

# **Imunização**

## **Passiva e Ativa**

Aldina Barral

Faculdade de Medicina da Bahia

UFBA - 2005

# Imunização Passiva

- Proteção transitória.
- Ac pré formados são transferidos para um receptor.
  - Naturalmente: Ac maternos contra difteria, tétano, estreptococos, rubéola, sarampo e poliovírus protegem o feto em desenvolvimento e, após o nascimento, Ac no colostro e leite.
  - Injeção de Ac pré formados:
    - Deficiência na síntese do Ac (defeito nas células B).
    - Não há tempo para imunização ativa (ex. Tétano).

# Usos da imunização Passiva

Doença	Produto	Indicação
Herpes zoster/varicella	Ig hum. especif.	Crianças imuno-suprimidas (após exposição)
Hepatite A	Ig humana	Após exposição; profilaxia de risco a exposição em áreas endêmicas
Hepatite B	Ig hum. especif.	Após acidente com sangue humano ou exposição sexual
Hipogamaglobulinemia	Ig. humana	Profilaxia contínua em pac. com imunodef. humoral
Raiva	Ig hum. especif.	Dada logo após acidente (parte em volta do tecido lesado); dar imunização ativa em outro local.
Tétano	Ig. hum. contra neurotoxina do <i>C. tetani</i>	Após acidente em ind. não imunes; dar vacinação (em outro local) se há dúvida sobre imunização.
Acidentes com venenos animais	Ig de cavalo	Após acidente com ofídios (soros contra <i>Bothrops</i> , <i>Micrurus</i> ou <i>Crotalus</i> ) ou escorpiões.

