

VACINAS

Monitor: Alessandro Almeida

Sumário

1 – Introdução.....	1
2 – Imunização ativa X passiva.....	2
3 – Desenvolvimento das vacinas (tipos de vacinas).....	3
4 – Eficácia.....	8
5 – Segurança.....	8
6 – Contra-indicações.....	9
7 – Efeitos adversos.....	9
8 – Vacinas contra cânceres.....	9
9 – Vacinas no controle da natalidade.....	10
10 – Calendário brasileiro de vacinação.....	10
11 – Vacinação em grupos especiais.....	11
12 – Adjuvantes.....	12
13 – Bibliografia.....	13

1 – Introdução

A vacinação surgiu no final do século XVIII a partir da observação por Edward Jenner (1749 – 1823) de que pessoas que contraíram a varíola bovina estariam protegidas da infecção pela varíola humana.

Desde então, vacinas vêm sendo desenvolvidas para um grande número de doenças infecciosas, que são responsáveis ainda pelo maior número de mortes no planeta, facilmente superando as mortes causadas por guerras, acidentes e infartos. Porém, ainda não existem vacinas eficazes para todo tipo de doença (Figura 1), graças a falta de conhecimento sobre o mecanismo de ação das doenças e ao comportamento do sistema imune e dos agentes etiológicos.

Some diseases for which effective vaccines are not yet available		
Disease	Annual mortality	Annual incidence
Malaria	1 500 000	150 000 000
Schistosomiasis	330 000	10 000 000
Worm infestation	50 000	4 900 000 000
Tuberculosis	3 000 000	10 000 000
Diarrhea	4 300 000	28 000 000
Respiratory disease	10 000 000	15 000 000
AIDS	100 000	750 000
Measles*	2 000 000	67 000 000

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

Figura 1. Doenças em que vacinas eficazes não estão disponíveis. (JANEWAY, 4ª ed)

2 – Imunização ativa X passiva

2.1. Imunização ativa

Confere imunidade mediante administração de antígenos (Figura 3).

- Natural: consequência de uma infecção.
- Artificial: consequência de uma vacinação.

2.2. Imunização passiva

Confere imunidade mediante a administração de anticorpos específicos (Figuras 2, 3).

- Natural: consequência da passagem passiva de anticorpos da mãe para o feto.
- Artificial: transferência de anticorpos de uma pessoa imune para outra não imune (aplicação de imunoglobulina).

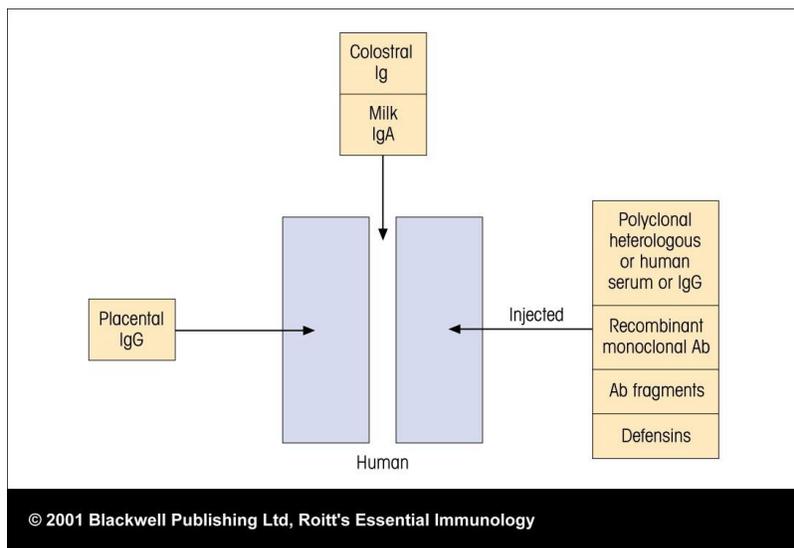


Figura 2. Exemplos de imunidade passiva. Disponível em www.roitt.com

2.3. Imunidade Adotiva

É aquela em que a imunidade é mediada por células, ou seja, a transferência de imunidade é feita pela infusão de células linfóides de um doador imune para um receptor normal geneticamente semelhante (Figura 3).

