

IMUNOLOGIA – CAPÍTULO QUATORZE

IMUNIZAÇÃO

Dr Abdul Ghaffar e Dr Tariq Haqqi

Tradução: PhD. Myres Hopkins

IMUNOLOGIA – CAPÍTULO QUATORZE

IMUNIZAÇÃO

Dr Abdul Ghaffar e Dr Tariq Haqqi

Tradução: PhD. Myres Hopkins

Imunização é o meio de prover proteção específica contra a maioria dos patógenos nocivos comuns. O mecanismo da imunidade depende do local onde está o patógeno e também do mecanismo da sua patogênese. Dessa forma, se o mecanismo da patogênese envolve **exotoxinas**, o único mecanismo imune eficiente contra ele seria anticorpos neutralizadores que preveniriam sua ligação ao receptor apropriado e a promoção de sua degradação e eliminação pelo fagócitos. Por outro lado, se o patógeno produz doença por outros meios, o anticorpo teria que reagir com o organismo e eliminá-lo por lise mediada pelo complemento ou fagocitose e morte intracelular. Entretanto, se o organismo é localizado intracelularmente, ele não será acessível a anticorpos enquanto estiver no interior e a célula que o mantém terá que ser destruída e, somente assim o anticorpo poderá ter algum efeito. A maioria das infecções virais e bactérias intracelulares e protozoários são exemplos de tais patógenos. Neste caso, as células que os contêm têm que ser destruídas por elementos da **imunidade mediada por células** ou, se eles fazem a célula infectada expressar antígenos especiais reconhecíveis por anticorpos, a morte dependente de anticorpo ou do complemento pode expor o organismo a elementos da imunidade humoral. Alternativamente, células contendo patógenos intracelulares por si só podem ser ativadas para matar o organismo. Este não é o caso de patógenos que têm a capacidade de sobreviver dentro de células fagocíticas.

Imunidade específica pode resultar em imunização passiva ou ativa e ambos os modos de imunização podem ocorrer por processos naturais ou artificiais (Figura 1).

IMUNIDADE PASSIVA

Imunidade pode ser adquirida sem que o sistema imune seja estimulado por um antígeno. Isso é feito pela transferência de soro ou gamaglobulinas de um doador imune para um indivíduo não imune. Alternativamente, células imunes de um indivíduo imunizado podem ser usadas para transferir imunidade. Imunidade passiva pode ser adquirida naturalmente ou artificialmente.

Imunidade passiva naturalmente adquirida

Imunidade é transferida da mãe para o feto através da transferência placentária de IgG ou transferência pelo [colostró](#) de IgA.

Imunidade passiva artificialmente adquirida

Imunidade é frequentemente transferida artificialmente pela injeção com gamaglobulinas de outros indivíduos ou gamaglobulinas de um animal imunizado. A transferência passiva de imunidade com globulinas imunes ou gamaglobulinas é praticada em numerosas situações agudas ou infecções (difteria, tétano, sarampo, phtheria, tetanus, measles, hidrofobia, etc.), envenenamento (insetos, répteis, botulismo), e como uma medida profilática ([hipogamaglobulinemia](#)). Nessas situações, gamaglobulinas de origem humana são preferíveis embora anticorpos específicos desenvolvidos em outras espécies são eficientes e são usados em alguns casos (envenenamento, difteria, tétano, gangrena gasosa, botulismo). Enquanto esta forma de imunização tem a vantagem de prover proteção imediata, gamaglobulina heterólogas são eficientes durante apenas por uma curta duração e frequentemente resulta em complicações patológicas ([doença do soro](#)) e [anafilaxia](#). Imunoglobulinas homólogas têm o risco de transmitir hepatites e HIV.

Transferência passiva de imunidade mediada por célula pode também ser conseguida em certas doenças (cancer, imunodeficiência). Entretanto, é difícil encontrar doador com histocompatibilidade adequada e há risco severo de doença do tipo rejeição enxerto x hospedeiro.

