

# BASES IMUNOLÓGICAS PARA O USO DE VACINAS, SOROS E IMUNOGLOBULINAS NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS

JOSÉ LUIZ DA SILVEIRA BALDY\*

## RESUMO

*Revisão dos mecanismos imunológicos através dos quais se pode obter proteção contra doenças infecciosas com o emprego de vacinas, soros e imunoglobulinas. Descrição dos tipos de imunidade natural e artificial, específica e inespecífica. Discussão dos motivos pelos quais algumas vacinas determinam proteção duradoura e outras, proteção transitória, e referência aos mecanismos de imunidade celular e humoral implicados em cada um desses tipos de resposta. Descrição dos principais fatores ligados à vacina e ao vacinado que interferem na resposta imune. Revisão dos fundamentos e tipos de imunização passiva usada na prevenção e tratamento de doenças infecciosas.*

## INTRODUÇÃO

Dentro o número infinito de microrganismos existentes na natureza, apenas algumas dezenas de gêneros são capazes de causar doença no homem. Muitos desses microrganismos, quer patogênicos ou saprófitas, podem fazer parte da flora endógena, encontrada em pele, boca, narinas, orofaringe, secreções e fezes de indivíduos normais.

Do confronto permanente entre agentes infecciosos (vírus, clamídias, riquetsias, bactérias, fungos, protozoários e helmintos) e o homem, sucede o desenvolvimento de múltiplos tipos de relações, cujas características variáveis dependem basicamente de particularidade do agente infeccioso e das condições imunitárias do hospedeiro. Da interação entre microrganismos e o hospedeiro humano resulta o comensalismo (em que o microrganismo é o único beneficiado, sem prejuízo para o hospedeiro), a simbiose ou mutualismo (de que ambos se beneficiam) ou o parasitismo (em que o microrganismo se beneficia, com prejuízo para o hospedeiro humano).

Dá-se o nome de infecção à penetração, implantação, proliferação e/ou desenvolvimento, no organismo humano, dos agentes de doenças transmissíveis. O balanço que se estabelece na dependência da patogenicidade do agente infeccioso e das condições imunitárias do hospedeiro humano vai condicionar o aparecimento ou não da doença in-

fecciosa, com seu cortejo de sintomas e sinais, qualquer que seja o resultado dessa interação — infecção subclínica (inaparente) ou doença infecciosa — vai haver, como regra, nos infectados que se recuperam, o aparecimento de imunidade específica, de intensidade variável, duradoura ou transitória (Quadro I).

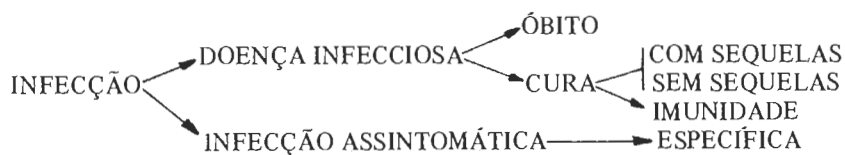
É muito antiga a verificação segundo a qual a ocorrência prévia de determinadas moléstias (em particular as hoje caracterizadas como doenças infecciosas) evitava o seu reaparecimento quando o indivíduo anteriormente acometido entrava mais tarde em contato com enfermos, sobretudo durante epidemias. Alguma modificação no seu organismo o protegia de readquirir a doença. Já no século XI, os chineses, ao observar esse fenômeno, introduziram a prática da variolização, inoculando crostas de doentes com varíola nas narinas de indivíduos sadios, com o objetivo de protegê-los. Apesar do alto risco dessa prática — de que resultava a morte de grande número de pessoas

inoculadas —, a sólida proteção que conferia chegou inclusive a promover sua aplicação no Ocidente.

A partir da observação de que ordenhadoras de vacas, que apresentavam com frequência o *cowpox*, moléstia própria desses animais, responsável pelo aparecimento de lesão postulosa nas mãos das ordenhadoras, não adquiriam varíola quando em contato com enfermos, Jenner, na Inglaterra, em 1796, instituiu a prática da inoculação de material obtido das lesões do *cowpox* na pele de indivíduos hígidos que não tinham tido varíola, e demonstrou a eficácia do método em protegê-los contra essa doença. Desse modo foi que se introduziu o emprego da imunização ativa, cerca de 100 anos antes de se estabelecerem os fundamentos da moderna imunologia e 3/4 de século antes das descobertas de Pasteur, a partir das quais se definiu a participação de microrganismos na etiologia de muitas moléstias.

Estudando o emprego de agentes atenuados na prevenção de doenças

QUADRO I — Resultantes da infecção e da doença infecciosa



\* Professor Titular da Disciplina de Doenças Transmissíveis do Departamento de Clínica Médica — Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

infecciosas (carbúnculo, raiva e cólera aviária), Pasteur deu aos príncípios ativos utilizados o nome de vacinas (do latim *vacca*), em homenagem às circunstâncias da descoberta de Jenner.

As descobertas de Pasteur e Koch (segunda metade do séc. XIX), o isolamento de toxinas por Roux & Yersin (1885) e a obtenção do soro antidiftérico (antitóxico) por Behring & Kitasato (1890), ao lado dos conceitos de imunidade humoral e imunidade celular, introduzidos por Ehrlich e Metchnikoff no fim do século XIX, constituíram os passos iniciais que deram fundamento científico às práticas de imunização ativa e passiva, que logo se ampliaram e se tornaram generalizadas.

Ao uso de toxóides (toxinas modificadas pelo calor ou pelo formaldeído), bactérias e vírus inativados e bactérias vivas modificadas (BCG), sucedeu-se, por fim, com o advento da cultura em ovo embrionado ou em células mantidas vivas artificialmente (culturas de tecidos), a possibilidade de obter vírus atenuados e utilizá-los como agentes altamente eficazes de imunização ativa.

Ao emprego prático da antitoxina diftérica e tetânica (soros obtidos de animais hiperimunizados) seguiu-se a obtenção, pelo mesmo processo, e o uso, com variado grau de eficácia, de soros heterólogos antibacterianos (antipneumocócico, antimeningocócico, etc.). No início da década de 40, com os métodos de separação de frações protéicas do plasma humano (Cohn), criou-se a possibilidade de aplicação terapêutica de imunoglobulinas homólogas, obtidas do *pool* de plasma de indivíduos normais (*imunoglobulina humana normal*) ou de convalescentes de doenças infecciosas ou pessoas hiperimunizadas (*imunoglobulina humana específica*).

