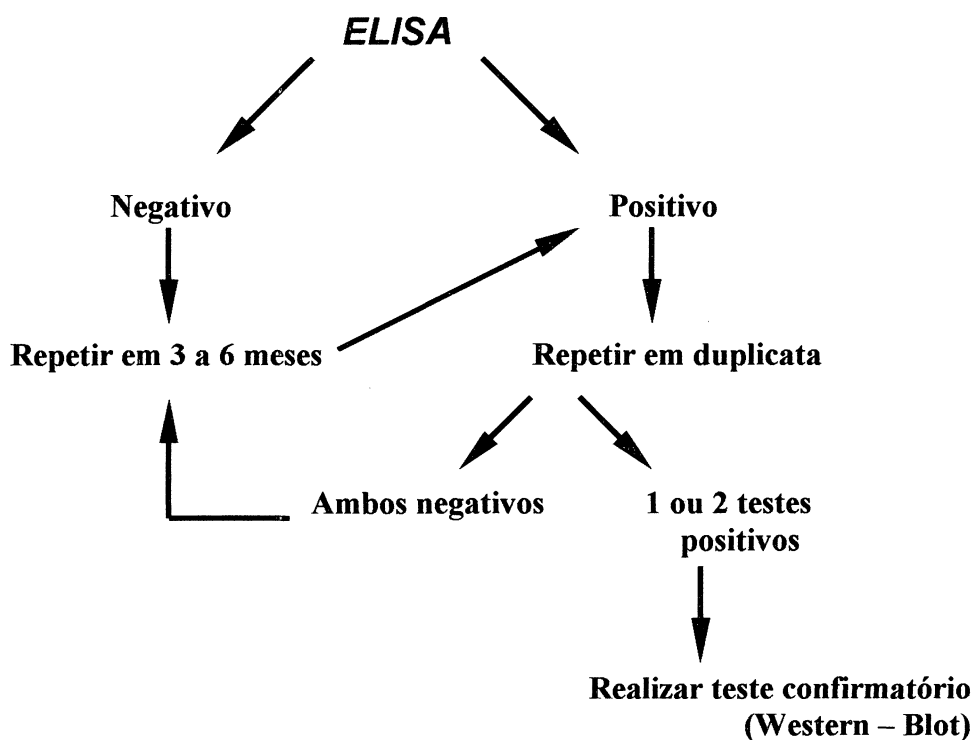
A confirmação do resultado positivo é realizada por Western – Blot, que detecta a presença de anticorpos para várias proteínas HIV; especialmente para p24 ou p31, gp41 e gp120/gp160. A presença de anticorpos para estas proteínas virais é considerada uma comprovação da infecção. Contudo, um decréscimo nos anticorpos para p24 é, conseqüentemente, um aumento das mesmas no sangue. O que indica a progressão do período latente para a replicação e surgimento de novos vírus (BENJAMINI *et al.*, 1996).

É necessário verificar se os bebês soropositivos, nascidos de mães também soropositivas, estão infectados com o vírus ou se os anticorpos anti-HIV foram transmitidos pela mãe. Existem métodos mais sensíveis agora disponíveis para testar o gene viral, principalmente o método que utiliza a ampliação do gene pela Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) (BENJAMINI *et al.*, 1996). Também é utilizada uma técnica de pesquisa confinada em laboratórios capaz de conseguir a propagação do HIV-1 em culturas celulares. Esta técnica é chamada de radioimunoprecipitação e detecta os anticorpos decorrentes de reações com antígenos radioativos (MANDELL *et al.*, 1995).

Existe um período chamado de “janela imunológica”, no qual os anticorpos não são detectáveis pelo método ELISA (OLIVEIRA *et al.*, 1998), mas podem ser demonstrados por Western-Blot. Enquanto cerca de 70% dos pacientes que apresentavam sintomas da AIDS possuíam antígenos detectáveis em seu soro, os testes mais antigos para o HIV eram positivos em menos de 20% dos indivíduos assintomáticos. Isto ocorria devido a um complexo formado pelo anticorpo específico e antígeno viral p24, que unidos alteravam os níveis reais virais que deveriam ser detectados pelo método ELISA (STITES *et al.*, 1997).

Um dos mais novos métodos para detectar a proteína viral p24, por ELISA, envolve uma técnica de dissociação ácida para remover o antígeno do anticorpo (STITES *et al.*, 1997).

FIGURA 04 – ESQUEMA DE DIAGNÓSTICO PARA INFECÇÃO POR HIV. PLANTÃO MÉDICO. SEXO, PRAZER E SEGURANÇA. EDITORA BIOLOGIA; SAÚDE – RIO DE JANEIRO, 1998.



## TERAPIAS UTILIZADAS NA INFECÇÃO POR HIV

A alta afinidade entre a glicoproteína viral gp120 e o receptor CD4, tem mostrado que a inibição desta ligação é uma meta importante para alterar a propagação viral (MANDELL *et al.*, 1995).

Uma modalidade experimental de prevenção da infecção de novas células se dá através do uso de moléculas livres de CD4, levantando a hipótese da reação entre estas moléculas e o vírus presente no sangue. Assim sendo, o ataque viral a novas células seria prejudicado (BENJAMINI *et al.*, 1996).

Altos níveis de imunoglobulinas, que contém anticorpos para o HIV, também têm sido usados em tentativas de inibir a infecção *in vivo*. Tais testes têm se baseado na descoberta de que baixos níveis de anticorpos neutralizantes para o HIV – 1 e baixos níveis de anticorpos para a p24 viral são encontrados em pessoas infectadas há bastante tempo. As globulinas são preparações que contém altos níveis de anticorpos, os quais são obtidos principalmente de pessoas infectadas há pouco tempo. Estes testes têm indicado que anticorpos para a p24 podem ser aumentados e os níveis virais, na circulação, podem ser reduzidos (MANDELL *et al.*, 1995).

Pelo fato da transcriptase não estar presente em células humanas, os inibidores seletivos desta enzima têm sido o principal alvo do desenvolvimento de uma droga antiretroviral (MANDELL *et al.*, 1995).

A primeira droga promissora contra a AIDS foi a Zidovudina (AZT), originalmente desenvolvida como uma droga de combate ao câncer. O AZT é bastante tóxico, principalmente para as células da medula óssea. Para a redução de sua toxicidade, o AZT é, atualmente, combinado com outras drogas (BENJAMINI *et al.*, 1996). Esta combinação chama-se coquetel.

A Zidovudina incorpora-se em um pedaço do DNA em transcrição e, então, detecta uma futura síntese do DNA viral. Em testes clínicos, indivíduos infectados pelo HIV e tratados com AZT têm baixas proporções de mortalidade e menor frequência de infecções oportunistas, comparados aos que recebem placebo. A resistência ao AZT é resultante do desenvolvimento de mutações no gene que codifica a transcriptase reversa (MANDELL *et al.*, 1995).

Estudos em pacientes com AIDS têm mostrado que o AZT prolonga a sobrevivência do doente. Segundo os resultados conseguidos com aidéticos em Maryland (EUA), a média de sobrevivência era de 770 dias entre aqueles que receberam

AZT e de 190 dias entre os pacientes que não receberam a mesma droga (MANDELL *et al.*, 1995).

Uma imunoterapia passiva para aumentar a imunidade humoral específica para o HIV está sendo avaliada em ensaios clínicos, através do uso de anticorpos monoclonais humanos, que agem diretamente contra qualquer sítio de ligação CD4/gp120 (MANDELL *et al.*, 1995).

## MEDIDAS PREVENTIVAS

O risco da transmissão sexual pode ser eliminado evitando o contato sexual com pessoas infectadas, mas é muito comum o desconhecimento do histórico do parceiro. Em contrapartida há pessoas que optam por uma relação sexual ciente de que o parceiro é portador do HIV. Há necessidade consciente do uso de um preservativo e comunicação ao parceiro sobre uma possível contaminação (MANDELL *et al.*, 1995).