# Imunização passiva: Vantagens e desvantagens

## Vantagens

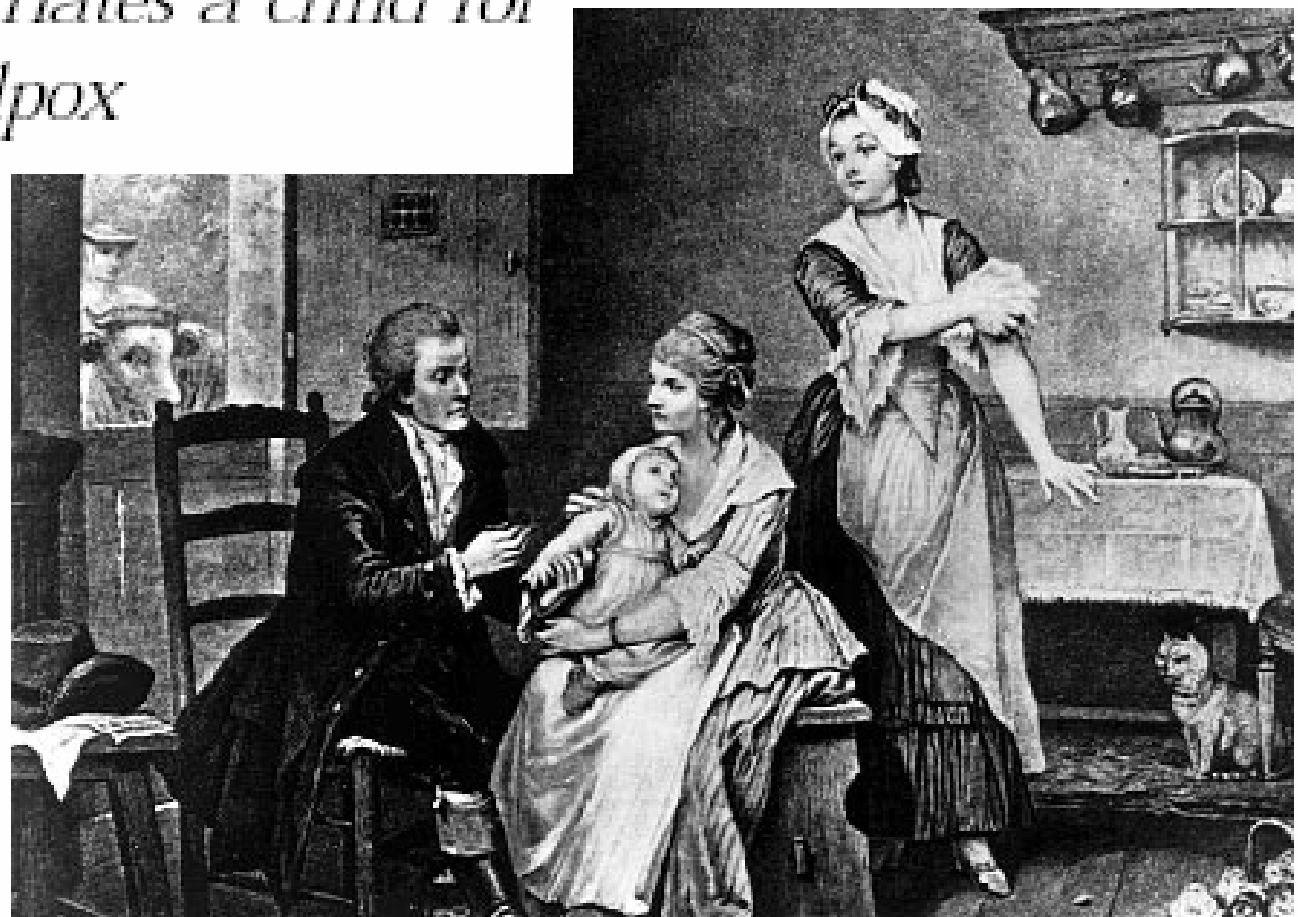
- Proteção imediata

## Desvantagens

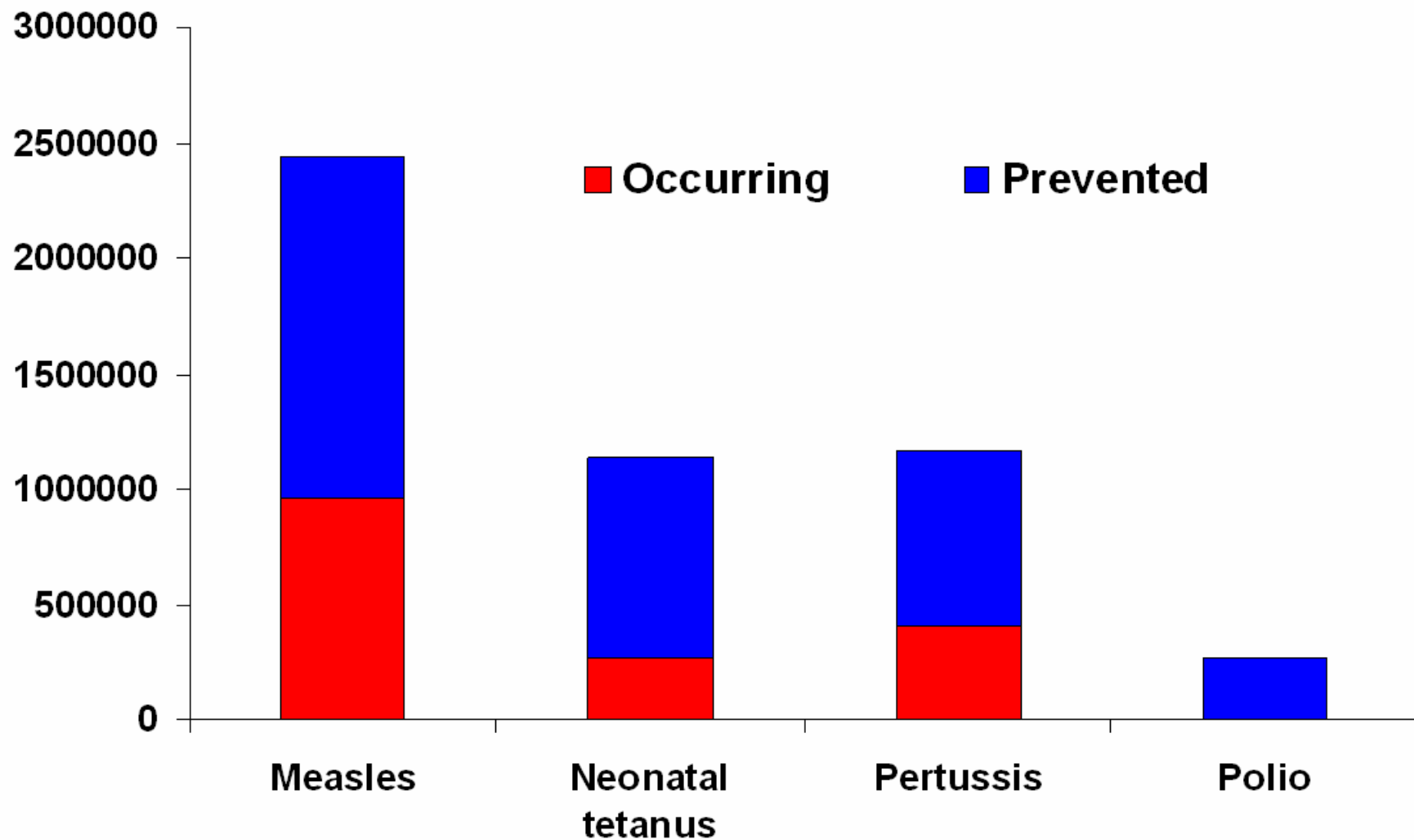
- Curto período de proteção
- Doença do soro
- Risco de AIDS e hepatite
- GVH ( células)

1796

*Edward Jenner  
vaccinates a child for  
smallpox*

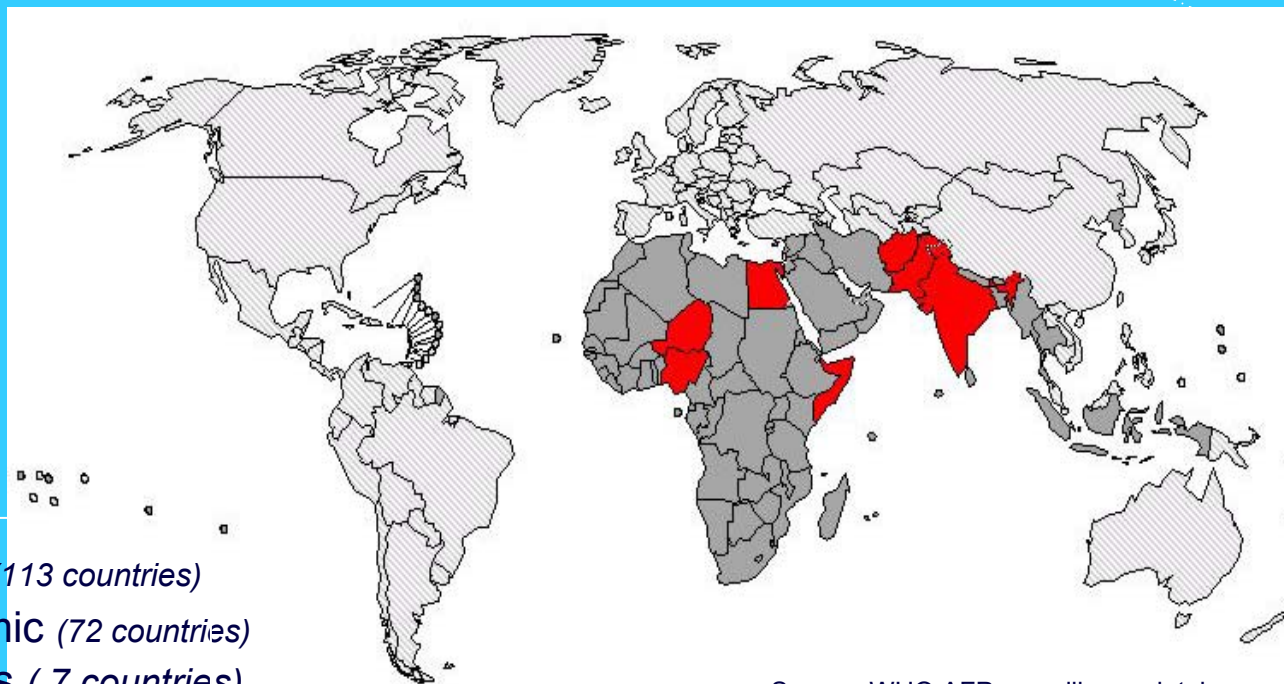
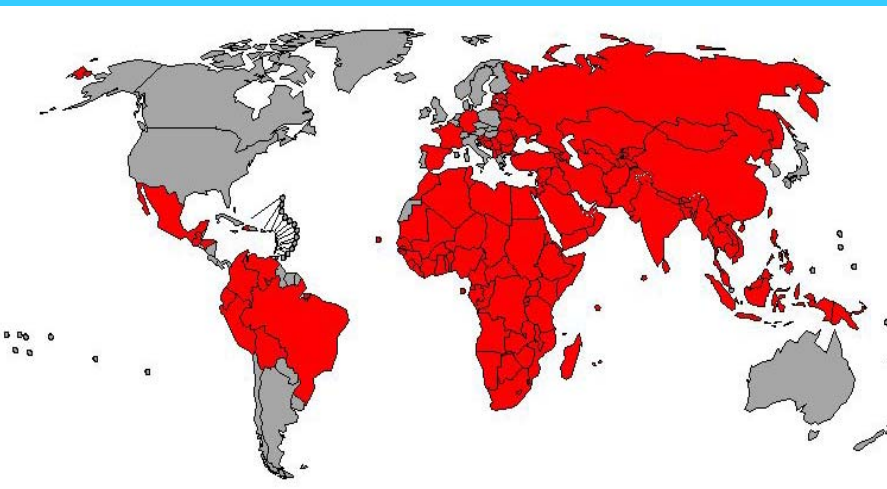