#### TIPOS DE IMUNIDADE

A) RESISTÊNCIA NATURAL OU IMUNIDADE INESPECÍFICA – A resistência natural – também denominada imunidade inata ou inespecífica – é proporcionada por diversos mecanismos de proteção do organismo humano, que se opõem espontaneamente à penetração, à multiplicação e à persistência dos agentes infecciosos. Além de outras influências (doenças associadas, traumatismos, queimaduras, ação de drogas e medicamentos), interferem sobre seus efeitos fatores genéticos e nutricionais, sexo e idade. Sua parti-

cipação na resposta aos microrganismos invasores é imediata e inespecífica, porém sua eficácia não é absoluta, não conseguindo impedir, muitas vezes, o progresso da infecção. Constitui, por assim dizer, a linha de frente da defesa antiinfecciosa.

A integridade da pele e das mucosas e a presença de substâncias com ação inespecífica antiinfecciosa nas secreções cutâneo-mucosas e no soro, em associação com outros mecanismos, constituem os elementos básicos da resistência natural. O sistema do complemento, o processo inflamatório e a fagocitose promovida por neutrófilos polimorfonucleares integram os mecanismos de resistência natural às respostas de imunidade específica, mais efetiva, porém mais tardia.

Os mecanismos da resistência natural encontram-se resumidos no QUADRO II.

B) IMUNIDADE ESPECÍFICA – A imunidade específica consiste na proteção individualizada, altamente eficaz, a cada agente infeccioso. Pode ser ativa ou passiva, natural ou artificial (QUADRO III).

A imunidade específica ativa é obtida naturalmente como conseqüência do estímulo que se estabelece durante a interação dos patógenos (infecção assintomática ou doença infecciosa) com o sistema linforreticular dos indivíduos acometidos. Pode também ser adquirida artificialmente, com a administração de vacinas. Esse tipo de imunidade é freqüentemente duradoura e só se consolida alguns dias ou semanas após o estímulo prévio de que necessita para estabelecer-se. Ao contrário da resistência natural, a imunidade específica não é espontânea, requerendo um período de latência, após o estí-

#### QUADRO II – Mecanismos da imunidade inespecífica

- 1 – Proteção mecânica e química – pele, mucosas e tecidos
  - a) PROTEÇÃO MECÂNICA: INTEGRIDADE ANATÔMICA E FUNCIONAL DE PELE E MUCOSAS
  - b) PROTEÇÃO QUÍMICA – PELE (GLÂNDULAS SUDORÍPARAS E SEBÁCEAS), MUCOSAS E TECIDOS
    - Ácido láctico
    - Ácidos graxos não saturados de cadeia longa
    - Lisozima
    - Ácido clorídrico
    - Acidez vaginal e urinária
    - Bactérias intestinais
    - Ácido hialurônico
    - Baixo pH de espaços extracelulares
    - Alto pO<sub>2</sub> alveolar
- 2 – Fatores humorais
  - Complemento
  - Lisozima
  - Intérféron
  - Polipeptídeos
  - Betalisina
- 3 – INFLAMAÇÃO E FAGOCITOSE

#### QUADRO III – Tipos de imunidade específica

- 1 – ATIVAMENTE ADQUIRIDA
  - a) NATURAL (INFECÇÕES CLÍNICAS E SUBCLÍNICAS)
  - b) ARTIFICIAL (VACINAÇÃO)
- 2 – PASSIVAMENTE ADQUIRIDA
  - a) NATURAL
    - Congênita
    - Colostro
    - Leite Materno
  - b) ARTIFICIAL (SOROS E IMUNOGLOBULINAS)

mulo antigênico, para tornar-se efetiva.

A imunidade específica passivamente adquirida também pode ser natural e artificial, estabelecendo-se de imediato quando se administram soros ou imunoglobulinas específicas obtidas de doadores homólogos ou heterólogos. Ao contrário da imunidade específica ativamente adquirida, não requer período de latência para que sua ação protetora se efetive, mas em contraposição sua persistência é sempre transitória.

Imunidade humoral e celular – Órgãos linfóides primários (OLP) e órgãos linfóides secundários (OLS) constituem o sistema linforreticular. Nos OLP os linfócitos, originários das células primitivas da medula óssea, diferenciam-se em linfócitos T e B. No timo, diferenciam-se os linfócitos T ou timo-dependentes, e na bursa de Fabricius (bem definida nas aves e cujo equivalente humano é a própria medula óssea ou nódulos linfóides da submucosa intestinal) individualizam-se os linfócitos B ou bursa-dependentes (Fig. 1).

Através da circulação sanguínea, os linfócitos T e B vão alojar-se nos órgãos linfóides secundários (gânglios linfáticos, baço e nódulos linfóides da submucosa do aparelho digestivo e respiratório); nos OLS os dois tipos de linfócitos são encontrados em localização diferente, definindo-se áreas T e B-dependentes dos OLS (QUADRO IV).

Também se encontram nos OLS macrófagos e células dendríticas reticulares, responsáveis pela captação, preparo e subsequente apresentação dos antígenos aos linfócitos. É, pois, nos OLS onde se vai desenvolver o estímulo antigênico dos linfócitos não comprometidos, através de cuja atividade tem expressão e resposta imune específica.

A estimulação antigênica dos linfócitos B transforma-os em plasmócitos, responsáveis pela produção de anticorpos (imunoglobulinas). A estimulação antigênica dos linfócitos T determina

sua proliferação em linfoblastos, de que têm origem os linfócitos responsáveis pela produção de substâncias (não anticorpos) que recebem a designação genérica de linfocinas, e pela ação direta por mecanismos de linfocitotoxicidade da imunidade celular. Em ambas as populações de linfócitos (T e B), o contato com o antígeno promove

a individualização de linfócitos-memória T e B, que alojados, nos OLS, vão conservar a lembrança do primeiro contato com o antígeno, e responder imediatamente, com muito maior eficácia, no segundo encontro e nos subsequentes. Da resposta imunogênica também resulta a individualização de linfócitos T auxiliares e supressores, em sub-