O desenvolvimento de uma combinação entre um programa educacional e uma terapêutica alternativa inclui uma mudança nas restrições quanto à compra de agulhas e seringas, uso próprio de um produto para desinfecção do equipamento de injeção da droga, entre outras medidas que podem ser adotadas (MANDELL *et al.*, 1995).

Doadores de órgãos e tecidos devem ser avaliados, assim como testes sorológicos devem ser aplicados em doações de sangue (MANDELL *et al.*, 1995). Para os pacientes submetidos a cirurgias é cada vez mais freqüente a retirada do próprio sangue, que é armazenado, e novamente transfundido no ato cirúrgico. Também o incentivo para que os doadores sejam membros da família reduz o medo de quem se sente ameaçado de contrair o vírus (PASSOS, 1995). Em alguns locais de trabalho é fornecida uma carteira plastificada com o nome de duas pessoas conhecidas com o mesmo tipo sangüíneo, a serem chamadas em caso de acidente. A comercialização do sangue deve ser proibida e o ideal é fazer a purificação do sangue e hemoderivados, aplicando métodos de inativação viral através de processos químicos ou físicos (PASSOS, 1995).

Mulheres em idade reprodutiva deveriam receber aconselhamentos e fazer testes para detectar anticorpos para o HIV, já que muitas não possuem nem um conhecimento sobre comportamento de risco nem as condições reais de infecção de seus parceiros. Mulheres grávidas e portadoras do vírus devem ser informadas dos riscos e benefícios de uma terapia antiviral com o AZT (MANDELL *et al.*, 1995).

As medidas aplicadas aos pacientes portadores do HIV no meio hospitalar seguem as que são adotadas para a hepatite B. Devem ser usadas luvas descartáveis sempre que houver contato com sangue, tecidos e secreções corporais ou excretas. Utilizar máscaras para proteger o paciente imunodeprimido e para prevenir partículas de sangue e fluidos do doente que possam atingir a face do profissional de saúde. Usar óculos protetores ao fazer exames invasivos, broncoscopia, endoscopia e afins. Usar avental sempre que possa haver contato com sangue, secreções ou excretas. O

isolamento do doente é indicado apenas quando este apresentar distúrbios de comportamento, se houver sangramentos, diarreia de difícil controle ou quando o paciente for portador de infecções contagiosas (PASSOS, 1995).

## VACINAS

O termo vacinação apareceu pela primeira vez como referência à *vaccinia*, o vírus da varíola bovina. O pioneiro na utilização deste procedimento há aproximadamente 200 anos, foi Edward Jenner, médico inglês, com a primeira tentativa científica de prevenção a uma doença infecciosa (varíola). Jenner analisou as observações populares de que os indivíduos responsáveis pela ordenha das vacas possuíam imunidade à varíola. Esta imunidade estava relacionada com o contato acidental destes indivíduos, com uma infecção benigna presente no gado vacuno, semelhante à varíola humana (GUTIÉRREZ *et al.*, 1992).

Cem anos mais tarde, com a publicação dos trabalhos de Pasteur, surgiram os princípios gerais da vacinação - preparações modificadas de microrganismos utilizadas para proporcionar imunidade (ROITT *et al.*, 1999).

As primeiras tentativas de imunização não começaram com Jenner. No século VII, alguns indianos budistas bebiam veneno de cobra numa tentativa de se tornar imune ao seu efeito. Escrituras mencionam o uso de inoculações na China, no século X (PLOTKIN; ORENSTEIN, 1999).

Os antígenos presentes na vacina devem induzir uma expansão clonal em células T e B específicas, originando também uma população de células de memória, capazes de produzir uma resposta secundária mais rápida e eficaz do que a primária.

As vacinas vivas contêm organismos vivos ou atenuados. A estratégia preferencial tem sido a atenuação dos patógenos, com o objetivo de diminuir a virulência. Esta atenuação pode ser obtida por uma série de mutações aleatórias, provocadas por condições desfavoráveis de crescimento. Com a tecnologia do DNA recombinante, talvez as futuras vacinas atenuadas venham a ter mutações sítio-dirigidas dando lugar às aleatórias (ROITT *et al.*, 1999).

As vacinas inativadas são constituídas por organismos intactos ou fragmentados. Algumas são eficazes (raiva e a vacina Salk, da poliomielite), outras são moderadamente eficazes (tifo e cólera) e algumas são controversas quanto à toxicidade (coqueluche) (ROITT *et al.*, 1999).

Nos últimos 50 anos, os avanços na ciência e tecnologia têm acelerado o processo de pesquisa e desenvolvimento na área das vacinas. Muitas delas são novas fórmulas ou combinação de vacinas anteriormente existentes, que têm sido modificadas ou melhoradas para o aumento da segurança e eficácia (HEYWARD *et al.*, 1998).



A única doença sexualmente transmissível (DST) para a qual uma vacina está atualmente disponível é a hepatite B. Contudo, os esforços têm sido insuficientes para desenvolver vacinas para muitos outros organismos transmitidos sexualmente, como: *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex, papiloma vírus humano (HPV) e HIV (ZIMET *et al.*, 2000).

A eficácia de uma vacina é o resultado da estimulação humoral e celular, como resposta imune, a qual é necessária para eliminar o vírion livre ou associado a outras células (GROEN *et al.*, 1998).

### **Fases do desenvolvimento de uma vacina**

A produção e controle das vacinas constituem uma área de trabalho com características muito particulares, envolvendo atividades que incluem a indústria farmacêutica (GUTIÉRREZ *et al.*, 1992).

Existem etapas que fazem parte da produção de uma vacina:

⇒ **Primeira etapa:** relacionada à natureza do microrganismo verificando se é vírus ou bactéria. A escolha da cepa a ser utilizada baseia-se nos estudos epidemiológicos referentes ao tipo de microrganismo mais prevalente na população (GUTIÉRREZ *et al.*, 1992).

⇒ **Segunda etapa:** define o sistema de cultivo em grande escala dos agentes infecciosos para obtenção do princípio ativo (antígeno) (GUTIÉRREZ *et al.*, 1992).

⇒ **Terceira etapa:** diz respeito ao processo de inativação do microrganismo. Quando o agente é atenuado é necessário demonstrar a perda da virulência. Nos organismos inativados é necessário que haja uma verificação quanto à conservação dos antígenos responsáveis pela resposta imune (GUTIÉRREZ *et al.*, 1992).

⇒ **Quarta etapa:** realização do teste de inocuidade. Após o processo de inativação ocorre a preparação de lotes piloto, para serem testados em pequena escala no procedimento de produção industrial e posteriormente serão produzidos numa escala maior. O material contido nestes lotes é utilizado para demonstrar que este inóculo é biologicamente ativo mediante a sua inoculação em várias espécies de animais de laboratório susceptíveis à infecção. A eficácia deverá ser demonstrada em animais, tanto observando a formação de anticorpos como analisando sua resistência à infecção (GUTIÉRREZ *et al.*, 1992).

## Quanto ao HIV:

### Fase 1

Designada para avaliar a segurança e imunogenicidade. A avaliação clínica para novas vacinas normalmente começa com a Fase 1, testando em voluntários saudáveis adultos, os quais possuem um baixo risco de contrair uma infecção pelo HIV.

Mais de uma dose deve ser avaliada neste estudo, de uma maneira prudente, no aumento da dose por grupo. Avaliações clínicas da segurança, nos estudos da Fase 1 devem incluir ambos: o local da injeção e as reações sistêmicas. Uma avaliação periódica desses dois itens, incluindo também os sintomas, devem ser registrados (GOLDENTHAL *et al.*, 1998).