# Estimated deaths occurring and prevented by immunization for selected diseases, 1997



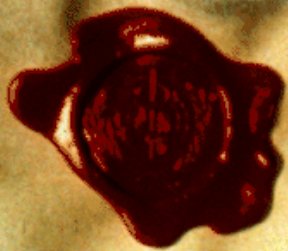
Data as of 06 April 1998

# Polio Eradication Progress, 1988 - 2002



-  Certified Polio-free regions (113 countries)
-  Not Certified but non-endemic (72 countries)
-  Endemic with wild polio virus (7 countries)

Source: WHO AFP surveillance database  
data from 192 WHO member states



نحن أعضاء اللجنة العالمية للإشهاد الرسمي باستئصال  
الجدري نشهد بأنه قد تم استئصال الجدري من العالم.

WE, THE MEMBERS OF THE GLOBAL COMMISSION FOR THE  
CERTIFICATION OF SMALLPOX ERADICATION, CERTIFY  
THAT SMALLPOX HAS BEEN ERADICATED FROM THE WORLD.

NOUS, MEMBRES DE LA  
COMMISSION MONDIALE  
POUR LA CERTIFICATION  
DE L'ÉRADICATION  
DE LA VARIOLE, CERTIFIONS  
QUE L'ÉRADICATION DE  
LA VARIOLE A ÉTÉ RÉA-  
LISÉE DANS LE MONDE  
ENTIER.

我们，全球扑灭天花证实委员会委员，  
证实扑灭天花已经在全世界实现。

МЫ, ЧЛЕНЫ  
ГЛОБАЛЬНОЙ  
КОМИССИИ ПО  
СЕРТИФИКАЦИИ  
ЛИКВИДАЦИИ ОСПЫ,  
НАСТОЯЩИМ  
ПОДТВЕРЖДАЕМ, ЧТО  
ОСПЫ В МИРЕ БОЛЬШЕ  
НЕТ.

NOSOTROS, MIEMBROS DE LA COMISION MUNDIAL PARA LA CERTI-  
FICACION DE LA ERRADICACION DE LA VIRUELA, CERTIFICAMOS  
QUE LA VIRUELA HA SIDO ERRADICADA EN TODO EL MUNDO.

<i>Frank Scum</i>	<i>Keith Dumbell</i>	<i>Robert Hill</i>
<i>M. M. M.</i>	<i>Donald Henderson</i>	<i>S. G. L. G.</i>
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
<i>R. N. Baa</i>	<i>C. M. M.</i>	<i>P. F. W.</i>
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>