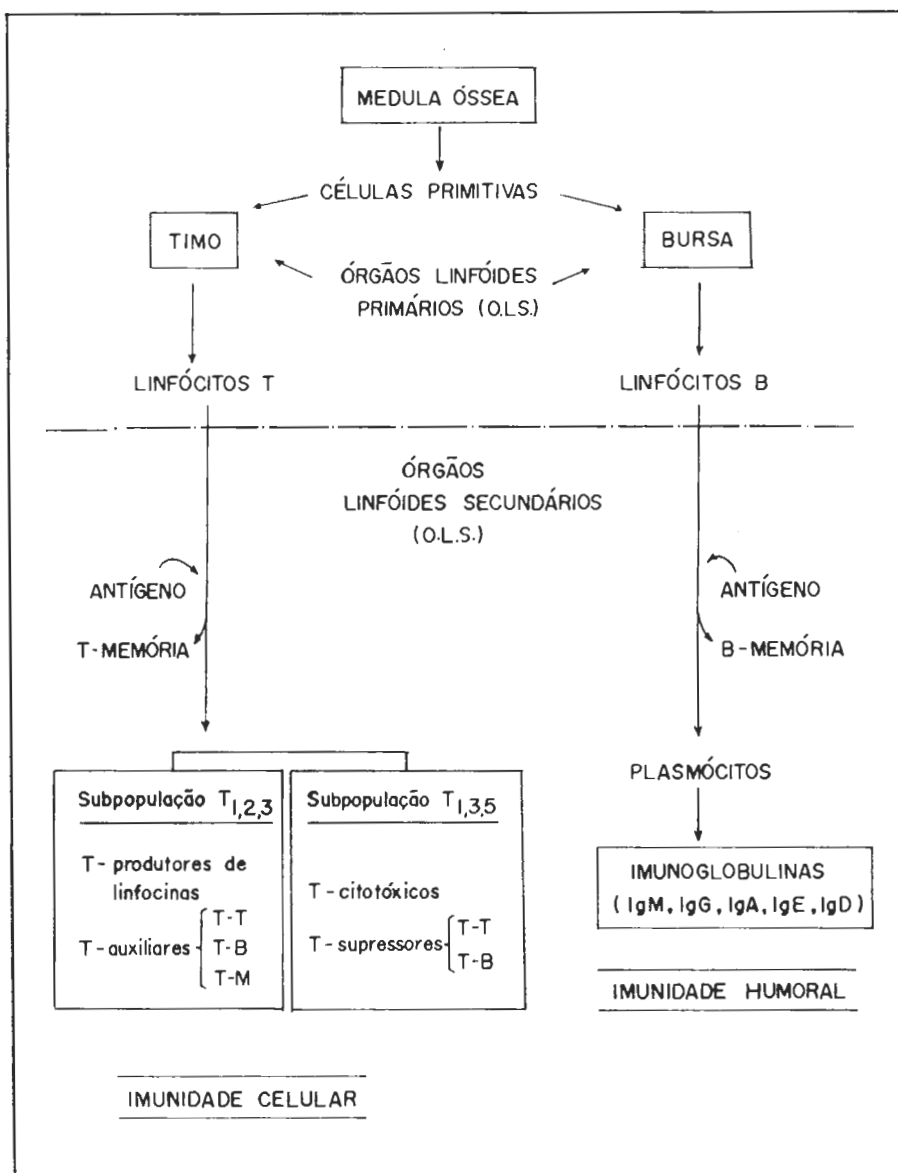


Fig. 1 – Dicotomia do sistema linfóide: imunidade celular e imunidade humoral

QUADRO IV – Distribuição proporcional de linfócitos T e B em órgãos linfóides, sangue e ducto torácico

LOCAL	T (%)	B (%)
Medula óssea	< 25	> 76
Timo	> 97	< 3
Gânglios linfáticos	85	15
Baço	50	50
Sangue	85	15
Ducto torácico	90	10

populações diferentes de células, que controlam a atividade de linfócitos B e dos outros linfócitos T (Fig. 1).

Para o aparecimento da resposta imune efetiva, após o primeiro contato dos antígenos com os linfócitos T e B, são necessários alguns dias ou semanas, tempo que recebe o nome de período latente. Nem segundo contato a resposta é rápida e muito intensa (resposta secundária), conforme se verifica na Fig. 2.

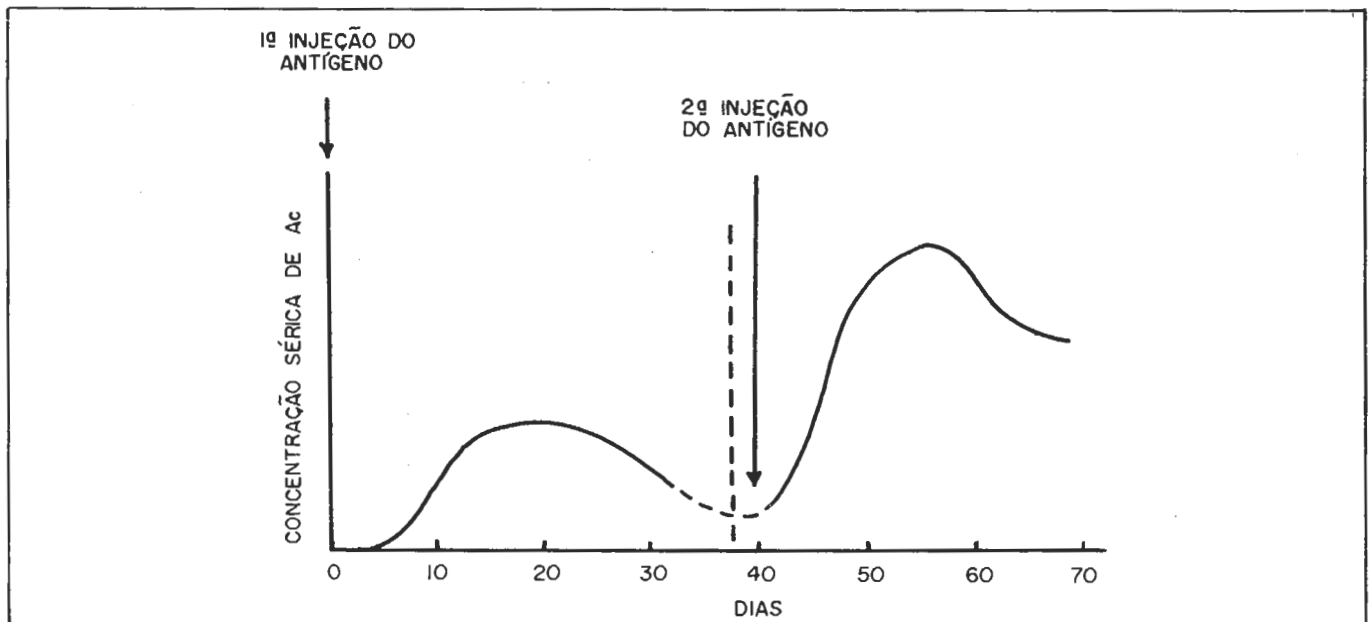


Fig. 2 – Resposta primária e secundária

Os conceitos de resposta primária, secundária e período latente são fundamentais para a compreensão do que ocorre, em indivíduos já vacinados e nos susceptíveis, em termos de rapidez e intensidade da resposta imune.