A formulação apropriada de um período para uma monitoração ativa dos eventos não desejáveis dependerá da vacina. Para as vacinas HIV testadas no passado, este intervalo de monitoração era de pelo menos 72 horas após a vacinação, para vacinas recombinantes e peptídicas; e de pelo menos 14 dias após vacinação, para vacinas constituídas por vírus vivos e atenuados e por vetores. É importante também que haja uma observação e descrição dos ensaios imunológicos, distinguindo uma resposta imune induzida pela vacina, daquela obtida pela infecção com um tipo selvagem (GOLDENTHAL *et al.*, 1998).

### Fase 2

A distinção entre os estudos das fases 1 e 2 não é sempre tão clara, mas a Fase 2 envolve mais aspectos. Esses aspectos são designados para ajudar a identificar uma fórmula, dose e vias de administração adequadas para uma futura avaliação em um teste de eficácia. A análise de fenótipo e genótipo virais é bastante informativa e contribui para um melhor entendimento da imunidade humoral e celular contra o HIV. É importante, também, para a avaliação da reação da vacina, para detectar e caracterizar novas infecções durante o teste (GOLDENTHAL *et al.*, 1998).

### Fase 3

Os estudos da Fase 3 são constituídos por extensos testes que incluem, na maioria dos casos, a obtenção de dados sobre eficácia e segurança, necessários para a liberação da vacina.

Antes de começar um teste de eficácia, os dados sobre a origem epidemiológica (incluindo soroconversões recentes e genótipos virais endêmicos) devem ser obtidos para que possa existir uma seleção razoável para uma população específica e antígeno

específico. Populações com um importante potencial para testes de eficácia incluem: adolescentes, adultos e recém nascidos de mães infectadas (GOLDENTHAL *et al.*, 1998).

Em geral, uma correlação da proteção para uma vacina eficaz deve ser identificada pelas análises dos resultados de testes clínicos ou deve ser sugerida através de algumas fontes. Estas fontes incluem um estudo baseado na população de pessoas já imunizadas naturalmente contra o HIV. É necessária, também, uma correlação entre a proteção clínica e a resposta imune após uma vacinação. Para o caso do HIV, a proteção de um teste clínico deve ser observada através de testes com animais os quais resistiram à infecção ou de pessoas já infectadas que estiveram expostas várias vezes ao vírus (GOLDENTHAL *et al.*, 1998).

### **Testes de eficácia e licenciamentos**

A extensão da quantidade de tempo e do número de testes de eficácia é necessária para licenciar um candidato à vacina e depende do número de produtos ou dos conceitos que estão sendo testados. Frequentemente muitos testes ao longo de muitos anos são necessários para um produto ser licenciado ou aprovado (Tabela 01) (HEYWARD *et al.*, 1998).

A história da vacina Sabin, viva-atenuada, mostra que no começo da campanha de vacinação alguns presos desenvolveram poliomielite após o primeiro contato com o vírus vacinal. Menos de seis anos mais tarde, mais de 100 milhões de pessoas no mundo inteiro tinham sido vacinadas. A vacina Sabin foi oficialmente aprovada nos EUA em 1960, mas somente depois de seis anos recebeu autorização oficial para ser testada em voluntários humanos (GROEN *et al.*, 1998).

Estas sucessões de testes, juntamente com um grande aumento na pesquisa básica e na capacidade da produção industrial, levam algumas pessoas não familiarizadas com a complexidade da obtenção de uma vacina, a desenvolverem expectativas irreais e a assumir que o desenvolvimento da mesma é uma questão de querer e da disponibilidade de recursos. Um exemplo desta questão está na declaração da então secretária da saúde dos EUA, Margaret Heckler, que após descoberto o vírus HIV, em 1984, afirmou que uma vacina contra este vírus seria desenvolvida nos próximos dois anos (HEYWARD *et al.*, 1998).

TABELA 01- COMPARAÇÃO DA DURAÇÃO DO TEMPO DESDE A DESCOBERTA DO AGENTE PATOGÊNICO ATÉ A LICENÇA PARA VÁRIAS VACINAS - 1998.

<b>Vacina</b>	<b>Ano do descobrimento do patógeno</b>	<b>Número dos testes eficazes na fase 3</b>	<b>Ano de licenciamento nos EUA</b>	<b>Intervalo entre o descobrimento do patógeno e licenciamento da vacina (em anos)</b>
Hepatite B	1965	2	1981	16
Coqueluche	1906	2	1995	89
Poliomielite	1908	1	1955	47
Tifo: Vi	1884	2	1994	100
Ty21a	1884	5	1989	105
Varicela	1953	1	1995	42

FONTE: HEYWARD *et al.*

Dezessete anos se passaram sem nenhuma vacina eficaz disponível. Essas expectativas irrealistas podem obscurecer o progresso e conhecimentos ganhos até os dias de hoje. Na década de 90, trinta e quatro candidatos à vacina preventiva contra o HIV foram admitidos nos testes clínicos para humanos na Fase 1 e três candidatos para os testes da Fase 2, além de, 74 candidatos à vacina apresentados na pesquisa básica (HEYWARD *et al.*, 1998).

### **Grupos com atitude de risco**

Homens jovens homossexuais e bissexuais, juntamente com os usuários de drogas injetáveis representam um grupo de comportamento de risco em contrair o vírus HIV (SCHEER *et al.*, 1999). Embora a soroprevalência entre homossexuais masculinos esteja diminuindo desde o ponto máximo que ocorreu na década de oitenta, estudos revelam que eles representam 59% de todas as pessoas notificadas com AIDS (BARTHOLOW *et al.*, 1997) e sugere um segundo surgimento de infecção por HIV devido a um aumento no comportamento de risco (SCHEER *et al.*, 1999).

Para fazer uma avaliação da eficácia de uma vacina preventiva para o HIV é necessária a participação de um grande número de indivíduos com comportamento de risco em contrair o vírus; então estes homens homossexuais são os candidatos ideais para testar uma vacina (BARTHOLOW *et al.*, 1997), mas não os únicos. Os testes clínicos envolvendo homossexuais que recebem drogas para o tratamento do HIV/AIDS têm gerado discussão. Teste com AZT, utilizando um placebo-controle foi criticado pela comunidade gay por negar drogas experimentais aos indivíduos HIV positivos. Por outro lado, a decisão de testar uma vacina preventiva, utilizando a gp 120, tornou-se uma questão importante para a comunidade gay (BARTHOLOW *et al.*, 1997).

Há controvérsias em participar de um teste. Devido à marginalização da sociedade, falta de confiança no governo e nas instituições biomédicas sofridas pelos homossexuais criou-se uma relutância em se tornar voluntário e os que se mostram dispostos, expressam preocupação com a própria segurança (HAYS; KEGELES, 1999). Vários estudos foram feitos a respeito das questões relacionadas à participação de indivíduos do sexo masculino em testes para uma vacina preventiva contra o HIV. Estes estudos apresentam métodos de trabalho muito semelhantes: convocação de homens com mais de 18 anos, HIV negativos (aqueles que soroconverteram depois de inscritos, não puderam mais participar da entrevista), aqueles que tiveram um envolvimento durante os últimos doze meses com o sexo oral e anal, principalmente os que não se protegeram. A participação destes homens ocorreu através de entrevistas pessoais ou questionários enviados pelo correio, num período de aproximadamente um ano e meio.