2.4. Imunização ativa-passiva combinada

É o tipo de imunização utilizada quando se deseja uma proteção que seja imediata, mas que também que seja durável, como contra a raiva ou o tétano. Porém, as resposta a um componente pode interferir no do outro, o que é resolvido com algumas saídas como a administração em locais ou períodos diferentes, ou melhorar a resposta.

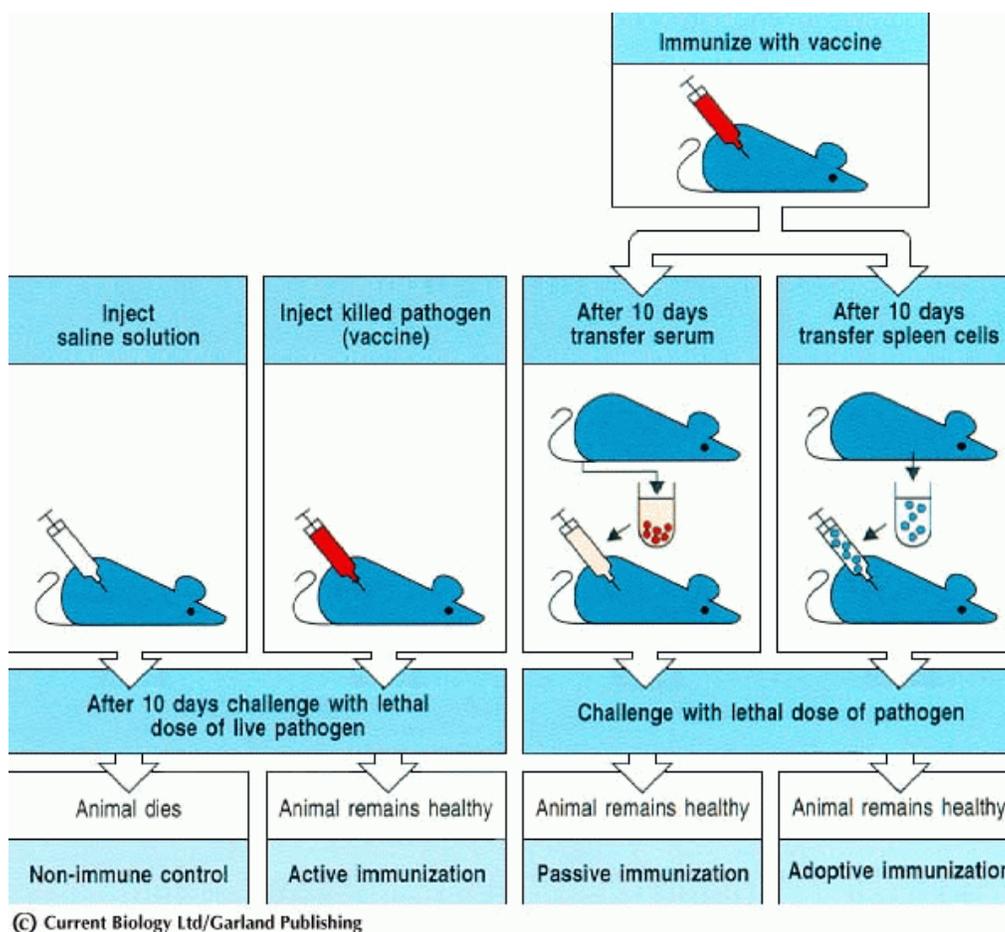


Figura 3. Análise *in vivo* da imunidade protetora depois da vacinação em animais. (JANEWAY, 4ª ed)

3 – Desenvolvimento das vacinas (tipos de vacinas)

A figura abaixo apresenta as principais preparações antigênicas de uso atual:

Tipos de vacina		Vírus	Bactérias	Parasitas
Organismos vivos	Natural	Vaccinia (varíola)	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; esquistossomoso; leishmaniose.
Anti-idiótipo		Experimental		

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

3.1. Vacinas de organismos intactos e inativados

São as vacinas que possuem organismos mortos por agentes químicos ou físicos.