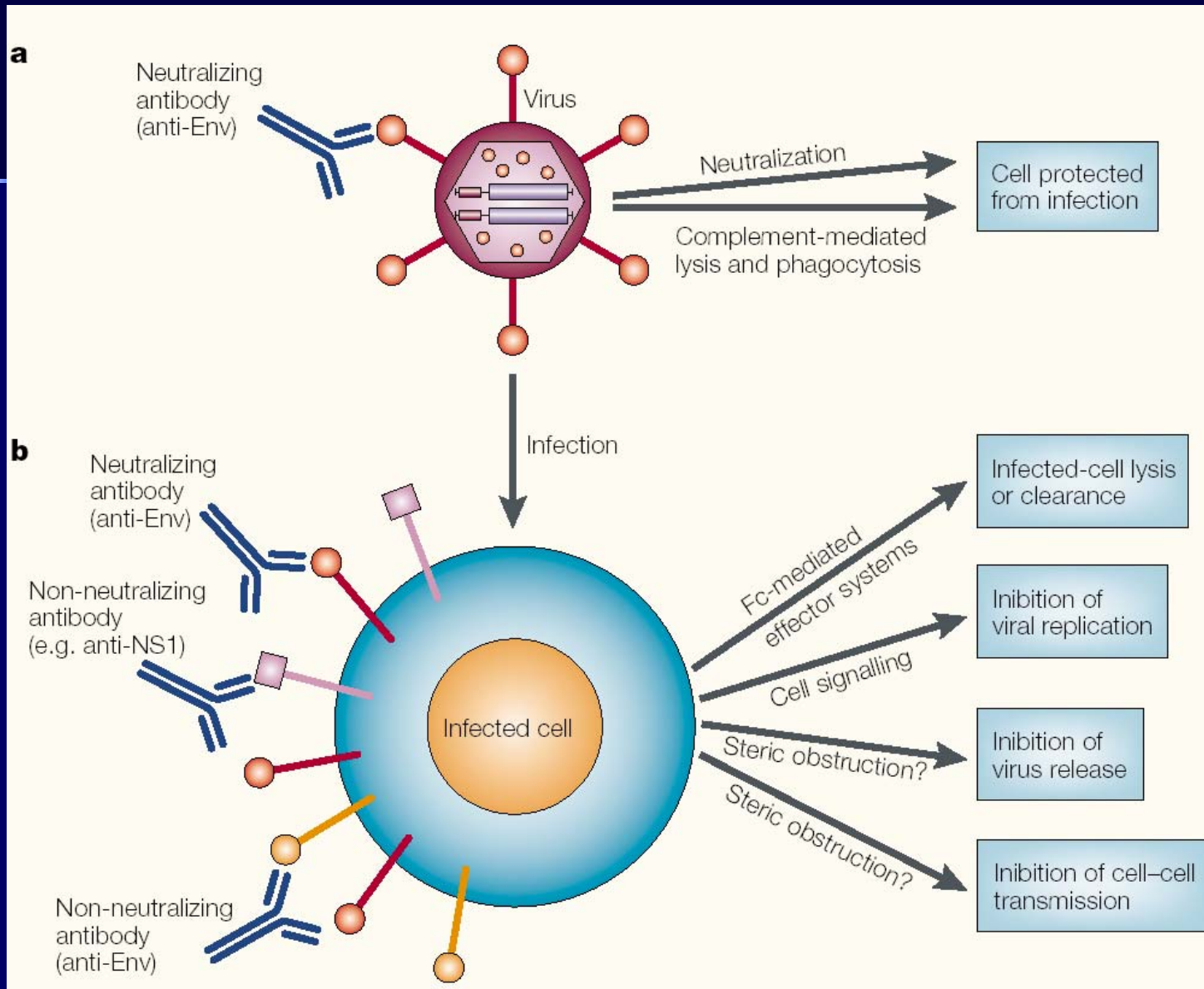
Geneve, le 7 Mars 1977



# Imunização Ativa

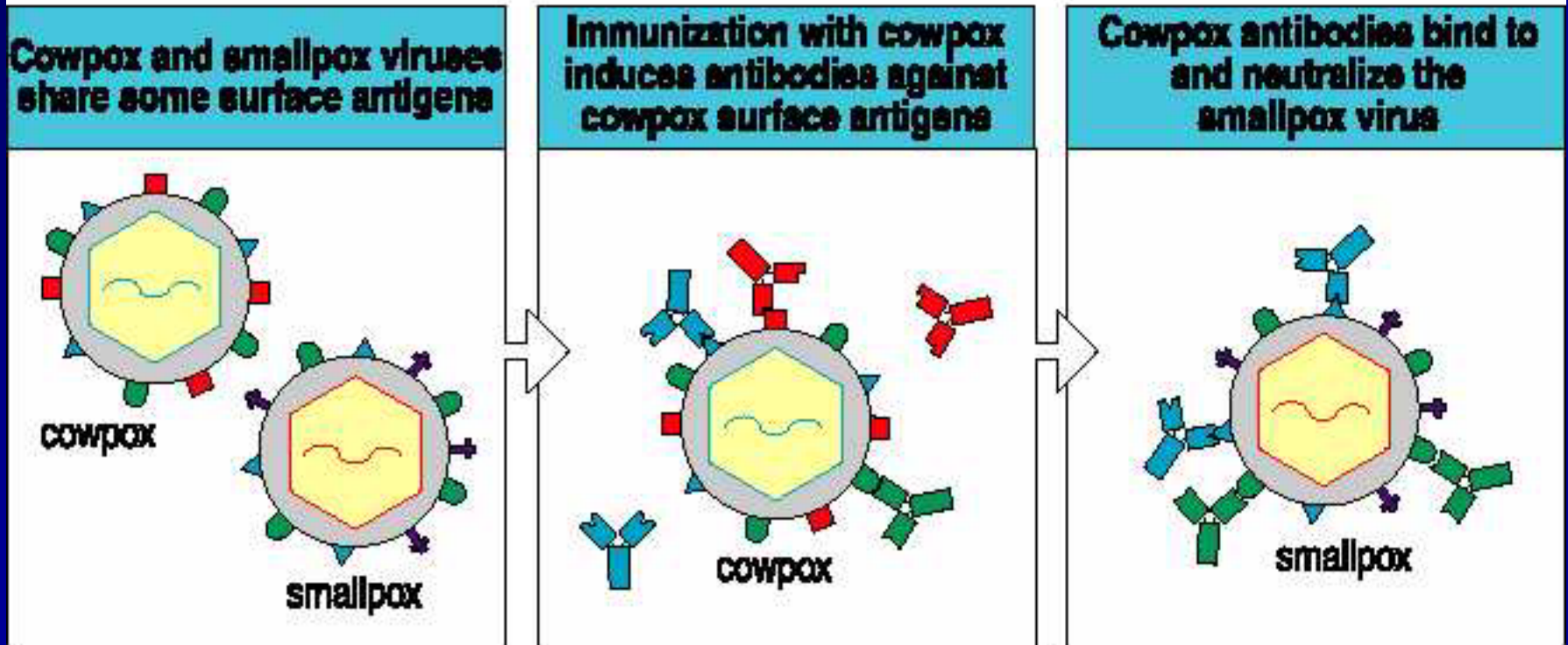
- Provocar imunidade protetora e memória imunológica.
- Se bem sucedida, exposição subsequente provoca resposta imune aumentada capaz de eliminar o patógeno ou prevenir a doença.
- Infecção natural ou adquirida artificialmente por meio de vacinas.

# Resposta Efetora Humoral

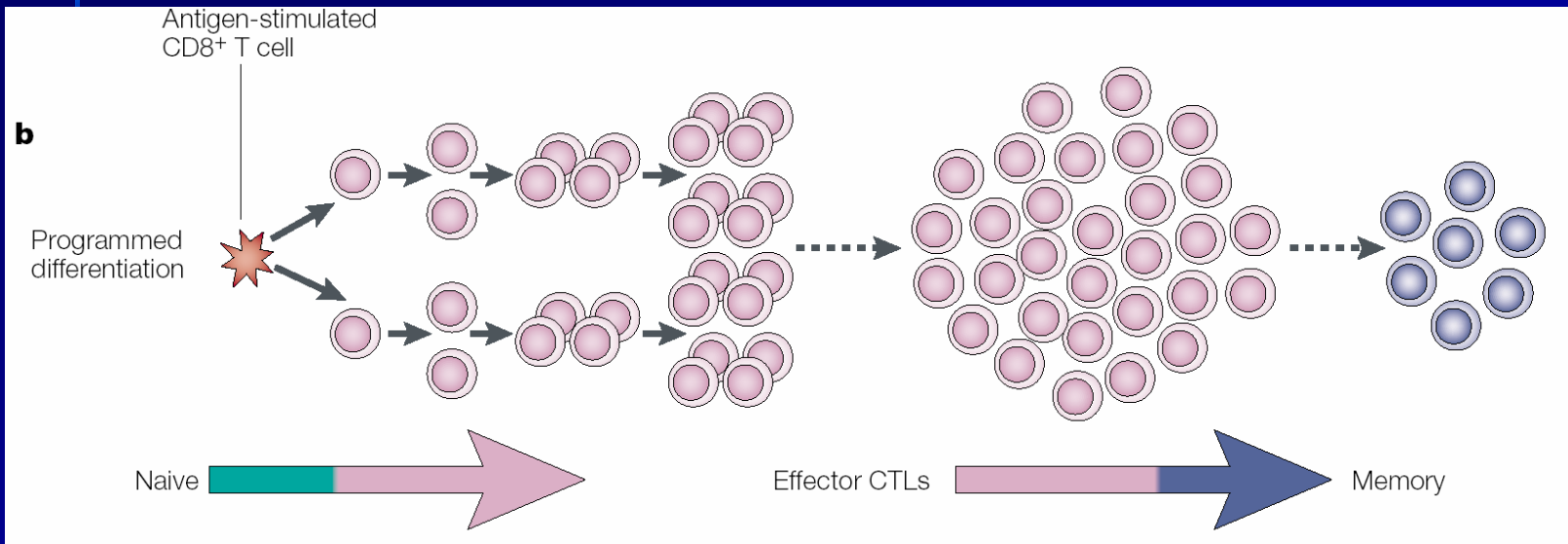


# Mecanismo da Vacina contra a Varíola

Figure 12.1



# Proteção Mediada por Células



# Tipos de imunização Ativa

## Natural

- Exposição a infecções sub-clínicas

## Artificial

- Organismos atenuados
- Organismos mortos
- Fragmentos subcelulares
- Toxinas
- DNA