A maioria dos homens inscritos gostaria de receber uma vacina após ela ter sido desenvolvida, mas nem todos têm disposição de participar de um teste para avaliar a eficácia desta vacina (HAYS; KEGELES, 1999) e esta queda do desejo de participar está relacionada com a maior quantidade de informação recebida sobre a complexidade e potencial de risco que envolve um teste. No trabalho feito por HAYS; KEGELES (1999), os homens que apresentaram um maior desejo em participar de um teste para uma vacina compartilharam as seguintes características: estiveram envolvidos numa relação sexual, via anal, sem proteção nos últimos dois meses, participaram de sexo em grupo, foram pagos para ter relação sexual e praticaram sexo em ambiente público como clubes ou “casas de banho”. As razões mais comuns em participar estavam relacionadas com o desejo de contribuir com o fim da epidemia da AIDS e ajudar outras pessoas, mas o medo do comprometimento da própria saúde e segurança desencorajou muitos a participar; medo de se tornar HIV positivo (HAYS; KEGELES, 1999).

A questão do comportamento de risco foi bastante abordada nestes trabalhos. No estudo feito por SCHEER *et al.* (1999) dos 2189 homens homossexuais e bissexuais inscritos neste estudo, 366 (17%) eram jovens (menos de 25 anos) e o restante com 25 anos ou mais. Comparando estes dois grupos e relacionando-os ao comportamento de risco, 66% dos jovens contra 48% dos mais velhos já tiveram uma relação de sexo anal sem camisinha. Os mais jovens acreditam que não há problema em não usar camisinha de vez em quando no sexo anal (48% X 37%), não se protegiam com um parceiro não monogâmico se estivessem apaixonados (52% X 34%) e mesmo sem o conhecimento

do histórico HIV do parceiro, não haveria problema em praticar o sexo anal sem preservativo (28% X 17%).

Dos 2191 homens homossexuais inscritos no trabalho realizado por BARTHOLOW *et al.* (1997), 38% já praticaram sexo com um parceiro HIV positivo, 34% já se envolveram pelo menos uma vez numa relação com sexo anal receptivo sem proteção e 22% informaram envolvimento com um parceiro HIV positivo sem o uso da camisinha. Após 18 meses de estudo observou-se uma mudança no desejo de participar do teste, relacionada ao local do estudo, idade, exposição ao vírus e relações sexuais com HIV positivos sem proteção.

### **Outros enfoques para testes de uma vacina eficaz**

Aspectos sociais e comportamentais referentes aos testes para uma vacina contra o HIV têm recebido maiores atenções nos últimos anos, principalmente na condução de testes fora da Europa e América do Norte. Uma preocupação em especial tem sido discutida a respeito do efeito comportamental: um aumento no comportamento de risco após a percepção de uma proteção e a discriminação social sendo isso resultado da associação de voluntários com um teste para a vacina contra o HIV.

Uma investigação feita por THAPINTA *et al.* (1999), na Tailândia, teve como objetivo examinar o comportamento de voluntários frente a uma vacina profilática testando um placebo controlado; 52 voluntários completaram o teste, a maioria homens. No decorrer do estudo foi observado alto nível de consciência do uso de preservativo com parceiros de alto risco (prostitutas e parceiros casuais); reconhecimento dos modos de transmissão do vírus foi confirmado por 98,1% dos voluntários e a maioria (90,4%) mostrou-se orgulhoso ou feliz em estar participando do teste. Alguns casos de reações sociais foram observados: um voluntário disse que a namorada não quis manter relações sexuais temporariamente, devido à participação do mesmo nos testes, uma pessoa afirmou que, para a família, a participação dele no teste era um sinal de problemas conjugais, um filho adulto de uma voluntária teve preocupações a respeito de contato casual e passou a não mais dividir utensílios como pratos, talheres e copos com ela e apenas uma família de um voluntário visitou a clínica onde eram realizados os testes.

## **Tipos de candidatos à vacina para o HIV**

Uma variedade de candidatos a uma eventual vacina para o HIV tem sido proposta. Estes diferentes tipos são decorrentes da incerteza em relação a uma resposta imune ideal, que deveria ser gerada por uma vacina contra esse vírus.

⇒ **Vacina do vírus íntegro**: o desenvolvimento é gerado por um vírus inativado. Pode ser vantajoso quando os parâmetros da imunidade não estão definidos ou quando os componentes do antígeno são difíceis de prever (MANDELL *et al.*, 1995).

No caso de uma vacina para o HIV, a utilização de um vírus íntegro possui uma ênfase relativamente pequena, por questões de segurança. A falta de um modelo animal apropriado, que possa demonstrar que a vacina está livre de HIV prejudicial ao funcionamento das células, ainda é um problema a ser resolvido.

⇒ **Vacinas compostas de proteínas do envelope do HIV**: vacinas do envelope viral estudadas em humanos têm sido produzidas através do sistema de expressão do DNA recombinante. Este sistema prepara uma ampla quantidade de proteínas purificadas e também evita uma possível contaminação com outro componente do HIV.

Estas proteínas recombinantes são geradas através de um número de diferentes vetores e sistemas celulares, tais como: insetos, levedos e cultura celular de mamíferos (MANDELL *et al.*, 1995). Existe também o desenvolvimento de uma vacina que é constituída por peptídeos sintéticos, os quais incluem somente certos epítomos da superfície protéica viral. Este mecanismo inclui somente aqueles epítomos que são mais importantes para criar uma resposta protetora. Uma das desvantagens é que os peptídeos sintéticos não são um imunógeno como um todo (MANDELL *et al.*, 1995). Contudo, este problema deve ser superado pela associação peptídica para certas proteínas carreadoras e/ou por adição de adjuvantes potentes (MANDELL *et al.*, 1995).

⇒ **Vacinas de vírus vivo-atenuado**: com algumas vacinas contendo vírus vivo-atenuado, a imunidade deve ser particularmente de longa duração. Dependendo do local da imunização, os vírus atenuados podem ser de extrema eficiência na estimulação da imunidade local (mucosa, por exemplo), importante na transmissão do vírus pela via sexual (MANDELL *et al.*, 1995). Um novo estímulo da imunização da mucosa, pela repetição da dose, deve ser possível dependendo da intensidade e duração da resposta imune local, que foi obtida pela imunização inicial (MANDELL *et al.*, 1995).

Um enfoque dado ao desenvolvimento de uma vacina constituída pelo vírus vivo-atenuado tem sido a eliminação de um ou mais genes regulatórios, os quais podem



resultar em um vírus mutante, que tenha perdido a patogenicidade. Este vírus mutante atenuado deveria replicar-se normalmente para estimular a imunidade humoral e celular (MANDELL *et al.*, 1995).

### ***Propostas atuais***

A prevenção é quase sempre mais eficaz que o tratamento. A alta atividade da terapia antiretroviral (HAART) tem dado, ao mundo, esperança. Mas mesmo com estas novas drogas prolongando a sobrevivência do paciente, elas não são uma solução. HAART é amplamente disponível em países industrializados, é cara (cerca de 15.000 a 20.000 dólares por pessoa/ano), é complexa quanto ao uso e é provável que induza a resistência viral (BERKLEY, 1998).

Seria improvável que um candidato à vacina para o HIV tivesse uma eficácia de 85% - 95% vista na maioria das vacinas em uso atual, como sarampo, tétano, hepatite B e outras. Será que uma vacina, com eficácia parcial de 30% no impedimento da infecção é merecedora de consideração? A Tabela 02 apresenta de maneira resumida os dados do estudo de VERMUND (1998) referentes à eficácia da vacina.

Em cinco anos, através dos dados da Tabela 02, pode-se observar que 3567 vidas seriam poupadas. Mas este número não leva em conta o fato de que existem outras intervenções que devem estar em conjunto com a vacinação. A este respeito o HIV é bastante diferente de outras vacinas preventivas mais comuns, como poliomielite, coqueluche, difteria, rubéola, caxumba e outras, as quais são transmitidas através de vias respiratórias e gastrintestinais e geralmente podem ser evitadas através de mudanças do comportamento ou pela melhora sanitária (VERMUND, 1998).