Vantagens:

- Não permite a multiplicação dos organismos;
- Podem ser usadas em pacientes imunodeficientes;
- Dá imunidade humoral suficiente quando dada a dose reforço.

Desvantagens:

- Não produzem proteínas que normalmente servem para a resposta imune;
- Necessitam de doses de reforço;
- Não dão imunidade local;
- Alto custo;
- Podem haver falhas na inativação.

3.2. Vacinas de organismos vivos

Podem ser de organismos naturais ou atenuados.

Natural: São pouco empregadas, pois possuem grandes riscos, além de serem de difícil estocagem.

Atenuadas: Este método possui a grande vantagem de ser muito simples e simular todos os mecanismos existentes na infecção natural, mas é também o mais arriscado, já que há a possibilidade destes organismos de se reverterem para sua forma mais patogênica ou encontrarem sistemas imunes fracos que possibilitem seu crescimento. A imunidade é mais duradoura e o seu custo é menor. A atenuação pode ser conseguida de diversas formas, porém uma das técnicas que atualmente apresentam mais rapidez e segurança é a técnica do DNA recombinante (Figura 4).

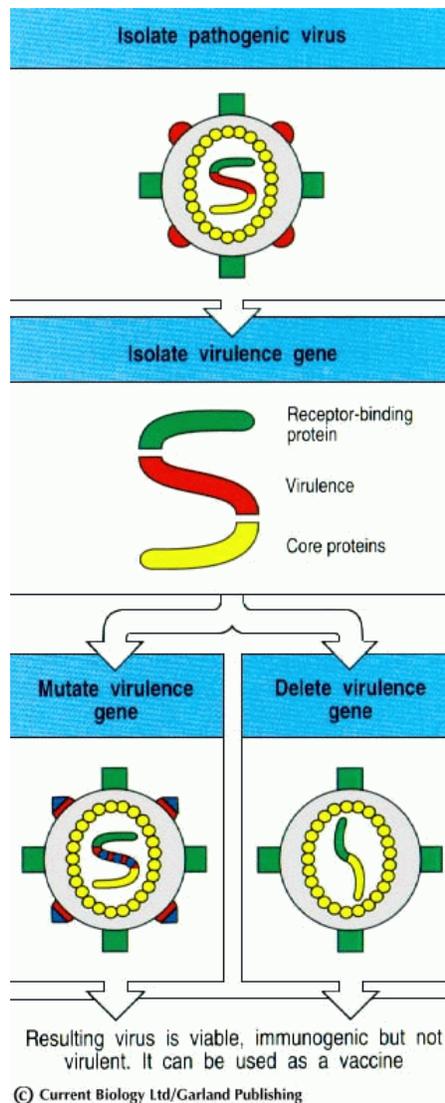


Figura 4. Atenuação pela técnica de DNA recombinante. (JANEWAY, 4ª ed)

3.3. Vacinas de fragmentos subcelulares

Algumas vacinas são preparadas de frações de células. São seguras e efetivas, porém possuem uma duração limitada. É necessário um estudo da estrutura dos antígenos para que se escolha um antígeno imunogênico, mas que não seja tóxico.

3.4. Vacinas conjugadas e toxóides

Estas vacinas utilizam-se de toxóide (por exemplo, tetânico) para dar imunogenicidade a substâncias (Figura 5). Como, normalmente, utiliza-se toxóide para os quais a maioria das pessoas já é imunizada, há baixos riscos de manifestação desta doença.