# Organismos Vivos Atenuados

## Vantagens

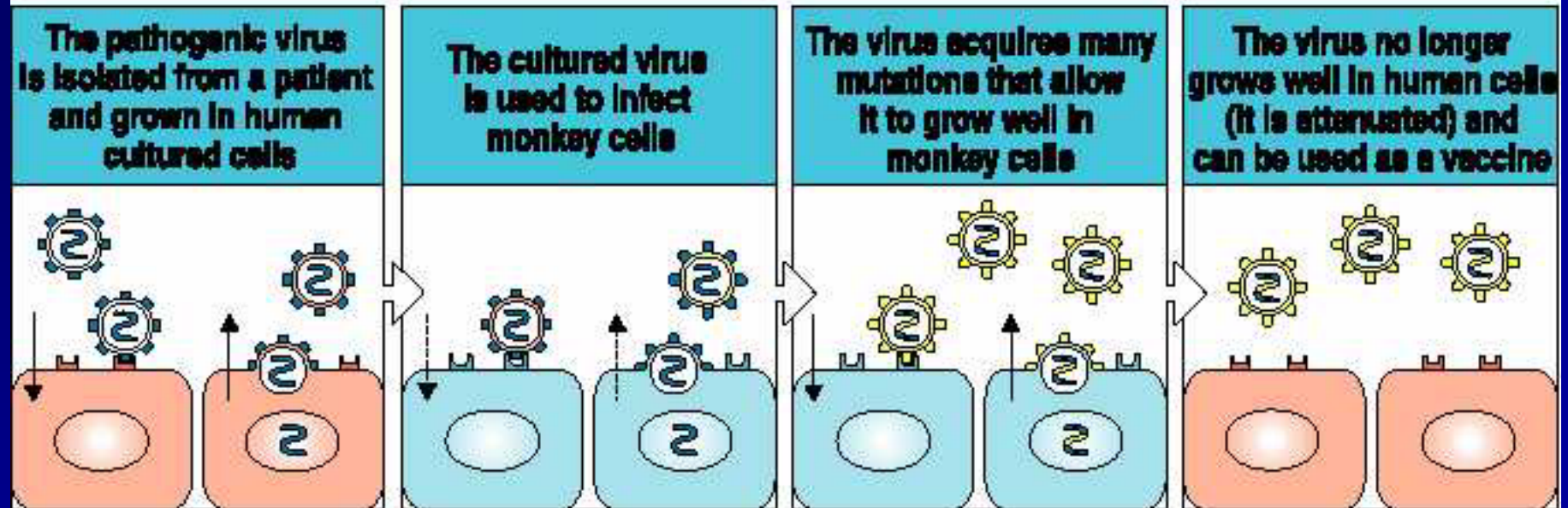
- Dose única
- Proteção duradoura
- Resposta Humoral/Celular

## Desvantagens

- Risco de reversão da patogenicidade
- Pouca definição da composição

# Atenuação

Figure 122



# Organismos Vivos

## Atenuados: Efeitos Adversos

- Pacientes com Imunodeficiências
- Reversão para o tipo selvagem
- Pólio vírus atenuado difere do selvagem em apenas 10 pares de bases. (Sabin)



# Vacina com Organismos Mortos

## Vantagens

- Não existe risco de reversão da patogenicidade
- Sem risco de transmissão

## Desvantagens

- Múltiplos reforços
- Composição pouco conhecida
- O patógeno deve ser cultivado in vitro
- Principalmente resposta Humoral
- Adjuvantes

# Administração Oral

- Mais Conveniente, mas depende das propriedades físico-químicas
  - Estável ao ácido gástrico?
  - Pode ser degradada por enzimas?
  - É facilmente absorvida e processada no TGI?
- Outras Vias – SC. IM. ID. Tópico.

# Sabin (atenuada) x Salk (inativada)

- Sabin – 3 linhagens atenuadas do poliovírus – vírus atenuados colonizam o intestino e induzem imunidade protetora para as 3 linhagens do poliovírus virulento.
- Possibilidade de reversão: 1 :4 milhões de doses da vacina.
- Salk – resposta predominantemente humoral, menor resposta de IgA.
- Alguns lotes não totalmente inativados pelo formaldeído .

# Vacinas de subunidades dos agentes infecciosos

## Vantagens

- Composição conhecida
- Produção em larga escala
- Sem risco de patogenicidade

## Desvantagens

- Resposta humoral
- Múltiplas doses
- Adjuvantes

# Vacinas disponíveis

Tipo de vacina	Vírus	Bactérias
Organismo morto	Polio, sarampo, caxumba, rubéola, varicela, febre amarela	Tuberculose, febre tifóide
Organismo atenuado	Polio, influenza, raiva, Hepatite A	Pertussis, febre tifóide, cólera
Subunidades	Hepatite B	<i>H. influenza</i> B, pertussis, meningococos, pneumococos, febre tifóide

Tipos de vacina		Vírus	Bactérias	Parasitas
Organismos vivos	Natural	Vaccinia (variola)	Bacilo vole (para tuberculose)	Leishmania (casos brandos – Oriente Médio)
	Atenuado	Pólio (Sabin), sarampo, parotidite, rubéola, varicela, febre amarela, rotavírus, dengue, hepatite A.	Tuberculose (BCG), febre tifóide, cólera, shigelose, hanseníase.	
Intacto, mas organismos inativados		Pólio (Salk), influenza, raiva, hepatite A.	Pertussis, febre tifóide, cólera, hanseníase, Helicobacter.	Malária
Fragmentos subcelulares		Hepatite B, herpes tipo 2, influenza, vírus papiloma humano, HIV, raiva.	<i>H. influenzae</i> B, pertussis, <i>H. pylori</i> , meningococos, pneumococos, febre tifóide.	Malária, esquistossome, leishmaniose.
Toxóides			Difteria, tétano.	
DNA recombinante		HIV; influenza; Herpes simples tipo 2; hepatite B, C e D; vírus papiloma; HTLV1; Citomegalovírus.	Febre tifóide; tuberculose.	Malária; esquistossomose; leishmaniose.
Anti-idiótipo		Experimental		

Tabela 1. Classificação das vacinas. (Modificado do ROITT, 1999)

# Vacina Contra a Hepatite B

- Primeira vacina produzida a partir de uma subunidade recombinante;
- Indução de IgG neutralizante;
- Impede a infecção dos hepatócitos;
- Protege 80 a 90% dos vacinados.