Uma vacinação sozinha deve resultar em uma proteção de 30% contra a infecção; a vacinação combinada, com um programa conveniente para a redução do comportamento de risco, deve resultar em uma redução de 50% na infecção, e a vacinação mais mudança de comportamento mais o controle das infecções sexualmente transmissíveis deve resultar numa redução cumulativa da incidência do HIV em 70%, como mostrado na Tabela 02, com 8501 vidas poupadas.

TABELA 02- EXEMPLO DO IMPACTO DE UMA VACINA HIV PARCIALMENTE EFICAZ COM E SEM OUTRAS INTERVENÇÕES: PROPORÇÃO DE INCIDÊNCIA CARACTERÍSTICA DA ÁREA RURAL EM HETEROSSEXUAIS AFRICANOS – 1998.

<b>Tempo</b>	<b>1º ano</b>	<b>2º ano</b>	<b>3º ano</b>	<b>4º ano</b>	<b>5º ano</b>	<b>Total</b>	<b>Prevalência depois de cinco anos</b>
<b>População não infectada, sem vacina ou outra prevenção.</b>	100.000	97.400	94.868	92.401	89.999		
<b>Número de infectados crônicos em intervalos de tempo.</b>	2.600	2.532	2.467	2.402	2.340	12.341	12,3%
<b>População não infectada, vacina com 30% de eficácia.</b>	100.000	98.180	96.393	94.639	92.916		
<b>Número de infectados crônicos em intervalos de tempo.</b>	1.820	1.787	1.754	1.722	1.691	8.774	8,8%
<b>Não infectados, intervenção múltipla com 70% de eficácia.</b>	100.000	99.220	98.446	97.678	96.916		
<b>Número de infectados crônicos em intervalos de tempo.</b>	780	774	768	762	756	3.840	3,8%

FONTE: VERMUND.

A maioria das vacinas HIV candidatas são produtos genéticos codificados do envelope, como as glicoproteínas gp160 e gp120, derivadas do subtipo B do HIV-1. Sabe-se que menos de 10% dos 30 milhões de indivíduos infectados com HIV apresentam o subtipo B (GROEN *et al.*, 1998). Cria-se então, uma necessidade de edificar uma vacina candidata que contenha imunógenos derivados das cepas

representativas dos subtipos mais prevalentes, como o C, A e A/E. Estas serão as vacinas de escolha para os países em desenvolvimento (GROEN *et al.*, 1998), onde a epidemia é rapidamente transmitida (BERKLEY, 1998).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou em 1996 que 5,2 milhões de pessoas viviam com o HIV/AIDS no sul e sudeste asiático. Este número constitui 23% da epidemia global. Esta epidemia é constituída de múltiplas epidemias regionais. Dentro de determinadas áreas há introdução e propagação de diferentes variantes virais, através da ação humana com distintos fatores de risco. Dados apontaram o variante predominante no sudeste asiático, como sendo o subtipo E, e o B também circulando em grupos particulares (BROWN; McNEIL, 1998).

Como os estudos genéticos revelaram que a pandemia do HIV estava baseada nos múltiplos subtipos dos vírus, torna-se claro que vacinas baseadas no subtipo B, podem não ser globalmente protetoras. Estudos epidemiológicos na Tailândia, desde o final da década de 80, apontaram o subtipo E como o mais predominante (BROWN; McNEIL, 1998).

Institutos de pesquisa então, têm se oferecido a utilizar o subtipo E como um candidato à vacina se os líderes tailandeses, da área médica, concordarem em cumprir os estudos clínicos da vacina. A união de um grupo de instituições formou o Grupo de Avaliação AIDS/Vacina Thai (TAVEG), cuja meta é desenvolver e testar a primeira vacina especificamente para o subtipo E, em uma região de um país em desenvolvimento (BROWN; McNEIL, 1998).

A proposta do TAVEG é seguida por duas trajetórias paralelas: uma baseada na humoral e a outra nas armas celulares do sistema imune. A primeira pretende desenvolver uma vacina que induza a capacidade dos anticorpos de neutralizar as partículas virais livres. Este é o modo de ação das proteínas recombinantes solúveis. O segundo passo da meta é avaliar uma vacina que obtenha linfócitos TCD<sub>8</sub> citotóxicos, os quais são HIV específicos.

A etapa seguinte é avaliar o candidato à vacina quanto a: segurança, durabilidade da resposta imune e aumento do efeito e da estabilidade da formulação (BROWN; McNEIL, 1998).

O único animal apropriado para o estudo de um protótipo da vacina HIV-1 é o chipanzé, pois não desenvolve a síndrome e permanece infectado. Estudos realizados por GIRARD (1998), do Instituto Pasteur na França, têm mostrado que a imunização de chipanzé com uma variedade de antígenos do HIV-1, incluindo recombinante purificado

da gp160 e um peptídeo sintético com a principal seqüência do determinante neutralizador do vírus (chamado V<sub>3</sub> loop), podem proteger os animais de uma infecção experimental por HIV-1 (GIRARD, 1998).

Após vários testes observou-se que anticorpos neutralizadores parecem ser necessários para a proteção de uma infecção sistêmica com cepas de vírus associadas aos linfócitos T (GIRARD, 1998).

Outro modelo animal importante para o estudo de uma vacina para o HIV é o macaco *Rhesus*, o qual desenvolve uma doença similar à AIDS pela infecção com o vírus da imunodeficiência símia (SIV). A mais potente vacina contra o SIV observada até agora provém de cepas de um vírus vivo-atenuado, por exemplo, os genes mutantes *nef* do SIV, mas a correlação entre imunidade e proteção não ficou clara (GIRARD, 1998).

Há algum otimismo originado de observações que cepas de HIV-1, HIV-2 ou SIV com um defeito na função do *nef*, aparentemente atrasam ou até mesmo impedem, em alguns casos, o início da AIDS. É, portanto aceitável que um vírus vivo-atenuado, ou com um defeito na função do *nef* ou atenuado de outra maneira, venha a construir a base de uma vacina para o HIV (BANGHAM; PHILLIPS, 1997).

Recentemente, estão sendo desenvolvidos híbridos SIV/HIV (SHIV), que contém o gene *env* do HIV-1 no genoma de um SIV para permitir um estudo do impacto da diversidade do envelope do HIV ou estimular a imunização combinando as duas vacinas (GIRARD, 1998).

### **Questionamentos e idéias sobre a produção de vacinas HIV**

Dada a ampla promessa de imunização para DST, muitos acreditam que o comportamento atual enfocado seja uma medida simples e temporária a ser usada enquanto aguardam-se novas tecnologias. Uma frase muito vista em artigos sobre a prevenção das DST é: “Até uma vacina estar disponível...”; este argumento gera um otimismo baseado em capacidades que as técnicas atuais apresentam para o desenvolvimento de uma vacina eficaz, mas ignora os fatores comportamentais e psicosociais que afetarão a distribuição da vacina para as pessoas com comportamento de risco (ZIMET *et al.*, 2000).

Desde o desenvolvimento da vacina para a febre amarela, há 50 anos, nenhuma outra vacina tem sido desenvolvida com sucesso, especificamente para o uso nos países

em desenvolvimento, para controlar uma infecção endêmica. Todas as atuais vacinas disponíveis foram desenvolvidas por países industrializados, mas são disponibilizadas a um preço inicial elevado (BERKLEY, 1998).

Como resultado de a doença pelo HIV ser prevalente também em países industrializados e ter sido considerada como prioritária, existe um esforço financeiro limitado para o desenvolvimento de uma vacina. Essa limitação é causada pela relutância da indústria em investir pesadamente na pesquisa e desenvolvimento de uma vacina e na pouca prioridade dada à questão pelo setor público (BERKLEY, 1998).