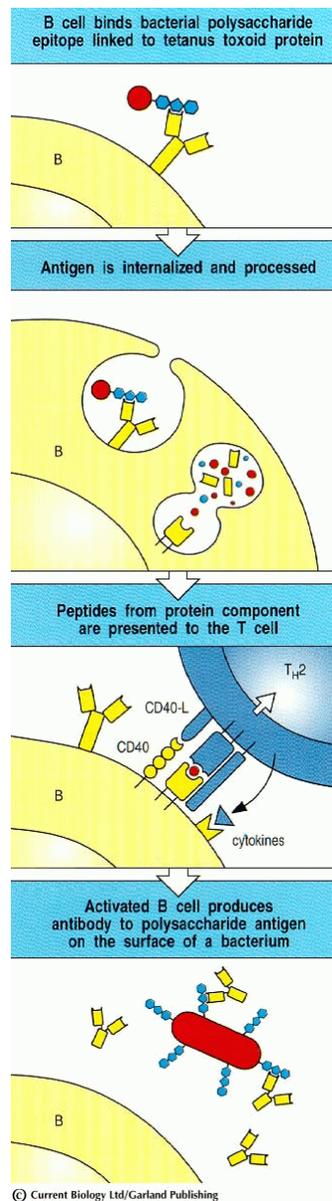


Figura 5. Mecanismos de imunização por toxóides ou proteínas conjugadas. (JANEWAY, 4ª ed)

3.5. Vacina anti-idiótipo

Consiste em criar um anticorpo monoclonal contra a região variável do anticorpo que normalmente reagiria com o antígeno numa resposta normal, reproduzindo a conformação desse antígeno (Figura 6). Embora ainda de caráter experimental, esse é um método utilizado quando o antígeno original não é adequadamente imunogênico.

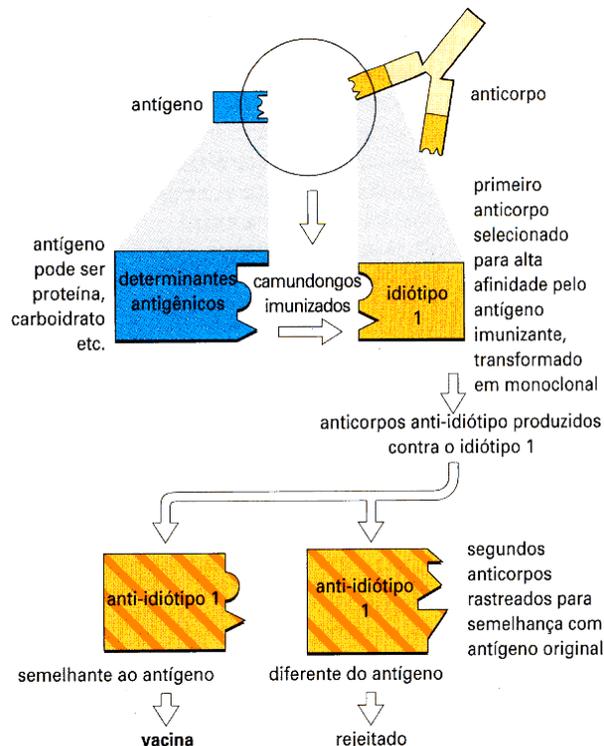


Figura 6. Anticorpos anti-idiótipo como vacinas. (ROITT, 1999)

3.6. Vacina de DNA

Com a vacina de DNA, a pessoa não é injetada com o antígeno, mas com a seqüência codificadora do antígeno. O DNA é incorporado em um plasmídeo e é então injetado no músculo como as vacinas convencionais. A partir disso, acontece os seguintes eventos (Figura 7):

- O plasmídeo entra nas células.
- O gene que codifica o antígeno é transcrito e traduzido.
- Fragmentos da proteína são degradados em peptídeos.
- Estes peptídeos são apresentados na superfície celular junto com o MHC de classe I.

Vantagens:

- Os plasmídeos podem ser feitos em grande quantidade.
- O DNA é estável e sua seqüência pode ser facilmente modificada em laboratório.
- Não há resposta contra o próprio DNA.
- Pode-se produzir vacinas mais eficazes, duradouras e seguras.
- Diminui o número de aplicações necessárias.
- Simula o modo de apresentação de antígenos virais, por isso é eficiente no tratamento desses.