**Table I.** Selective List of Different Classes of Adjuvants That Have Been Evaluated for Enhancing Immune Responses to Vaccines

Mineral salts	Aluminum hydroxide*
Aluminum phosphate*	
Calcium phosphate*	
Immunostimulatory adjuvants	Cytokines e.g., IL-2, IL-12,
Saponins e.g., QS21	GM-CSF
MDP derivatives	
Bacterial DNA (CpG oligos)	
LPS	
MPL and synthetic derivatives	
Lipopeptides	
Lipid particles	Emulsions e.g., Freund's,
Liposomes	SAF, MF59*
Virosomes*	
Iscoms	
Cochleates	
Particulate adjuvants	PLG microparticles
Poloxamer particles	
Virus-like particles	
Mucosal adjuvants	Heat labile enterotoxin (LT)
Cholera toxin (CT)	
Mutant toxins e.g., LTK63 and LTR72	
Microparticles	
Polymerized liposomes	
Chitosan	

*Note:* With the exception of cochleates and polymerized liposomes, all of these adjuvants have been evaluated in clinical trials. However, only those marked\* are currently included as adjuvants in approved vaccine products.

## Adjuvantes:

### Mecanismos de Ação

#### -Sistema de entrega:

Partículas: emulsões, lipossomos  
Direcionar os Ag às APCs

#### -Imunoestimulação

Derivados de patógenos: LPS, CpG  
Ativação de céls da resposta imune  
inata

Singh & O'Hagan 2002



# Vacinas: Efeitos Adversos

## ■ Hepatite B

- **Efeitos leves:** dor, febre, fadiga, cefaléia
- **Alergias:** anafilaxia, urticária, e asma.
- **Efeitos alegados:** GBS, MS, mielite transversa, doença demielinizante
- **Timerosal**

## ■ Sarampo

- Febre
- Trombocitopenia
- Encefalopatia / tonturas
- pan encefalite Sub-aguda
- **Alergias:** anafilaxia, urticária

# Vacinas: Efeitos Adversos

## BCG

- **Local:** abscesso, ulceração, formação de quelóide
- **Regional:** linfadenite, fistulação, osteite
- **Sistêmica:** disseminação BCGosis
- **Outros:** lupus vulgaris, erythema nodosum, iritis

## Pertussis

- Reações febris e locais
- Reações alérgicas
- Tonturas: 1 / 1750
- Episódios hipotônicos-hiporresponsivos: 1 / 1750
- Febre  $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$ : 0.3%
- Choro prolongado
- Desordens neurológicas