Das mais de 25 vacinas que têm sido fabricadas e testadas em humanos, apenas seis têm sido utilizadas nos países em desenvolvimento e apenas três foram produzidas com cepas locais. Evidentemente não existem maiores esforços para criar produtos para uso nos países em desenvolvimento (BERKLEY, 1998).

Sabe-se que uma pequena porcentagem de pessoas podem permanecer sem a infecção, apesar de repetitivas exposições ao HIV. Alguns desses indivíduos portam um defeito no gene que codifica um correceptor, CCR-5, presente na superfície do macrófago e pelo qual o HIV possui tropismo (GIRARD, 1998).

Outra categoria de pessoas que permanecem soronegativas após várias exposições, desenvolveram um linfócito T-citotóxico (LTC) específico para o HIV-1. Uma resposta imune celular na ausência de um anticorpo, parece ser responsável pela proteção destas pessoas. A resposta por LTC, numa infecção primária por HIV, ocorre na maioria dos indivíduos infectados (GIRARD, 1998).

Este mecanismo de controle vigoroso por LTC pode diminuir a grande carga viral levando à detecção do antígeno e ajudando no impedimento do avanço da infecção. Estas observações levam ao conceito de que uma alta prioridade deveria ser dada a uma vacina HIV-1 capaz de induzir LTC (GIRARD, 1998).

Existem evidências de que certas drogas, como as inibidoras da protease do HIV, especialmente aquelas combinadas com nucleosídeos análogos, podem reduzir consideravelmente a proporção de replicação do vírus *in vivo*. Permanecem dúvidas a respeito: será que as drogas podem eliminar completamente o HIV de pessoas infectadas (BANGHAM; PHILLIPS, 1997)? Mesmo na presença de uma resposta imune obtida por um vírus vivo-atenuado, ou por uma vacina com DNA como vetor, seria ainda necessária terapia com drogas para reduzir a carga viral? Assim, o vírus poderia ser eliminado pelo sistema imune ou seria reduzida a proporção de mutantes

aumentando, então, as chances de controlar ou mesmo eliminar o vírus (BANGHAM; PHILLIPS, 1997)?

Estudos do vírus e das respostas imunes envolvidas têm mostrado que o desenvolvimento de uma vacina eficaz seria bastante difícil. O HIV é o vírus mais variável geneticamente já estudado. É muito pouco provável que uma imunidade induzida pela vacina constituída por um simples monotipo do vírus, se mostre uma barreira eficaz contra um amplo conjunto de antígenos virais que constituem a infecção natural do HIV (BANGHAM; PHILLIPS, 1997).

Questões fundamentais aparecem sobre este assunto: é possível que uma resposta imune seja causada pela infecção por tempo indeterminado ou a erradicação do vírus (imunidade esterilizante) é necessária para prevenir a AIDS? Uma vacina deveria persistir indefinidamente no corpo para prevenir, conter ou erradicar a infecção por HIV? O tratamento pela exposição posterior ao vírus seria útil ou necessário para estimular a resposta imune ou reduzir a carga viral (BANGHAM; PHILLIPS, 1997)?

#### **Características ideais para uma vacina HIV, segundo BERKLEY (1998).**

- **Proteção:** capaz de estimular a produção de uma resposta imune durável e protetora contra a maioria, senão todos, os subtipos do HIV e de todas as vias com potencial de exposição ao vírus.
- **Segurança:** a vacina deveria ser segura em vários aspectos. Dentre eles, ela não deveria induzir qualquer reação adversa quando ministrada a um indivíduo portador do HIV.
- **Distribuição:** fornecimento de uma proteção de longa duração com um número mínimo de doses (de preferência uma), ser estável e simples de administrar (via oral).
- **Possuir um marcador evidente para a soroconversão:** munir os profissionais da saúde com marcador que possibilite soroconversão devido a vacinação e soroconversão devido a infecção, para serem distinguidas de maneira rápida, fácil e econômica.
- **Custo:** o preço final da vacina deve ser acessível para uma distribuição em larga escala e para todos em risco de infecção no mundo inteiro.
- **Fabricação:** a vacina deveria ser produzida em larga escala, acondicionada de maneira simples e transferida para locais selecionados nos países em desenvolvimento.

## ***Diferentes pontos de vista***

O desenvolvimento de um programa eficaz de vacinação contra as DSTs envolve pelo menos duas áreas: a vacina deve ser aceita por uma alta proporção da população com comportamento de risco. Na ausência de um mandato legal e de uma imunização aplicada contra as DSTs, essas pessoas devem concordar voluntariamente em receber a vacina. Muitos fatores afetam essa decisão, principalmente as crenças individuais quanto à suscetibilidade, eficácia, atitudes de amigos e familiares, práticas sexuais e culturais, atitudes preventivas e à qualidade do programa de imunização ou vacina (ZIMET *et al.*, 2000).

Já ao nível individual, muito dos problemas estão provavelmente associados à aprovação da vacina. Essa aprovação é um reconhecimento explícito do risco da DST. Questões relacionadas à sexualidade permanecem como uma barreira significativa ao recebimento de contraceptivos e serviços, a respeito das DSTs, nos EUA (ZIMET *et al.*, 2000).

Outro item a ser discutido vem da crença de que algumas DSTs são elementos de uma conspiração contra grupos em minoria, provocando genocídio. Este pensamento provém de muitos negros americanos, que desconfiam da política que rege a saúde pública. Isto é fruto da longa história de discriminação social e abuso dos direitos humanos associados às DSTs (ZIMET *et al.*, 2000).

Qualquer programa destinado à imunização de uma DST deve incluir os adolescentes, de preferência antes da iniciação sexual. A necessidade da permissão dos pais certamente criará uma barreira, já que os mesmos não discutem sua atividade sexual com a família. Os pais podem relutar em aceitar as reações adversas relacionadas à vacina, quando o risco de seus filhos contraírem uma DST provavelmente ocorrerá anos mais tarde. Alguns pais temem que o adolescente interprete a sua aprovação para a imunização como sendo uma tolerância às relações extraconjugais (ZIMET *et al.*, 2000).

Num nível social as pessoas podem se opor à prevenção das DST por questões morais quanto à sexualidade. Algumas argumentam que as DST são punições apropriadas para relações extraconjugais. Estes argumentos são frequentemente abordados em debates em programas de distribuição de camisinhas em escolas. A prevenção das DST por imunização também pode ser vista como uma contribuição ao declínio na moralidade sexual do núcleo familiar (ZIMET *et al.*, 2000).



Uma pesquisa feita sobre vacinação contra a hepatite B para adolescentes mostrou que a melhor forma de se obter a aceitação dos pais é através da grande importância dada à vacina pelos profissionais da saúde. Daí a importância destes profissionais discutirem a vacinação com os pacientes e seus respectivos pais (ZIMET *et al.*, 2000).

### **Mudança de comportamento após a imunização**

A imunização com o agente causal de uma DST poderia influenciar o comportamento através da redução da percepção pessoal quanto à suscetibilidade à doença e por criar uma percepção de que o parceiro de um futuro encontro, estando vacinado, seria a mesma coisa que “estar seguro” (ZIMET *et al.*, 2000).

A importância desta questão é intensificada pela evidência recente obtida de um estudo com recrutas militares da Uganda: recebendo uma imunização contra o HIV, 34% disseram que teriam mais parceiros sexuais e 50% iriam parar de usar camisinha. Outro estudo feito nos EUA, onde 140 adolescentes foram entrevistados e questionados a respeito de como se comportariam se recebessem uma vacina eficaz contra o HIV; 77% disseram que arriscariam um comportamento sexual de risco (ZIMET *et al.*, 2000).