Imunidade humoral – Das imunoglobulinas (IgM, IgG, IgA, IgD e IgE), somente as três primeiras estão reconhecidamente implicadas na proteção humoral contra as doenças infecciosas. Os anticorpos séricos IgG e IgA são

monômeros, isto é, apresentam em sua estrutura, esquematizada na Fig. 3, duas cadeias leves e duas cadeias pesadas, com seus fragmentos Fab (através do qual se dá a ligação com os antígenos) e Fc (fração cristalizável), pelo qual se ligam às células com receptores especiais e no qual se dá a fixação do complemento. As IgA-secretoras, produzidas em nódulos linfóides das submucosas e atuantes em nível de secreções, são dímeros (duas moléculas

monoméricas ligadas pela cadeia J e contendo a peça secretora) e as IgM séricas são pentâmeros (Fig. 3).

A IgA-secretora é encontrada em secreções das mucosas do aparelho digestivo e respiratório, e em outras secreções. A importância das IgA-secretoras refere-se particularmente ao bloqueio que sua presença opõe à penetração e proliferação dos agentes infecciosos na porta de entrada, sendo óbvio seu significado na proteção contra infecções respiratórias e gastrintestinais.

A concentração das imunoglobulinas séricas segundo a idade encontra-se referida no QUADRO V.

As IgM são as primeiras imunoglobulinas produzidas pelo feto e também as primeiras a alcançar valores próximos aos do adulto, por volta do 12o. mês de vida extra-uterina. Já as IgG e as IgA atingem concentrações séricas correspondentes a cerca de 75% das do adulto em torno, respectivamente, do 24o. e do 48o. mês de vida. O recém-nascido possui alta concentração sérica de IgG, as únicas que se transferem de mãe para o feto através da placenta. As IgG, passiva e naturalmente adquiridas pelo feto, são responsáveis pela proteção transitória, específica, contra diversos agentes infecciosos, de que a criança se conserva provida durante alguns meses. Na Fig. 4. ilustra-se o aparecimento sucessivo e a concentração sérica das imunoglobulinas IgM, IgG e IgA.

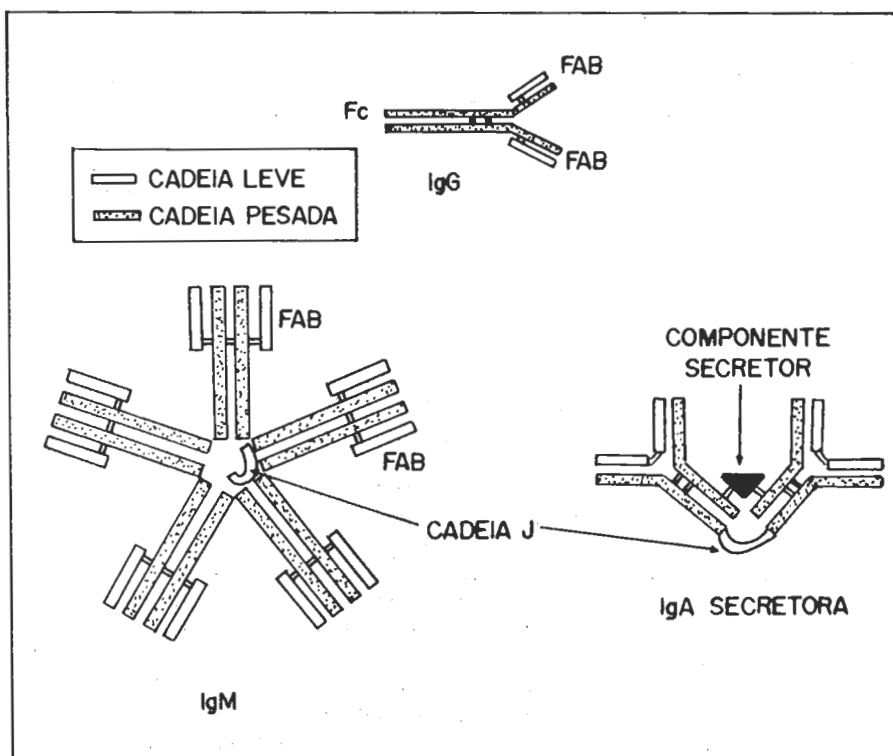


Fig. 3 – Esquema da estrutura das imunoglobulinas IgG, IgA-secretora e IgM

QUADRO V – Concentrações das imunoglobulinas séricas em indivíduos normais de diversas idades (Simplificado de Stiehm & Fudenberg <sup>(8)</sup> )						
IDADE	IgM		IgG		IgA	
	mg/dl	% do adulto	mg/dl	% do adulto	mg/dl	% do adulto
RN	1031 + 200	89 + 17	11 + 5	11 + 5	2 + 3	1 + 2
1 – 3 m	430 + 119	37 + 10	30 + 11	30 + 11	21 + 13	11 + 7
4 – 6 m	427 + 186	37 + 16	43 + 17	43 + 17	28 + 18	14 + 9
7 – 12 m	661 + 219	58 + 19	54 + 23	55 + 23	37 + 18	19 + 9
13 – 24 m	762 + 209	66 + 18	58 + 23	59 + 23	50 + 24	25 + 12
25 – 36 m	892 + 183	77 + 16	61 + 19	62 + 19	71 + 37	36 + 19
3 – 5 a	929 + 228	80 + 20	56 + 18	57 + 18	93 + 27	47 + 14
6 – 8 a	923 + 256	80 + 22	65 + 25	66 + 25	124 + 45	62 + 23
9 – 11 a	1124 + 235	97 + 20	79 + 33	80 + 33	131 + 60	66 + 30
12 – 16 a	946 + 124	82 + 11	59 + 20	60 + 20	148 + 63	74 + 32
Adultos	1158 + 305	100 + 26	99 + 27	100 + 27	200 + 61	100 + 31