- É um poderoso estimulante para imunidade celular.

Desvantagens:

- O plasmídeo pode ser inserido no genoma.
- Não se sabe se o gene irá penetrar na célula desejada.
- Não se sabe quais os possíveis efeitos no sistema imune, caso o antígeno seja expresso por longo período.

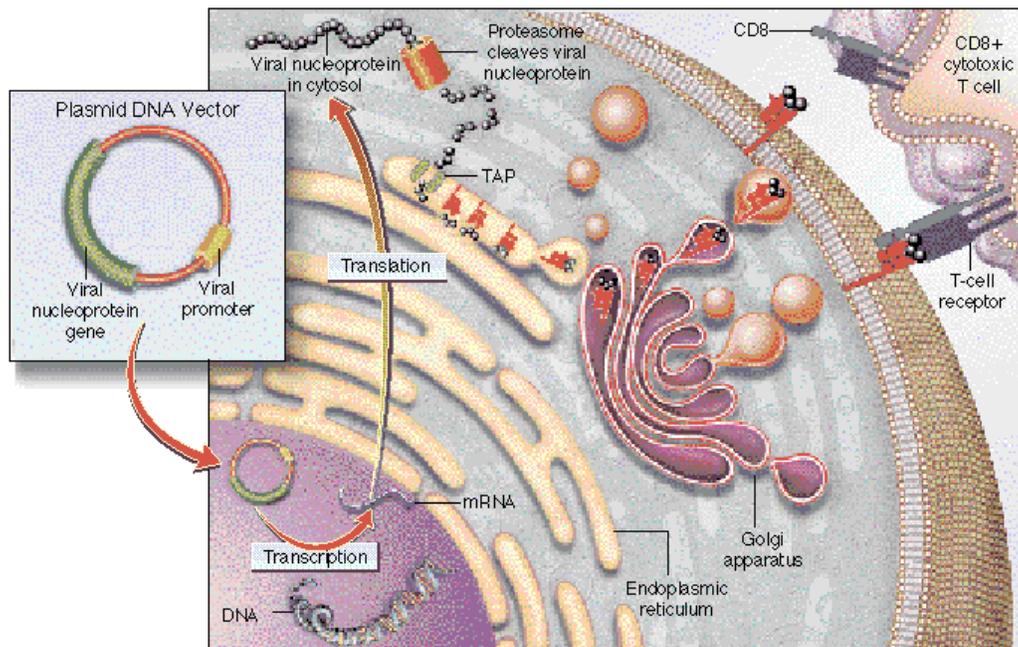


Figura 7. Via molecular da vacina de DNA. (McDonnell and Askari 334 (1): 42, Figure 3. NEJM, 1996)

4 – Eficácia

Para ser eficaz, uma vacina deve:

- Induzir o tipo correto de imunidade;
- Ser estável ao armazenamento;
- Ter imunogenicidade suficiente.

Porém, isto somente não faz de uma vacina ideal. Para ser ideal, ela também deve:

- Não causar infecção;
- Induzir imunidade de longa duração;
- Ter baixo custo;
- Ser de fácil administração;
- Não ter efeitos secundários.

5 – Segurança

A absoluta segurança de uma vacina nunca pode ser garantida. Por isso, existem alguns problemas que podem afetar a segurança, que são:

- A possibilidade de reversão das vacinas atenuadas;

- O estado do paciente (se o mesmo está imunocomprometido ou com outro problema que o evite tomar a vacina);
- A ocorrência ou não de uma contaminação da vacina;
- A não inativação das vacinas inativadas.

6 – Contra-indicações

As razões para não vacinar uma pessoa são escassas. As contra-indicações são incomuns e a maior parte dos indivíduos com uma contra-indicação permanente estará sob os cuidados de um médico. Porém existem ressalvas a aplicação de vacinas nas seguintes situações:

- Em caso de doença com febre (temperaturas superiores a 38,5°) ou sintomas gerais clinicamente importantes. Neste caso, a vacinação deverá ser adiada;
- Algumas vacinas não devem ser administradas a pessoas com doenças neurológicas evolutivas (epilepsia, espasmos infantis, etc);
- As vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a mulheres grávidas, em virtude da possibilidade de atingirem o feto, particularmente no primeiro trimestre da gestação;
- Não devem ser administradas vacinas a indivíduos com síndromes de imunodeficiência ou estados de imunodepressão, exceto em casos específicos e com prescrição médica.