### **Expectativas realistas**

Alguns dos cientistas mais renomados acreditam que o desenvolvimento de uma vacina eficaz não deve ser possível ou pelo menos não ocorrerá até que haja um entendimento da patogenia do vírus. Estes cientistas alegam que mais conhecimento é necessário antes que se possa inteligentemente prosseguir com o desenvolvimento de uma vacina. Outros estão dispostos a correr um risco pessoal participando como voluntário de uma vacina em teste (HEYWARD *et al.*, 1998).

O desenvolvimento de uma vacina é normalmente medido em décadas e caracterizado pelo avanço metodológico. Apesar do grande conhecimento adquirido até hoje a respeito do HIV, em um período de tempo relativamente curto, ainda há falta de conhecimento da patogenia fundamental da infecção e imunidade. Então é possível que através de múltiplos testes e estudos de casos controlados, haja uma identificação das correlações de proteção com os fatores que afetam a eficácia de uma vacina. Estes fatores são: variação genética do HIV, a via de transmissão, os possíveis efeitos da genética da população, fatores nutricionais e doenças coexistentes (HEYWARD *et al.*, 1998).

## DISCUSSÃO

Desde o reconhecimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, no começo da década de 80, até os dias atuais, poucas mudanças ocorreram no que diz respeito às vias de transmissão do agente responsável pela AIDS.

O contato sexual continua sendo a principal via de transmissão e atualmente não há os chamados “grupos de risco”. Este termo foi substituído por comportamento ou atitude de risco, devido ao grande aumento de heterossexuais portadores do HIV.

Quanto ao vírus da Imunodeficiência Humana várias mudanças ocorreram desde a sua identificação em 1983. Nesta época conhecia-se apenas um tipo viral, caracterizado por HIV-1; levando algumas pessoas à conclusão de que a produção de uma vacina eficaz ocorreria em um curto período de tempo.

Anos mais tarde, em 1986, outro tipo viral foi isolado em indivíduos do oeste africano e caracterizado por HIV-2. Desde então, estudos revelaram que o HIV possui uma taxa de variação genética muito alta, levando à descoberta de vários subtipos. Recentemente evidências de recombinação entre esses subtipos originaram os intersubtipos virais. Assim, existindo muitas variedades do HIV fica bastante difícil presumir que uma vacina, mesmo contendo alguns subtipos prevalentes, consiga imunizar uma pessoa contra as outras variedades existentes. Então, o ideal seria desenvolver vários tipos de vacinas, mas quem financiaria tal projeto? Toda esta variabilidade genética presente no HIV dificulta os estudos que se referem à resposta imune, mesmo tendo informações sobre o mecanismo que o vírus utiliza para invadir uma célula.

Há aproximadamente 40 milhões de pessoas portadoras do HIV no mundo. A maioria delas é jovem (sexualmente ativos) e está localizada nos países em desenvolvimento. Nesses países há carência nutricional, além da falta de recurso financeiro, condições ideais de higiene e saúde, de um programa eficaz de prevenção e conscientização da população a respeito da AIDS.

Quanto à produção de uma eventual vacina contra o HIV vários aspectos, presentes neste trabalho, merecem destaque: algumas das células responsáveis pela defesa, desencadeada pelo antígeno nos indivíduos, são o alvo do vírus HIV. Gera-se então uma falha na defesa, pois a expansão clonal dos linfócitos T e o surgimento de células de memória não ocorrem de maneira eficaz. Ainda não se conhece todo o mecanismo presente neste processo. Há necessidade de um grande número de

voluntários para testes e dentre eles, os homossexuais e bissexuais se mostraram dispostos em participar, mas a maior preocupação estava em se tornar infectado. Preocupação que está vinculada à não viabilidade da vacina, atualmente. Os mesmos voluntários foram apresentados no trabalho, como praticantes de relação sexual sem proteção e desconhecimento do histórico sexual do parceiro. Outros candidatos sugeridos a participar de um teste de eficácia incluem os adolescentes e recém-nascidos de mães portadoras do vírus. Neste caso haveria o envolvimento de toda uma estrutura familiar, com regras próprias, crenças religiosas e costumes variados. Um estudo e programa educacional desenvolvidos com muita seriedade deveriam abranger esta questão em todos os aspectos necessários.

Outro aspecto está relacionado com a mudança no comportamento sexual após uma imunização eficaz. Esta mudança preocupa, pois a falsa impressão de que estar vacinado é a mesma coisa que estar a salvo faz parte da interpretação de muitas pessoas. Existem muitas outras doenças sexualmente transmissíveis para as quais não há uma imunização eficaz e o uso do preservativo é indispensável.

A grande parte das vacinas candidatas são compostas de proteínas do envelope do HIV-1, derivadas do subtipo B, chamadas de vacinas recombinantes. As vacinas contendo vírus atenuados também estão em fase de teste e as que possuem o vírus vivo são inviáveis por questão de segurança.

O subtipo B é o mais prevalente nos países industrializados, onde o número de casos do HIV é menor quando comparado com os países em desenvolvimento. Mesmo existindo alguns projetos em andamento quanto à produção de vacinas com a cepa local de alguns países em desenvolvimento, não se observa um grande interesse em ampliá-los a outras localidades.

Atualmente, o uso de drogas antivirais tem mostrado resultados satisfatórios ao prolongar a sobrevivência do doente, mas pode levar alguns enfermos a acreditar que com a diminuição dos sintomas, devido ao uso do coquetel, a saúde própria esteja sendo readquirida. Este tipo de pensamento pode resultar em um aumento do número de portadores. Estes medicamentos não são acessíveis a todos. A disputa entre as indústrias farmacêuticas impede uma ampla distribuição, principalmente àqueles países que não possuem condições financeiras, nem tecnologia para sustentar uma produção própria.

Um aspecto não foi mencionado em nenhum trabalho: se realmente uma vacina contra o HIV mostrasse eficácia e estivesse disponível globalmente, qual o grupo populacional que deveria receber a vacina? Várias questões envolvem este aspecto: será

que um portador do HIV recebendo uma dose da vacina aumentaria a resposta imune a ponto de combater os vírus já existentes? Seria seguro administrar a vacina em crianças infectadas pelas mães? E quanto aos adolescentes? Qual seria o significado de estar vacinado? Que tipo de pensamento levaria um adolescente ou até mesmo um adulto sadio a receber uma dose da vacina contra o HIV?

Muitas outras questões podem ser levantadas a este respeito e todas devem receber atenção especial gerando discussões entre profissionais da saúde, educadores, líderes governamentais, psicólogos, assistentes sociais e comunidade em geral.

## CONCLUSÃO

Há uma preocupação maior por parte dos indivíduos em receber uma eventual vacina e tornar-se portador do HIV a praticar uma relação sexual sem o uso de preservativo e sem o conhecimento do histórico do parceiro. Esta preocupação está provavelmente fundamentada na antiga frase de que “comigo não vai acontecer” - frase muito ouvida atualmente. É uma afirmação baseada numa certeza ilusória que talvez represente uma desculpa para uma responsabilidade.

Mesmo com o surgimento de uma vacina para o HIV, o uso de um preservativo não deve ser descartado, pois além de existirem outras DSTs poderiam surgir novas variedades de HIV resistentes à vacina causando novas epidemias. Daí a importância de ressaltar que se realmente uma vacina contra o HIV for produzida, a eficácia dependerá de alguns fatores como mudança do comportamento e controle das DSTs.

É necessário um esforço dos países industrializados, em utilizar os subtipos prevalentes dos países em desenvolvimento para um candidato à vacina. Estes subtipos merecem atenção, pois é possível que vacinas baseadas num único subtipo, não sejam globalmente protetoras.