# Vacinas contra Câncer

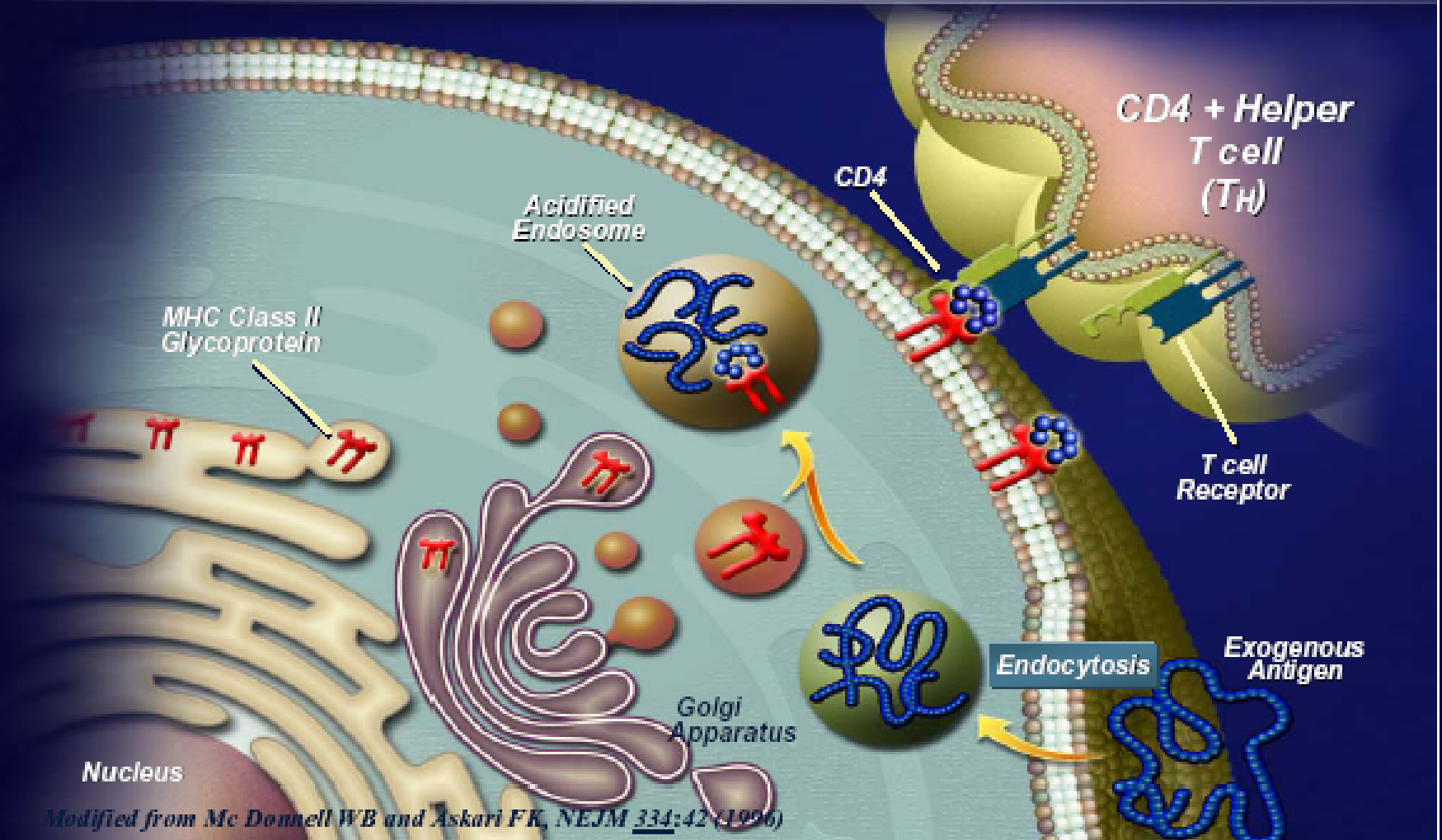
Câncer associados a viroses

- HTLV
- EBV

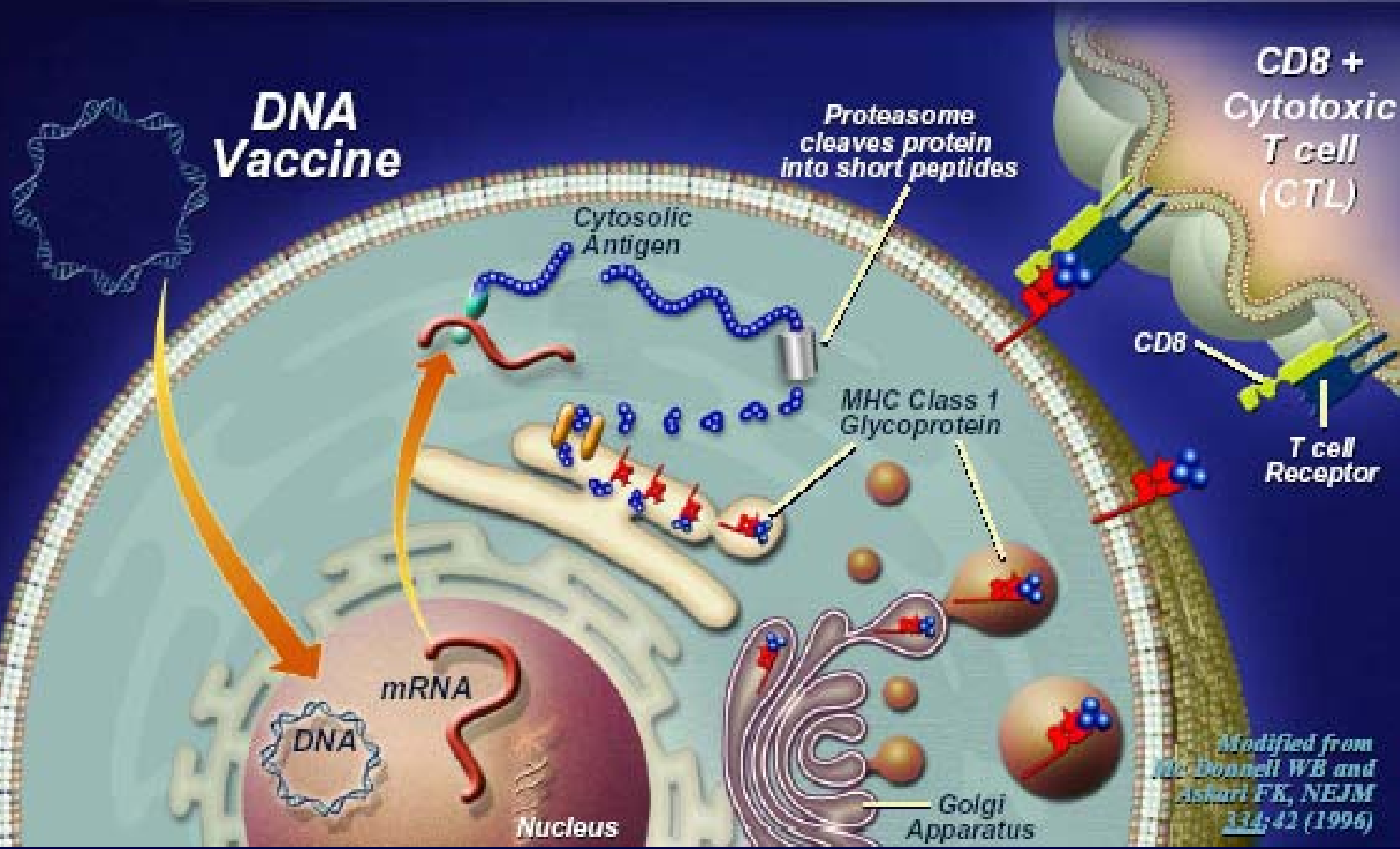
Expressão de antígenos próprios do tumor