7 – Efeitos adversos

Os efeitos adversos podem ser agrupados em:

- Reações iniciais: ocorrem dentro das primeiras 24 horas. Incluem eritema e edema no local da injeção, febre, dor, síncope e, raramente, episódios hiperresponsivos ou anafilaxia.
- Reações tardias: Ocorrem em algumas semanas depois da vacinação. Incluem encefalite e encefalopatias e, algumas vezes, levam a dano cerebral significante. Felizmente, efeitos adversos graves são raros atualmente.

8 – Vacinas contra cânceres

O desenvolvimento de vacinas antitumorais está baseado na premissa de que existem diferenças entre as células tumorais e as normais que sejam reconhecidas pelo sistema imune. Existem dois tipos de cânceres do ponto de vista de vacina:

- Associado com infecção viral: a vacinação contra o vírus previne a formação de tumor. Ex: Vacina contra Hepatite B, reduzindo a incidência de carcinoma hepatocelular.
- Tumores espontâneos: a imunoterapia dirigida contra um tumor estabelecido têm sido vista com otimismo. Nesse caso a imunização pode ser:
 - Específica: direcionada contra antígenos tumor-associados ou contra citocinas específicas, como o GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos).

- Inespecífica: direcionada à estimulação de modificadores biológicos (BRM) que potencializam as respostas imunes contra os tumores (Tabela 2).

Tipo de modificador	Exemplo	Principal efeito
Produtos bacterianos	BCG, <i>C. parvum</i> , muramil dipeptídeo, dimicolato trealose.	Ativam macrófagos e células NK.
	Copolímero de piran, éter divinil anidrido maléico, ácido poliinosínico-policitidílico, pirimidinas.	Induzem a produção de interferon.
Citocinas	IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, TNF.	Ativam macrófagos e células NK.
Hormônios	Timosina, timulina, timopoiatina.	Modulam a função da célula T.

Tabela 2. BRM: Imunoterapia ativa inespecífica. Modificado do ROITT, 1999.

9 – Vacinas no controle da natalidade

As vacinas antifertilidade devem:

- Durar por um tempo razoável;
- Ser reversível;
- Não perturbar o ciclo menstrual, nem causara sangramento excessivo;
- Não causar autoimunidade

Eis alguns candidatos:

- Para mulheres: vacinas que criam imunidade contra hCG, LH-RH (GnRH) e antígenos do espermatozóide.
- Para homens: imunidade contra GnRH e antígenos do espermatozóide (por exemplo SAGA-1).

10 – Calendário brasileiro de vacinação

Calendário Básico de Vacinação			
IDADE	VACINAS	DOSES	DOENÇAS EVITADAS
Ao nascer	BCG - ID	dose única	Formas graves de tuberculose
	Vacina contra hepatite B	1ª. dose	Hepatite B
1 mês	Vacina contra hepatite B	2ª. dose	Hepatite B
2 meses	VOP (vacina oral contra pólio)	1ª. dose	Poliomielite ou paralisia infantil

	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	1ª. dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
4 meses	VOP (vacina oral contra pólio)	2ª. dose	Poliomielite ou paralisia infantil
	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	2ª. dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
6 meses	VOP (vacina oral contra pólio)	3ª. dose	Poliomielite ou paralisia infantil
	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	3ª. dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	Vacina contra hepatite B	3ª. dose	Hepatite B
9 meses	Vacina contra febre amarela	dose única	Febre amarela
12 meses	SRC (tríplice viral)	dose única	Sarampo, rubéola, síndrome rubéola congênita e caxumba
15 meses	VOP (vacina oral contra pólio)	reforço	Poliomielite ou paralisia infantil
	DTP (tríplice bacteriana)	reforço	Difteria, tétano e coqueluche
6 a 10 anos	BCG – ID	reforço	Formas graves de tuberculose
10 a 11 anos	dT (dupla adulto)	reforço	Difteria e tétano
	Vacina contra febre amarela	reforço	Febre amarela
Mulheres de 12 a 49 anos	SR (dupla viral)	dose única	Sarampo, rubéola e síndrome rubéola congênita
A partir de 60 anos	Vacina contra influenza	dose única	Gripe (Influenza)
	Vacina contra pneumococos	dose única	Pneumonias