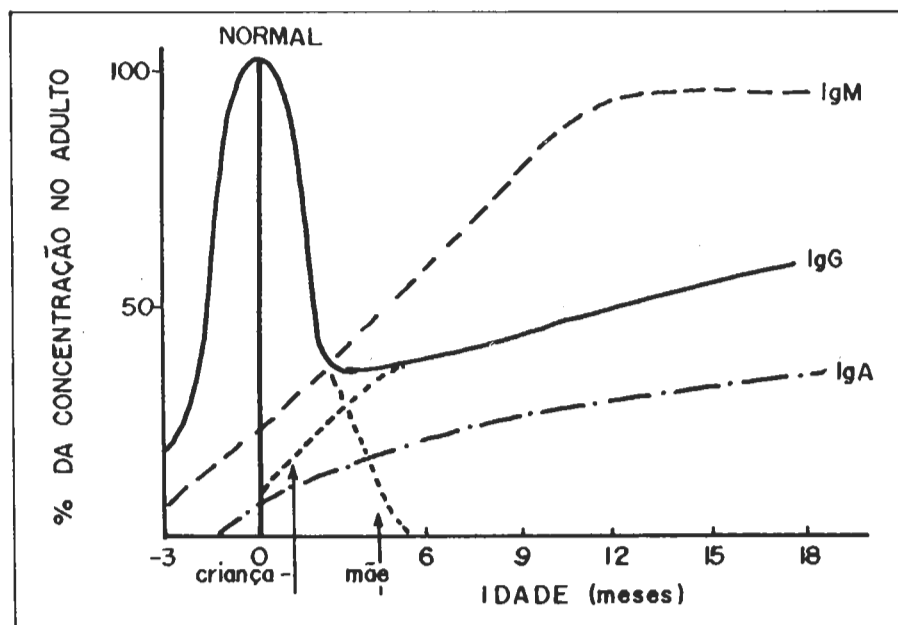


Fig 4 – Aparecimento sucessivo e concentração sérica das imunoglobulinas na criança (Roitt<sup>(7)</sup>)

**Participação da imunidade humoral na proteção anti-infecciosa** – Os anticorpos específicos, dirigidos contra determinado agente infeccioso ou seus produtos, exercem sua atividade em infecções bacterianas:

(a) neutralizando as exotoxinas circulantes. As IgG específicas obtidas de animais hiperimunizados contra tétano e difteria são capazes de promover a neutralização das toxinas elaboradas no foco de infecção pelo *Clostridium tetani* e pelo *Corynebacterium diphtheriae*.

(b) ação quimiotática e opsonizante. Os anticorpos específicos exercem sobre os polimorfonucleares ação quimiotáti-

ca, isto é, recrutam esses fagócitos ao local onde se encontra o agente infeccioso e também atuam como opsoninas, propiciando a ingestão de microrganismos. A opsonização é fundamental para a fagocitose de bactérias capsuladas (*pneumococo*, *Hemophilus influenzae*, etc.).

A formação de complexos antígeno-anticorpos (imunocomplexos), com consumo de complemento, induz à liberação de fatores quimiotáticos ( $C_{3a}$  e  $C_{5a}$ ), que atraem os polimorfonucleares ao local onde se encontra o agente infeccioso. Só os anticorpos IgM e IgG, depois de interagir com o

antígeno, são capazes de ativar o complemento; para isso, são necessárias pelo menos duas moléculas de IgG, bastando porém apenas uma molécula de IgM.

A opsonização, no homem, é mediada somente por imunoglobulinas IgG (subclasse  $IgG_1$  e  $IgG_3$ ). Os macrófagos, com seus receptores específicos para a porção Fc da molécula do anticorpo, liga-se à superfície da bactéria (Ag) e logo fagocita o complexo Ag-Ac (bactéria + anticorpo específico).

(c) ação lítica. Anticorpos particulares, da classe IgM, são capazes de promover, em presença de complemento, a lise da parede de bactérias gram-negativas, especialmente de enterobactérias. A lisozima circulante parece ter participação no processo de lise bacteriana iniciado por anticorpos IgM e complemento.

Nas infecções por vírus, os anticorpos atuam fundamentalmente através da neutralização das partículas virais, bloqueando sua penetração nas células ao impedir sua fixação na membrana. Para alguns vírus, em relação aos quais os anticorpos não exercem efetiva ação neutralizante, a formação de complexos Ag-Ac (vírus-anticorpos) pode promover a síntese de anticorpos (antiglobulinas) contra o complexo, facilitando a fagocitose do complexo por parte de macrófagos, providos de receptores para Fc.

**Participação da imunidade celular na proteção anti-infecciosa** – Os linfócitos T estimulados pelo antígeno dão origem a linfócitos T comprometidos com fenômenos de imunidade celular relaciona-

dos com o antígeno que induziu sua multiplicação e diferenciação nos órgãos linfóides secundários. Com respeito aos agentes infecciosos, a imunidade celular exprime-se através da atuação direta de linfócitos T especificamente sensibilizados ou por intermédio de substâncias que não possuem características de imunoglobulinas, denominadas linfocinas.

A importância da imunidade celular nos mecanismos da defesa anti-infecciosa refere-se particularmente às infecções intracelulares, causadas por vírus, fungos e alguns protozoários e bactérias; sua participação também está implicada no aparecimento de reações granulomatosas, em lesões determinadas por diversos microrganismos.

O estabelecimento da imunidade celular, em relação a um antígeno definido, associa-se geralmente com a positividade das reações de hipersensibilidade tardia ao respectivo antígeno; é o que ocorre, por exemplo, na tuberculose, em que a reação positiva ao PPD reflete contato prévio com antígenos presentes no bacilo de Koch. É às custas de fenômenos relacionados com a imunidade celular que se opera a rejeição de transplantes e de tumores.

As principais linfocinas, produzidas por linfócitos T sensibilizados, que participam dos mecanismos específicos de proteção anti-infecciosa, são representados pelo fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) — uma substância com ação quimiotática para fagócitos mononucleares —, pelo fator inibidor da migração de leucócitos (LIF), pelo fator citotóxico, pelo fator ativador de macrófagos (MAF), por fatores quimiotáticos e outras, referidas no QUADRO VI.

Macrófagos e células K (*Killer cells*) participam também como células efetoras em reações mediadas por células. Os macrófagos (dotados de receptores para Fc de imunoglobulinas e para o fragmento C<sub>3b</sub> do complemento), com ação potenciada por linfocinas, fagocitam o antígeno, diretamente ou com a participação de anticorpos, que se ligam ao macrófago pela fração Fc de sua molécula. As células K, morfológicamente semelhantes aos linfócitos T e dotadas de receptores para Fc, são denominadas *null cells* por não possuírem os marcadores de superfície desses linfócitos; armadas com anticorpos, sem a participação do complemento, podem lisar células em cuja superfície os antígenos são encontrados.