Veja também Capítulo de Virologia "[Vacinas](#)" neste Livro-texto Online



Figura 1A. Edward Jenner conduz uma vacinação



B. Incidências em Pré e pós vacinação contra doenças infecciosas comuns



C. Modos de imunização



D. Marcos da imunização



Figura 2 Introdução da varíolação



Figura 3

Vacinas vivas atenuadas



Figura 4 Vacinas com organismos mortos inteiros



Figura 5

Vacinas de fragmentos Microbianos

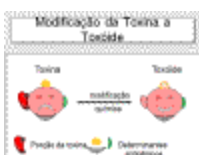


Figura 6 Modificação de toxina a toxóide



Figura 7

IMUNIDADE ATIVA

Esta se refere à imunidade produzida pelo corpo após exposição d antígenos.

Imunidade ativa naturalmente adquirida

Exposição a diferentes patógenos leva a infecções sub-clínicas ou clínicas que resultam em uma resposta imune protetiva contra esses patógenos.

Imunidade ativa artificialmente adquirida

Imunização pode ser conseguida ao administrar patógenos vivos ou mortos ou seus componentes. Vacinas usadas para imunização ativa consistem em organismos vivos (atenuados), organismos completos mortos, componentes microbianos ou toxinas secretadas (que tenham sido detoxificadas).

Vacinas vivas

A primeira vacina viva foi a da varíola bovina introduzida por Edward Jenner como uma vacina para a varíola (ver [seção sobre vacina](#)); entretanto, a inoculação usando pus de um paciente com um caso ameno de varíola tem sido usado por cerca de milhões de anos (figure 2).

Vacinas vivas são usadas contra várias infecções virais (polio, a vacina do Sabin), sarampo, caxumba, rubéola, varicela, hepatite A, febre amarela, etc.) (figura 3). O único exemplo de vacina bacteriana viva é a da tuberculose (*Mycobacterium bovis*: Bacilo de Calmette-Guérin - BCG). Enquanto muitos estudos têm mostrado a eficácia da vacina BCG, vários outros estudos põem dúvida nos seus benefícios.

Vacinas vivas normalmente produzem infecções não clínicas auto-limitantes e levam a subsequente imunidade, ambas humoral e mediada por células, sendo a última essencial para patógenos intracelulares. Entretanto, elas têm um sério risco de causar doenças verdadeiras em indivíduos imunocomprometidos. Além disso, uma vez que vacinas vivas são frequentemente atenuadas (tornadas menos patogênicas) pela passagem em animal ou por mutação térmica, elas podem reverter às suas formas patogênicas e causar doenças sérias. É por essa razão que a vacina da pólio viva (Sabin), que foi usada por muitos anos, tem sido substituída em muitos países pela vacina inativada (Salk).

Vacinas mortas

Enquanto vacinas vivas normalmente produzem apenas infecções não clínicas auto-limitantes e subsequente imunidade, elas têm o sério risco de causar doenças verdadeiras em indivíduos imunocomprometidos. Vacinas virais mortas (aquecimento, agentes químicos ou irradiação UV) incluem as da pólio (vacina Salk), influenza, hidrofobia, etc. A maioria das vacinas bacterianas são organismos mortos (tifo, cólera, peste bubônica, coqueluche, etc.) (figura 4). Outras vacinas bacterianas utilizam os componentes de suas paredes celulares (haemophilus, coqueluche, meningococos, pneumococos, etc.) (figura 5). Algumas vacinas virais (hepatite-B, hidrofobia, etc.) consistem de proteínas antigênicas clonadas em um vetor adequado (ex. fungo). Quando o mecanismo patogênico de um agente envolve uma toxina, uma forma modificada de toxina (toxóide) é usado como uma vacina (ex., difteria, tétano, cólera) (figura 6). Essas subunidades de vacina são desenhadas para reduzir os problemas de toxicidade. Cada tipo de vacina tem suas próprias vantagens e desvantagens (figura 7).