A conscientização populacional deve ter o apoio não somente dos órgãos do governo, mas também de líderes comunitários e da própria população; pois ainda há falta de esclarecimento em muitas questões. Estas questões envolvem posições religiosas (relações sexuais após o casamento e a não recomendação quanto ao uso de preservativo), opiniões relacionadas à moralidade (as DSTs são punições às relações extraconjugais) e a falta de informação (quanto ao longo período necessário até uma vacina estar realmente pronta para a aplicação).

As informações contidas neste trabalho revelam a dificuldade de produzir uma vacina eficaz contra o vírus HIV, mas apresentam também várias alternativas propostas e em fase de teste. A questão da AIDS não deveria ser correlacionada com “até que uma vacina esteja no mercado...”. Desde as primeiras notificações, há 21 anos, juntamente com as vias de transmissão descritas, ainda há pessoas que não possuem informação e aquelas que a possuem geralmente não a aplicam quando necessário.

As campanhas sobre a AIDS, no Brasil, são enfocadas em datas “especiais” como carnaval e no dia internacional da AIDS, como se o risco estivesse restrito a estas

duas épocas. Então mais campanhas, incluindo programas educacionais, deveriam ser apresentadas durante o ano.

O enfoque de uma meta esclarecedora sobre a AIDS, de ação imediata, seria eficaz se a população adotasse o uso do preservativo como um hábito e realmente avaliasse seu comportamento sexual. Mas a epidemia da AIDS é muito mais que isso, pois também está relacionada com fatores de condições dignas de vida: educação, assistência médica, emprego, moradia, nutrição, higiene, entre outras.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A. K.; A. H. LICHTMAN; J. S. POBER. **Imunologia Celular e Molecular**. 2. ed. p: 444 – 455. 1997
- BANGHAM, C. R. M.; R. E. PHILLIPS. What is required of an HIV vaccine? **The Lancet**. **350**: 1617 – 1621. 1997.
- BARTHOLOW, B. N.; K. M. MacQUEEN; J. M. DOUGLAS – JR; S. BUCHBINDER; D. McKIRNAN; F. N. JUDSON. Assessment of the changing willingness to participate in phase III HIV vaccine trials among men who have sex with men. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. **16 (2)**: 108 – 115. 1997.
- BENJAMINI, E.; G. SUNSHINE; S. LESKOWITZ. **Immunology. A Short Course**. 3. ed. Wiley – Liss, Inc. 484p. 1996.
- BERKLEY, S. HIV vaccine development for the world: an idea whose time has come? **AIDS Research and Human Retrovirus**. **14 (SUPPL. 3)**: S191 – S196. 1998.
- BROWN, A. E.; J. G. McNEIL. HIV vaccine development: a subtype E-specific strategy. **Southeast Asian Journal: Tropical Medicine and International Health**. **29 (2)**: 377 – 382. 1998.
- CRUSE, J. M.; R. E. LEUTIS. **Atlas of Immunology**. 1. ed. 451p. 1999.
- FRANÇA, M. S. J.; G. SCHEINBERG. AIDS, a hora da decisão. **Revista Galileu**. **118**: 39 – 50. 2001.
- GIRARD, M. The quest for an AIDS vaccine: myths and reality. **Biotechnologia Aplicada**. **15 (3)**: 191. 1998.
- GOLDENTHAL, K. L.; J. M. VAILLANCOURT; A. GEBER; D. R. LUCEY. Preventive HIV type 1 vaccine clinical trials: a regulatory perspective. **AIDS Research and Human Retrovirus**. **14 (SUPPL. 3)**: S333 – S340. 1998.
- GROEN, G. V. D.; P. N. NYAMBI; E. BEIRNAERT; D. DAVIS; K. FRANSEN; L. HEYNDRIKX; P. ONDOA; G. V. D. AUWERA; W. JANSSENS. Genetic variation of HIV type 1: relevance of interclade variation to vaccine development. **AIDS Research and Human Retrovirus**. **14 (SUPPL. 3)**: S211 – S221. 1998.
- GUTIÉRREZ, A. E.; J. L. V. GÓMEZ; J. S. AMOR. **Vacunas Ciencia y Salud**. Secretaria de Salud del México. 578p. 1992.

- HAYS, R. B.; S. M. KEGELES. Factors related to the willingness of young gay men to participate in preventive HIV vaccine trials. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. **20**: 164 – 171. 1999.
- HEYWARD, W. L.; K. M. MACQUEEN; H. W. JAFFE. Obstacles and progress toward development of a preventive HIV vaccine. Disponível em <http://www.cdc.gov>. 1997.
- HEYWARD, W. L.; K. M. MACQUEEN; K. L. GOLDENTHAL. HIV vaccine development and evaluation: realistic expectations. **AIDS Research and Human Retrovirus**. **14 (SUPPL. 3)**: S205 – S210. 1998.
- MANDELL, G. L.; E. J. BENNET; R. DOLIN. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4. ed. v: 1. Churchill Livingstone Inc. 1312 p. 1995.
- OLIVEIRA, A. R. D.; D. P. L. PEYNEAU ; L. A. MAGALHÃES. **Plantão Médico. Sexo, Prazer e Segurança**. Editora Biologia; Saúde – Rio de Janeiro. 131p. 1998.
- PASSOS, M. R. L. **DST. Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 4. ed. Editora Cultura Médica – Rio de Janeiro. 552p. 1995.
- PINSKY, L. Oral sex and possible HIV transmission. **Conference Report**. Disponível em <http://www.thebody.com>. 1994.
- PLOTKIN, S. A.; W. A. ORENSTEIN. **Vaccines**. 3. ed. Editora W. B. Saunders Company. 1230p. 1999.
- ROITT, I.; J. BROSTOFF; D. MALE. **Imunologia**. 5. ed. Editora Manole LTDA. p: 296 – 298. 1999.
- SCHECHTER, M.; D. V. MARANGONI. **Doenças Infeciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica**. Editora Guanabara Koogan SA – Rio de Janeiro. p: 423 – 461. 1994.
- SCHEER, S.; J. M. DOUGLAS – JR; E. VITTINGHOFF; B. N. BARTHOLOW; D. McKIRNAN; F. N. JUDSON; K. M. MacQUEEN; S. BUCHBINDER. Feasibility and suitability of targeting young gay men for HIV vaccine efficacy trials. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. **20**: 172 – 178. 1999.
- STITES, D. P.; A. I. TERR; T. G. PARSLOW. **Medical Immunology**. 9. ed. p: 626 – 749. 1997.
- THAPINTA, D.; R. A. JENKINS; D. D. CELENTANO; S. NITAYAPHAN; P. BUAPUNTH; A. TRIAMPON; P. A. MORGAN; C. KHAMBOONRUANG; C. SUWANARACH; Y. YUTABOOTR; S. RUCKPHAOPUNT; S. SUWANKITI; V. TUBTONG; W. CHEEWAWAT; J. G. McNEIL; R. A. MICHAEL. Evaluation of



- behavioral and social issues among Thai HIV vaccine trial volunteers. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. **20**: 308 – 314. 1999.
- VERMUND, S. H. Rationale for the testing and use of a partially effective HIV vaccine. **AIDS Research and Human Retrovirus**. **14 (SUPPL. 3)**: S321 – S323. 1998.
- WOLFFERS, I. Biomedical and development paradigms in AIDS prevention. **Bulletin of The World Health Organization**. **78 (2)**: 267 – 273. 2000.
- ZIMET, G. D.; R. M. MAYS; J. D. FORTENBERRY. Vaccines against sexually transmitted infections. Promise and problems of the magic bullets for prevention and control. **Sexually Transmitted Diseases**. **27 (1)**: 49 – 52. 2000.