#### QUADRO VI — Produtos de linfócitos T ativados que participam da imunidade específica anti-infecciosa (modificado de Bellanti<sup>(2)</sup>)

##### I. ATUANDO EM RELAÇÃO A MACRÓFAGOS

- 1 — MIF
- 2 — MAF
- 3 — Fator quimiotático para macrófagos

##### II. ATUANDO EM RELAÇÃO A NEUTRÓFILOS

- 1 — Fator quimiotático
- 2 — Fator inibidor da migração de leucócitos (LIF)

##### III. ATUANDO EM RELAÇÃO A LINFÓCITOS

- 1 — Fatores mitogênicos
- 2 — Fatores amplificadores da imunidade humoral
- 3 — Fatores supressores da imunidade humoral

##### IV. OUTROS

- 1 — Linfotoxinas
- 2 — Fator reativo da pele
- 3 — Intérféron
- 4 — Fator produtor de colágeno
- 5 — Fator de transferência

À semelhança da rápida e intensa produção de anticorpos, que se descreveu para a imunidade humoral, estímulos subseqüentes determinam uma resposta muito rápida e efetiva dos linfócitos T (resposta secundária), que sob a forma de linfócitos T—memória guardaram a lembrança do primeiro contato com o antígeno.

*Imunização ativa* — A utilização de vacinas — agentes de imunização ativa — fundamenta-se no conhecimento de que é possível “ludibriar a natureza, imitando-a”, já que, administrando-se princípios antigenicamente semelhantes aos encontrados nos agentes infecciosos, ou os próprios agentes infecciosos modificados por processos artificiais (que eliminam suas propriedades nocivas, responsáveis pela patogenicidade, mas que conservam sua imunogenicidade), pode-se propiciar um estímulo imunológico específico, que induz a uma proteção semelhante à conferida pelas infecções naturais causadas por esses agentes. Através da imunização ativa, procura-se conseguir artificialmente proteção específica que só seria obtida naturalmente, às custas da infecção inaparente ou da doença infecciosa, com os riscos e inconvenientes envolvidos.

Justifica-se, na prática médica, o uso rotineiro da imunização ativa, quando a doença causada por determinado agente infeccioso tem importância epidemiológica e patológica — isto é, quando a incidência da doença é elevada e significativos os transtornos que ela determina ao indivíduo e os prejuízos à sociedade — e quando o agente imunizante disponível, não associado a

efeitos adversos relevantes, é capaz de promover o desenvolvimento de imunidade sólida e duradoura.

É fácil, pois, compreender o motivo por que algumas vacinas são indicadas apenas em situações especiais, enquanto outras são utilizadas rotineiramente. Mudanças epidemiológicas podem proporcionar oportunidade a que uma vacina, antes empregada na rotina, seja retirada dos esquemas pediátricos; foi o que se verificou com a vacina anti-variolica, que se excluiu dos esquemas de rotina nos EUA em 1972, quando se comprovou que, uma vez estando a varíola sob absoluto controle no país, os acidentes da vacina passaram a ter significado altamente deletério. Como há cerca de nove anos não há registro de casos de varíola no Brasil, a vacina contra essa doença, cujo último caso diagnosticado no mundo (África) ocorreu em 26/10/1977, foi excluída dos calendários oficiais de imunização também em nosso país.

#### AGENTES DE IMUNIZAÇÃO ATIVA VACINAS

Os processos artificiais de imunização ativa tem como objetivo proporcionar proteção específica e duradoura contra doenças transmissíveis — por imitação ao que se observa na natureza com as infecções naturais, clínicas e subclínicas — estimulando o sistema linfóide e sensibilizando-o (isto é, dando origem a linfócitos—memória), antes que os indivíduos se exponham ao patógeno responsável pela infecção natural. Evita-se, pois, a doença infecciosa antecipando-se a vacinação à ocor-

rência da infecção natural.

As vacinas utilizadas na prática médica são constituídas por *toxóides* ou *anatoxinas* (exotoxinas modificadas por processos físicos ou químicos), *bactérias mortas ou vivas modificadas*, *extratos bacterianos*, *vírus inativados* ou *vírus vivos atenuados*.

No QUADRO VII enumeramos as principais vacinas, com seus respectivos princípios, empregadas atualmente na imunização específica do homem.

Sabe-se que, de acordo com a participação ou não de linfócitos T auxiliares na reposta de linfócitos B (cujos plasmócitos a que dão origem passam a produzir anticorpos), os antígenos podem ser classificados em *antígenos T-dependentes* e *antígenos T-independentes*. São antígenos T-independentes aqueles que estimulam direta e exclusivamente linfócitos B, e são constituídos principalmente por lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas e carboidratos, em cuja molécula o determinante antigênico se repete seriadamente. A resposta a esses antígenos T-independentes relaciona-se geralmente com a produção exclusiva de anticorpos da classe IgM e a memória imunológica induzida é pouco duradoura. Quanto aos antígenos T-dependentes, são constituídos por proteínas, quer isoladas, quer como parte integrante da membrana ou de outras estruturas de agentes infecciosos. Os antígenos desse tipo estimulam a produção de IgM, IgG e IgA e proporcionam o estabelecimento de memória imunológica sólida e persistente.

As vacinas que estimulam os linfócitos T (induzindo o aparecimento de células efectoras da imunidade celular e/ou de linfócitos T auxiliares da resposta de linfócitos B) são as que proporcionam imunidade mais intensa e duradoura. Participa geralmente desse tipo de resposta a produção de imunoglobulinas IgA-secretoras em secreções respiratórias e/ou digestivas (isto é, em nível da porta de entrada de agentes infecciosos).

Ao contrário, embora possam ser intensas, não costumam ser duradouras as respostas às vacinas que — sem a cooperação de linfócitos T auxiliares — estimulam só e diretamente linfócitos B, determinando exclusivamente a formação de anticorpos circulantes.