Subunidades de vacinas

Algumas vacinas consistem de sub-componentes dos organismos patogênicos, usualmente proteínas ou polissacarídeos. Uma vez que polissacarídeos são relativamente fracos antígenos T-independentes, e produzem respostas apenas do tipo IgM sem memória imunológica, eles fazem respostas mais imunogênicas pela conjugação com proteínas (ex. Hemofilus, meningococos, pneumococos, etc.). Vacinas contra hepatite B e hidrofobia consistem em proteínas antigênicas clonadas em um vetor adequado (ex., fungo). Essas vacinas em subunidades são desenhadas para reduzir problemas de toxicidade e risco de infecção. Quando o mecanismo patogênico de um agente envolve uma toxina, uma modificada forma de toxina (toxóide) é usada como vacina (ex. Difteria, tétano, etc.). Toxóides, embora percam sua toxicidade, eles continuam imunogênicos.

Outras vacinas novas

Uma variedade de novas abordagens para a imunização ativa estão em fase de investigação e são usadas apenas experimentalmente. Elas incluem anticorpos anti-idiotipos, vacinas ante DNA e peptídeos imunodominantes (reconhecidos pelas moléculas de MHC) e podem estar disponíveis no futuro. Anticorpos anti-idiotipo contra anticorpos anti-polissacarídeos produzem respostas imune duradouras com memória imunológica. Genes de peptídeos virais clonados em vetores, quando injetados transfectam células hospedeiras e conseqüentemente produzem uma resposta semelhante àquela produzida contra vírus vivos atenuados (ambas resposta mediada por células e humoral). Peptídeos imunodominante são simples e fáceis de preparar e, quando incorporados em polímeros de MHC, podem provocar respostas tanto humorais como mediadas por células.

Adjuvantes

Antígenos mais fracos podem se tornar mais imunogênicos pela adição de outros agentes químicos. Tais agentes químicos são conhecidos como adjuvantes. Existem muitas substâncias biológicas ou químicas que têm sido usadas em condições experimentais (Tabela 1). Entretanto, somente o sal de Alumínio (alum) foi aprovado para uso humano e é incorporado na vacina DTP. Além disso, Furthermore, a coqueluche por si só tem efeitos adjuvantes. Adjuvantes usados experimentalmente incluem misturas de óleo e detergentes, com (adjuvante de Freund completo) ou sem certas bactéria (adjuvante de Freund incompleto). As bactérias mais comumente usadas em um adjuvante são Micobactéria (BCG) e Nocardia. Em algumas instâncias frações subcelulares dessas bactérias podem também ser usadas com eficiência como adjuvantes. Formulações adjuvantes nunca incluem polímeros sintéticos e oligonucleotídeos. A maioria dos adjuvantes recohecem receptores tipo TOLL ativando assim fagócitos mononucleares e induzindo citocinas seletivas que podem aumentar respostas Th1 ou Th2, dependendo da natureza do adjuvante.

Tabela 1. Adjuvantes selecionados em uso clínico ou experimental

Tipo de adjuvante	Uso humano	Apenas experimental
Salts: alumínio hidróxido alumínio fosfato calcium fosfato	Sim Sim	Lenta liberação do antígeno, interação com TLR e indução de citocina
Hidróxido de berílio	Não	
Partículas sintéticas: Lipossomos ISCOMs polilactatos	Não Não	Lenta liberação do antígeno
Polinucleotídios: CpG e outros	Não*	
Produtos bacterianaNãos: B.pertussis	Sim	Interação com TLR e indução de citocina
M. bovis (BCG e outras)	Não	
Óleos minerais	Não	Estoque de antígeno

Citocinas:		Ativação de diferenciação de células T- e B e APC
IL-1, IL-2, IL12, IFN- γ , etc.	Não*	
* Uso experimental em malignidades humanas		

A imunidade protetora conferida por uma vacina pode durar toda a vida (sarampo, caxumba, rubéola, varíola, tuberculose, febre amarela, etc.) ou pode durar poucos meses (cólera). A imunização primária deve ser dada aos 2-3 meses de idade (difteria, coqueluche, tétano, pólio) ou aos 13-15 meses (caxumba, sarampo, rubéola). O protocolo atualmente recomendado para a rotina de imunização nos Estados Unidos (recomendados pelo CDC e AIP) está resumido na Tabela 2. Este protocolo é revisado anualmente ou conforme necessário pelo comitê conselheiro de práticas de imunização (AICP).