Tabela 3. Calendário de vacinação. Disponível em www.funasa.org.

11 – Vacinação em grupos especiais

Algumas pessoas têm indicações especiais para vacinação por pertencerem a grupos de riscos, como pode ser notado abaixo:

Grupo	Vacina
Trabalhadores da área de saúde	Além das indicadas para a população em geral, poliomielite, raiva, doença meningocócica, febre tifóide, varíola, coqueluche, febre amarela, conforme o risco de exposição.
Veterinários, vítimas de mordida animal	Raiva
Em epidemias (e militares)	Meningite, Febre Amarela.
Usuários de drogas injetáveis	Hepatite B
Esplenectomizados, portadores de Anemia Falciforme e Alcoolistas	Pneumococos
Idosos	Difteria e Tétano, Pneumococos, Influenza.
Viagens a certas áreas	Meningite, Febre Amarela, Febre tifóide, Encefalite.

Tabela 4. Vacinação em grupos especiais.

12 – Adjuvantes

Adjuvantes são substâncias utilizadas para aumentar a imunogenicidade de uma vacina, com diversos mecanismos de ação e efeitos adversos. Há muitos tipos de adjuvantes. Os mais utilizados atualmente para o uso humano são os sais de alumínio (Figura 8).

Adjuvants that enhance immune responses		
Adjuvant name	Composition	Mechanism of action
Incomplete Freund's adjuvant	Oil-in-water emulsion	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages
Complete Freund's adjuvant	Oil-in-water emulsion with dead mycobacteria	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages; induction of co-stimulators in macrophages
Freund's adjuvant with MDP	Oil-in-water emulsion with muramyl dipeptide (MDP), a constituent of mycobacteria	Similar to complete Freund's adjuvant
Alum (aluminum hydroxide)	Aluminum hydroxide gel	Delayed release of antigen; enhanced macrophage uptake
Alum plus <i>Bordetella pertussis</i>	Aluminum hydroxide gel with killed <i>B. pertussis</i>	Delayed release of antigen; enhanced uptake by antigen-presenting cell; induction of co-stimulators
Immune stimulatory complexes (ISCOMs)	Matrix of Quil A containing viral proteins	Delivers antigen to cytosol; allows induction of cytotoxic T cells

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

Figura 8. Adjuvantes mais comuns e seus usos. (JANEWAY, 4ª ed)

13 – Bibliografia

Básica

- ROITT, Ivan et al. **Imunologia**. São Paulo: Editora Manole LTDA, 1999. 5ª ed.
- STITES, Daniel P. et al. **Imunologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- JANEWAY, Charles et al. **Imunobiologia: O Sistema Imunológico na saúde e na doença**. Porto Alegre: Artmed, 4ª ed.
- University of South Carolina School of Medicine - <http://www.med.sc.edu>
- Centers for Disease Control and Prevention - <http://www.cdc.gov>
- Organização Mundial de Saúde - <http://www.who.int>
- DataSus - <http://www.datasus.gov.br>
- Homepage do Roitt - <http://www.roitt.com>
- Fundação Nacional de Saúde – <http://www.funasa.gov.br>

Avançada

- ADA, G. Advances in immunology: Vaccines and vaccination. *N Engl J Med*. 2001; **345**:14.
- McDONNELL, W; ASKARI, F. Molecular Medicine: DNA Vaccines. *N Engl J Med*. 1996; **334**:1.