Não se encontram demonstrados com precisão os mecanismos pelos quais os diversos tipos de vacinas estimulam o sistema imune. Sabe-se, entretanto, que a imunidade conferida por toxói-

QUADRO VII — Principais agentes de imunização ativa utilizados na prática médica com seus respectivos princípios ativos.	
VACINAS	PRINCÍPIOS ATIVOS
Antitetânica Antidiftérica	Toxóides
Antimeningocócica Antipneumocócica	Extratos bacterianos (polissacarídeos)
Antipertussis Antitífóidica Anticolérica	Bactérias mortas
BCG	Bactérias vivas atenuadas
Anticaxumba Anti-rubéola Anti-sarampo Antiamarílica Antivariólíca Sabin (Antipoliomielítica)	Vírus vivos atenuados
Anti-rábica Salk (Antipoliomielítica)	Vírus inativados

des, polissacarídeos, bactérias mortas e vírus inativados tem duração limitada. Por esse motivo é que se exige para o toxóide tetânico — por exemplo — depois do esquema básico (duas ou três doses, com intervalos de um a dois meses), a aplicação de doses de reforço, por tempo indeterminado, com intervalos pelo menos decenais.

As vacinas de vírus vivos atenuados (poliomielite, sarampo, caxumba, etc.), além de induzir à formação de anticorpos específicos no soro, geralmente propiciam o aparecimento de IgA-secretora, na área mucosa correspondente à porta de entrada do vírus selvagem. Também estimulam a imunidade celular, fundamental na proteção contra alguns vírus (sarampo, varíola, etc.). Na proteção contra influenza e poliomielite prevalece, sobre a imunidade celular, a importância da imunidade conferida por anticorpos.

Em oposição ao que ocorre com os vírus atenuados, os vírus inativados de algumas vacinas (da vacina Salk, por exemplo) não estimulam nem a imunidade celular nem a formação de IgA-secretora, determinando proteção transitória propiciada exclusivamente pela formação de anticorpos circulantes. A vacina Salk, entre outras desvantagens em relação à vacina Sabin, não induz na mucosa digestiva a formação de IgA-secretora específica, não impe-

dendo portanto a multiplicação dos vírus selvagens da poliomielite no tubo intestinal dos vacinados.

*Fatores que influenciam a resposta imune* — A resposta imune às vacinas é influenciada por:

- 1 — Fatores ligados à vacina;
- 2 — Fatores ligados ao vacinado.

1 — Fatores ligados à vacina. Com base nas características dos agentes vacinais, a saber: sua natureza, seu mecanismo de estimulação do sistema linforreticular, sua via de administração e o uso associado ou não a adjuvantes, pode-se inferir o tipo de resposta imune específica obtida e, como decorrência, a duração e a solidez da proteção conferida.

No item anterior, discutimos o tipo de resposta imune obtida, de acordo com a natureza dos diversos agentes imunizantes. A partir desse conhecimento, podem-se deduzir as razões que justificam a necessidade do emprego de doses de reforços, periodicamente, para alguns agentes de imunização ativa.

*Vias de administração* — As vacinas podem, segundo suas características, ser administradas por via oral, intramuscular, intradérmica ou subcutânea. A instilação nasal de vírus tem sido utilizada experimentalmente, na imunização ativa contra viroses respiratórias, com vista à indução de IgA-secretora no tecido linfóide da submucosa das vias

áreas superiores. Esse processo, similarmente ao que é proporcionado pela vacina Sabin, levaria à proteção anti-infecciosa específica em nível de porta de entrada do patógeno e, no caso da influenza e de outros agentes de infecção respiratória aguda, na área onde a doença se manifesta predominantemente.

Adjuvantes — A capacidade de alojar-se nos órgãos linfóides secundários, facilitada pela natureza particulada dos antígenos, constitui um fato que favorece a resposta imune. O emprego de adjuvantes proporciona a algumas vacinas ação de depósito, isto é, retenção do imunógeno e, por conseguinte, mais prolongada estimulação antigênica; os adjuvantes propiciam aos macrófagos uma captação mais efetiva dos antígenos vacinais, amplificando o estímulo imunológico.

Os principais adjuvantes utilizados na prática são o fosfato e o hidróxido de alumínio, e o fosfato de cálcio, empregados na vacina antitetânica e antidiftérica e, também, na vacina tríplice (DPT). Sabe-se que o componente pertussis da vacina tríplice exerce efeito adjuvante em relação aos demais antígenos.

Uso simultâneo de vacinas — Admitiu-se a princípio que a aplicação de mais de uma vacina na mesma oportunidade pudesse resultar, por fenômenos de interferência, em diminuição da resposta imune a seus componentes. Comprovou-se, porém, que a resposta à vacina tríplice não difere da que se obtém quando se injeta cada um dos participantes da mistura em ocasiões diversas, verificando-se inclusive que o componente antipertussis, como já referimos, tem um efeito adjuvante, amplificador da resposta ao toxóide tetânico e diftérico. Semelhantemente, a aplicação simultânea de vacinas de vírus vivos atenuados (sarampo, varíola e febre amarela) permitiu obter imunidade adequada a cada um dos componentes. Demonstrou-se, entretanto, que ocorre diminuição da resposta a uma vacina de vírus vivo atenuado quando é aplicada no período de dois dias a duas semanas que se segue à administração de outra vacina do mesmo tipo.

2 — Fatores ligados ao vacinado. Diversos fatores ligados às condições do ser humano vacinado interferem na resposta imune. Distúrbios congênitos ou adquiridos que determinam ou que se associam com depressão da resposta, tanto da imunidade celular como da imunidade humoral, constituem impor-

tantes óbices ao uso de vacinas. A hipogamaglobulinemia (imunidade humoral) e a aplasia tímica (imunidade celular) constituem duas situações extremas de deficiência imunológica congênita em que a resposta imunogênica se encontra radicalmente prejudicada. Nas várias entidades que se associam com déficit da imunidade celular ou humoral, as vacinas de que participam agentes vivos, ainda que atenuados, são rigorosamente contra-indicadas. Desde que o ramo humoral do sistema imune esteja poupado, permite-se a utilização de vacinas constituídas por toxóides ou polissacarídeos. Em virtude dos distúrbios imunológicos presentes é que não se deve indicar a administração de vacinas (particularmente as vivas) a crianças com desnutrição grave, a indivíduos tratados com corticosteróides e imunodepressores. Já se demonstraram com o BCG e com a vacina antivariólica graves complicações, quando esses agentes foram aplicados em crianças imunodeprimidas.