Protocolos de imunização



Tabela 2 Protocolo para Imunização Ativa de Crianças Normais*

Idade	Nascimento	Meses								Anos	
		1	2	4	6	12	15	18	19-23	2-3	4-6
Hepatite-B ¹	HeB	HeB		¹	HeB						HeB
Rotavirus			Rota	Rota	Rota						
Difteria, Tétano, Coqueluche ³			DTaP	DTaP	DTaP	3	DTaP				DTaP
<i>Hemophilus influenzae-b</i> (CV) ⁴			Hib	Hib	Hib ⁴	Hib					
Pneumocócica ⁵			PCV	PCV	PCV	PCV				PPV	
Poliovírus Inativado			IPV	IPV	IPV						IPV
Influenza ⁶					Influenza (anualmente)						
Sarampo, Caxumba, Rubéola ⁷						MMR				MMR	MMR
Varicela ⁸						Var					

Hepatite A ⁹						Hep A (2 doses)	Série HepA
Meningocócica ₁₀							MCV4

*Recomendado pelo comitê conselheiro de práticas de imunização (AICP). Academia americana de Pediatria (2008).

NOTAS

Faixa de idades recomendadas	Certos grupos de alto risco
------------------------------	-----------------------------

CDC [Protocolos de imunização](#)

Imunização profilática versus imunização terapêutica

A maioria das vacinas são administradas profilaticamente, ou seja, antes da exposição ao patógeno. Entretanto, algumas vacinas podem ser administradas terapêuticamente, ou seja após a exposição (ex. Virus da hidrofobia). A eficácia deste modo de imunização depende da taxa de replicação do patógeno, do período de incubação e do mecanismo de patogenicidade. Por esta razão, apenas uma injeção de reforço da vacina de tétano é suficiente se a exposição ao patógeno ocorrer em menos de 10 anos e se a exposição é mínima (ferimentos relativamente superficiais). Em uma situação onde patógenos têm curtos períodos de incubação, o mecanismo de patogenicidade é tal que mesmo uma pequena quantidade da molécula patogênica poderia ser fatal (ex. Tétano e difteria) e/ou o bolus da infecção é relativamente grande, a imunização passiva e ativa pós exposição são essenciais. A imunização passiva profilática também é normal nos casos de defeitos no sistema imune, tais como hipogamaglobulinemias.

Efeitos adversos da imunização

Imunização ativa pode causar febre, mal estar e desconforto. Algumas vacinas podem causar também dores nas juntas ou artrite (rubéola), convulsões, às vezes fatal (coqueluche), ou distúrbios neurológicos (influenza). Alergias ao ovo pode ser desenvolvida como consequência de vacinas virais produzidas no ovo (sarampo, caxumba, influenza, febre amarela). Injeções de reforço levam a efeitos inflamatórios mais pronunciados do que na imunização primária. Os efeitos dignos de nota e mais sérios documentados têm sido os que se seguem à vacina DTP (Tabela 3). A maioria deles foram atribuíveis ao componente para coqueluche da vacina e foi eliminado com o uso da preparação acelular de *B. pertussis*.

Tabela 3. Taxas aproximadas e eventos adversos ocorrendo dentro de 48 horas após vacinação DTP	
Evento	Frequência
Local	
Vermelhidão, inchaço, dor	1 em 2-3 doses
Sistêmico ameno/moderado	
Febre, sonolência, irritabilidade	1 em 2-3 doses
Vômito, anorexia	1 em 5-15 doses
Sistêmico mais sério	
Choro contínuo, febre	1 em 100-300 doses
desmaio, convulsões	1 em 1750 doses
Encefalopatia aguda	1 em 100,000 doses
Déficit neurológico permanente	1 em 300,000 doses

Você aprendeu:

Diferentes maneiras de adquirir imunidade

Qual maneira é usada ou aplicável em qual situação

Vantagens e desvantagens de diferentes modos de imunização

Lógica da criação de vacinas

Riscos e benefícios da vacinação