- Melanoma

# Exogenous Protein Results in Generation of T Cell Help But Not CTL



# Generation of CTL by DNA Vaccines



*Modified from  
McDonnell WB and  
Astarik FK, NEJM  
334:42 (1996)*

**B cell**

**Antibodies**

**DNA Vaccine**

**Cytosolic Antigen**

**Proteasome  
degrades proteins  
into peptides**

**CD8 +  
Cytotoxic  
T cell  
(CTL)**

**MHC Class I  
Glycoprotein**

**CD8**

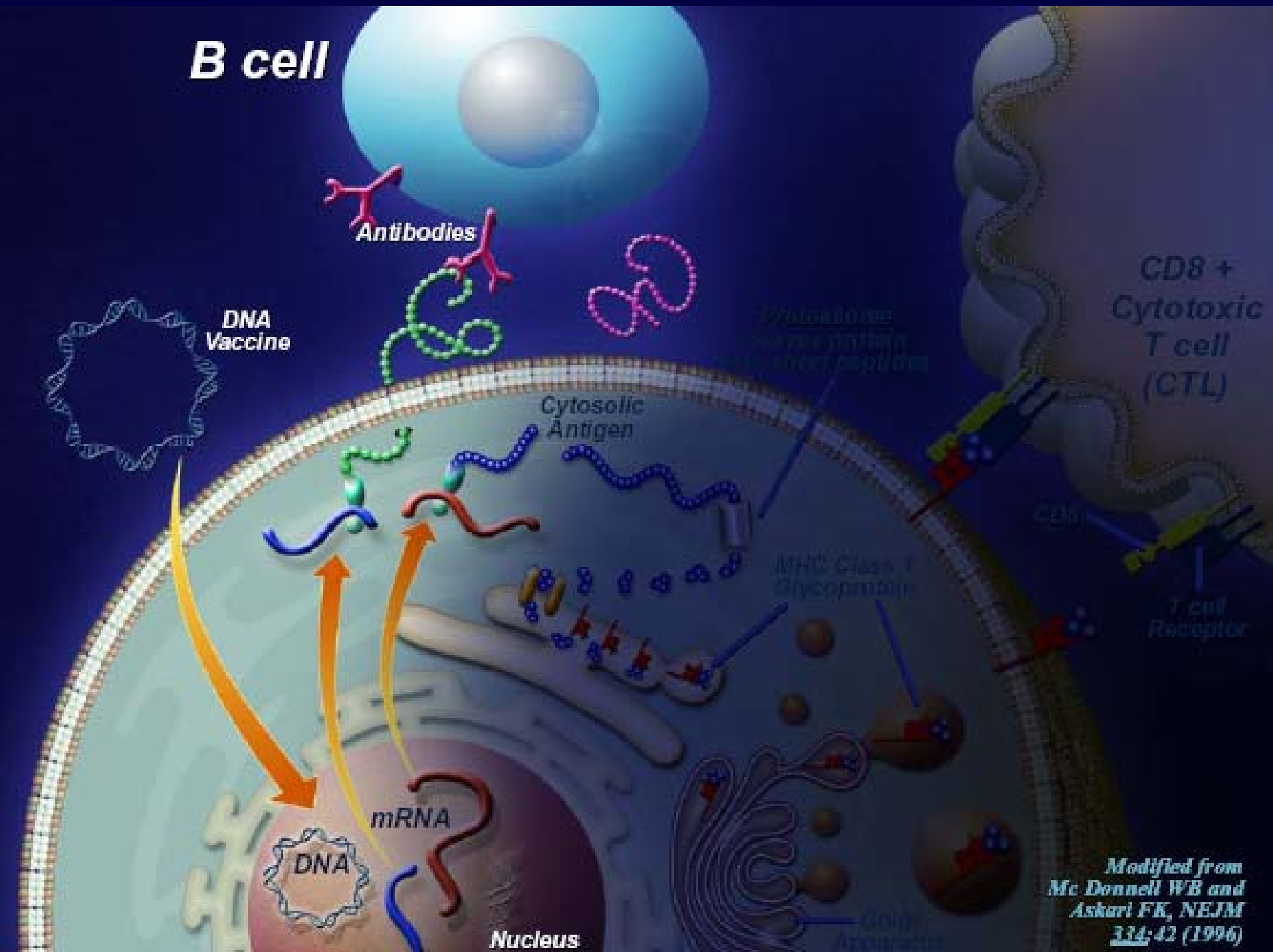
**T cell  
Receptor**

**mRNA**

**DNA**

**Nucleus**

*Modified from  
Mc Donnell WB and  
Askari FK, NEJM  
334:42 (1996)*



# Comparação entre formulações de vacinas

		DNA vaccine	Live attenuated	Killed/protein subunit
<u>Immune response</u>				
humoral	B cells	+++	+++	+++
cellular	CD4 <sup>+</sup>	++	+/- Th1	+/- Th1
	CD8 <sup>+</sup>	++	+++	-
<u>Antigen presentation</u>				
		MHC I & II	MHC I & II	MHC II
<u>Memory</u>				
	humoral	+++	+++	+++
	cellular	++	+++	+/-
<u>Manufacturing</u>				
	ease of development	++++	+	++
	cost	+++	+	+
	transport/storage	+++	+	+++
<u>Safety</u>				
		+++	++	++++

# Tipos de vacina e alvos de vacinas contra doenças infeccto-parasitárias.

Tipos de vacina	Vírus	Bactérias	Parasitas (todas exp)
Organismos vivos atenuados	Polio, sarampo, caxumba, rubeola, varicela, febre amarela, rotavirus (x), dengue (x), hepatite A (x)	Tuberculose, febre tifóide, cólera (x), shigelose (x), hanseníase (x)	
Organismos mortos	Polio, influenza, raiva, hepatite A	Pertussis, febre tifóide, cólera, hanseníase (x), Helicobacter (x)	Malária (x)
Antitoxinas		Difteria, tétano, shigelose (x), <i>E. coli</i> enterotoxigênica (x)	
Vacinas de subunidades, inclui vacinas de peptídeos.	Hepatite B, herpes simplex tipo 2 (x), influenza (x), vírus papiloma humano (x), HIV (x), raiva (x)	<i>Hemophilus influenzae</i> B, pertussis, <i>H. pylori</i> (x), meningococos, pneumococos, febre tifóide	Malária (x), esquistossomose (x), leishmaniose (x)
Vacinas com vetores (todas experimentais x)	HIV (x), sarampo (x), raiva (x)	febre tifóide (x), cólera (x), tuberculose (x), shigelose	Malária (x),
Vacinas de ácidos nucleicos (todas experimentais x)	HIV (x), influenza (x), Herpes simplex tipo 2 (x), rabies (x), hepatite B (x), hepatite C (x), hepatite D (x), vírus papiloma (x), HTLV1 (x), citomegalovírus (x),)	febre tifóide (x), tuberculose (x)	Malária (x), esquistossomose (x), leishmaniose (x)

x, experimental.

Tabela traduzida do livro Fundamental Immunology (4<sup>a</sup> ed), W. Paul, 1999.



# Vacinas contra parasitas, 1998

Agente Alvo	Abordagem	P&D bás	Mod. Anim	Fase I	Fase II	Fase III	Licen-ça	Deliv ery	Imun pot	Vetor	Imun. Muc	Imun. Mater na
<i>Leishmania sp</i>	Parasitas inteiros mortos ou atenuados	√	√	√	√	√						
	Parasitas inteiros mortos + IL-12	√	√					+				
	Ag. de superfície (gp63, 6kD, e LPG)	√	√								+	
<i>Schistosoma mansoni</i>	Ag. larvários purificados	√	√									
	Ag. larvários recombinantes	√	√					+		+	+	

# Vacina Contra Malária

## Oportunidades

- ☞ Direcionamento contra dif. alvos no ciclo parasitário.
- ☞ Existem muitas mol. candidatas a vacina
- ☞ Proteção pode ser testada em primatas

## Problemas

- ☞ Que vacinas serão efetivas contra diferentes pop. alvo?
- ☞ Pouco interesse da indústria
- ☞ Acesso limitado a teste em primatas

# Vacina Contra Malária. Tudo Demais Atrapalha.

- ❏ Múltiplas espécies de parasitas;
- ❏ Múltiplos antígenos-epitopos;
- ❏ Múltiplas variantes antigênicas;
- ❏ Múltiplos estágios de desenvolvimento;
- ❏ Múltiplos vetores;
- ❏ Múltiplas situações epidemiológicas.