Avaliação da resposta imune — A avaliação da resposta imune a uma vacina é efetuada com base em estudos epidemiológicos (incidência da doença na comunidade, depois de introduzida a vacinação rotineira) e em estudos laboratoriais. A viragem sorológica é frequentemente usada nessas avaliações; vários métodos são utilizados para a dosagem de anticorpos específicos relacionados com os diversos agentes de imunização ativa (neutralização, inibição da hemaglutinação, fixação do complemento, etc.), podendo com esse subsídio estabelecer-se a eficácia de uma vacina. Pode também recorrer-se a testes cutâneos de hipersensibilidade tardia — de que o teste de Mantoux, para o BCG, constitui exemplo característico — para avaliar-se a eficácia de agentes vacinais que estimulam a imunidade celular; testes cutâneos (teste de Schick, para a vacina antidiftérica) também são empregados eventualmente para avaliação da imunidade humoral.

#### IMUNIZAÇÃO PASSIVA — SOROS E IMUNOGLOBULINAS

A imunização passiva pode ser obtida pela transferência de anticorpos ou de linfócitos sensibilizados; esta última recebe o nome de imunidade adotiva. Apenas a imunização passiva conferida por anticorpos tem importância e aplicação prática na proteção anti-infecciosa, podendo também ser natural ou artificialmente adquirida (QUADRO III).

Devido à transferência transplacentária para o feto de anticorpos presentes no sangue materno é que, nos primeiros meses de vida (estendendo-se até a aproximadamente seis meses a um ano para alguns tipos de infecção), a criança mantém-se protegida contra diversas doenças infecciosas, em relação às quais a mãe apresenta anticorpos séricos específicos. As imunoglobulinas da classe IgA (IgA-secretoras), presentes no colostro e no leite materno, também conferem a recém-nascidos e lactentes proteção passiva.

A imunização passiva artificial é proporcionada por anticorpos, inoculados no organismo do indivíduo susceptível. Esses anticorpos podem ser obtidos de animais hiperimunizados (*heterólogos - soros*) ou então de seres humanos previamente vacinados ou na convalescença da doença em apreço (*homólogos - imunoglobulinas*).

Em situação de emergência, quando não há possibilidade de aguardar-se o tempo necessário à resposta que se segue à vacinação, recorre-se à imunização passiva artificial. Esta é capaz de conceder proteção imediata ao receptor, relacionando-se sua eficácia com o tempo decorrido entre a exposição ao agente infeccioso e o momento de administração dos anticorpos, sendo tanto mais provável o estabelecimento do efeito protetor quanto mais curto esse tempo. Há circunstâncias (viagens a áreas endêmicas, atividades de alto risco, etc.) em que se indica a aplicação de soros ou imunoglobulinas antes que tenha ocorrido a exposição ao agente infeccioso.

A imunização passiva, de efeito imediato, tem contudo duração transitória. Os anticorpos homólogos, as imunoglobulinas humanas, têm uma meia-vida mais prolongada (durando cerca de quatro semanas) do que os anticorpos heterólogos; contra as proteínas animais formam-se anticorpos que induzem sua destruição mais rápida. A antigenicidade dos anticorpos contidos nos soros heterólogos é a responsável pelas reações de hipersensibilidade (doença do soro, anafilaxia, etc.) que eventualmente ocorrem, mais comumente nos indivíduos que já receberam soro heterólogo no passado. É por isso que, antes de administrar soro heterólogo, impõe-se inquérito rigoroso e realização de testes de sensibilidade. Também por esse motivo é que os soros devem sempre que possível ser substituídos por imunoglobulinas (homólogos).



Há dois tipos de imunoglobulinas: a) imunoglobulina normal (gamaglobulina comercial), preparada a partir do plasma obtido de indivíduos adultos normais, no qual geralmente se encontram concentrações úteis de IgG contra limitado número de agentes infecciosos; quando administrada em ocasião oportuna a indivíduos susceptíveis, protege-os contra poucas doenças infecciosas, particularmente sarampo e hepatite A; b) imunoglobulina específica, obtida do plasma de vacinados ou de convalescentes de determinada doença infecciosa. São particularmente úteis, na prática, a imunoglobulina humana antitetânica e a imunoglobulina antivaccínica.

As imunoglobulinas devem ser administradas por via intramuscular, pois, inoculadas por via endovenosa, tendem as IgG a formar espontaneamente pequenos agregados que podem desencadear reações anafiláticas, por ativação

QUADRO VIII – Imunoglobulinas e soros utilizados na prática médica	
IMUNOGLOBULINAS	Imunoglobulina humana normal Imunoglobulina humana antivaccínica Imunoglobulina humana antipertussis Imunoglobulina humana anti-rábica
SOROS	Soro antitetânico Soro antidiftérico Soro anti-rábico Soro antigangrenoso Soro antibotulínico Soro antiofídico (polivalente e específico) Soro antiaracnídico (polivalente e específico) Soro antiescorpiônico

do complemento e liberação de  $C_{3a}$  e  $C_{5a}$  (anafilatoxinas).

No QUADRO VIII enumeramos as

imunoglobulinas e soros (anti-infecciosos, antitóxicos e contra venenos) utilizados na prática médica.

#### ABSTRACT

*Revision of the immunological mechanisms by which protection against infectious diseases can be obtained through the use of vaccines, sera and immunoglobulins. Description of the types of natural and artificial immunities, specific and nonspecific. Discussion of the reasons for which some vaccines provide lasting protection and others transitory protection, and reference to the mechanisms of cellular and humoral immunity implicated in each of these types of response. Description of the principal factors related to the vaccine and to the vaccinees which interfere in the immune response. Revision of the fundamentals and types of passive immunization used in the treatment and prevention of infectious diseases.*

#### BIBLIOGRAFIA

- BACH, J.E. (Ed.). *Immunology*. John Wiley & Sons, New York, 1978.
- BELLANTI, J.A. *Immunology II*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1978.
- BERNACERRAF, B. & UNANUE, E.R. *Textbook of Immunology*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979.
- BIER, O.G.; MOTA, I.; DIAS DA SILVA, W.; VAZ, N.M. *Imunologia Básica e Aplicada*, 2.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1977.
- FRIEDMAN, H. Interaction of vaccines with T and B lymphocytes and macrophages in the immune response system. *Amer. J. Clin. Pathol.* 70 (Suppl.): 188-196, 1978.
- GELL, P.G.H.; COOMBS, R.R.A.; LACHMAN, P.J. (Ed.) *Clinical Aspects of Immunology*, 3. ed. Blackwell, Oxford, 1975.
- ROITT, I. *Essential Immunology*. 2. ed. Blackwell, Oxford, 1974.
- STIEHM, E.R. & FUNDENBERG, H.H. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics*, 37: 715-727, 1966.