

Imunologia
Conceitos
Imunidade Natural e Adquirida
Vacinas



Século XV Chineses e turcos, tentando induzir imunidade através da variação.

1546 Girolamo Fracastoro, Univ. Pádua, "O contágio é uma infecção que passa de um para outro...a infecção origina-se de partículas muito pequenas - imperceptíveis"



1798

Sir Edward Jenner, vacinação, **PAI DA IMUNOLOGIA**

Observou que os fazendeiros que contraíram varíola bovina ficavam protegidas da varíola humana. Inoculou então um menino de 8 anos com a varíola bovina e POR SORTE funcionou!!

1879-1881 Louis Pasteur, vacinas atenuadas. Vacinas para *cólera*, *anthrax*, e *raiva*.

1883 Elie Metchnikoff, teoria dos fagócitos. **IMUNIDADE CELULAR.**

- 1888** George Nuttall, anticorpos bactericidas
- 1890** Emil von Behring e Kitasato, antitoxina da difteria . IMUNIDADE HUMORAL.
- 1898** **Paul Ehrlich**, teoria selectiva da especificidade dos anticorpos
- 1900** **Karl Landsteiner**, grupos sanguíneos e anticorpos.
Descoberta dos antígenos para grupo sanguíneos e respectivas aglutininas. TRANSFUSÃO DE SANGUE.
- 1906** **Clemens von Pirquet**, alergia .Descreveu a reacção positiva do teste cutâneo da tuberculina em indivíduos infectados com tuberculose.
- 1955** **Niels Jerne** , teoria da selecção clonal
- 1959** **Robert Porter e Gerald Edelman**, estrutura dos anticorpos

- **1974 Peter Doherty e Rolf Zinkernagel**, descoberta da especificidade das respostas imunes mediadas por células T (restrição das células T)
- **1975 Georges Kohler e César Milstein**, inventaram a técnica dos anticorpos monoclonais
- **1978 Susumu Tonegawa**, descoberta do mecanismo genético (recombinação somática) que produz a imensa variabilidade das imunoglobulinas
- **1983 James Allison**, isolamento do receptor da célula T (TCR)
- **1989 Tim Mosmann e Robert Kopfman**, descoberta dos subtipos de células Th1/Th2, através do perfil de citocinas que produzem.

History & impact of immunology on human health

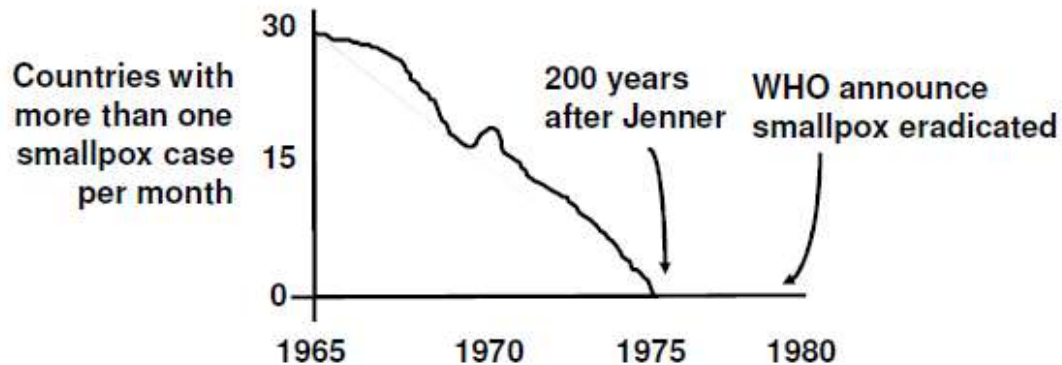
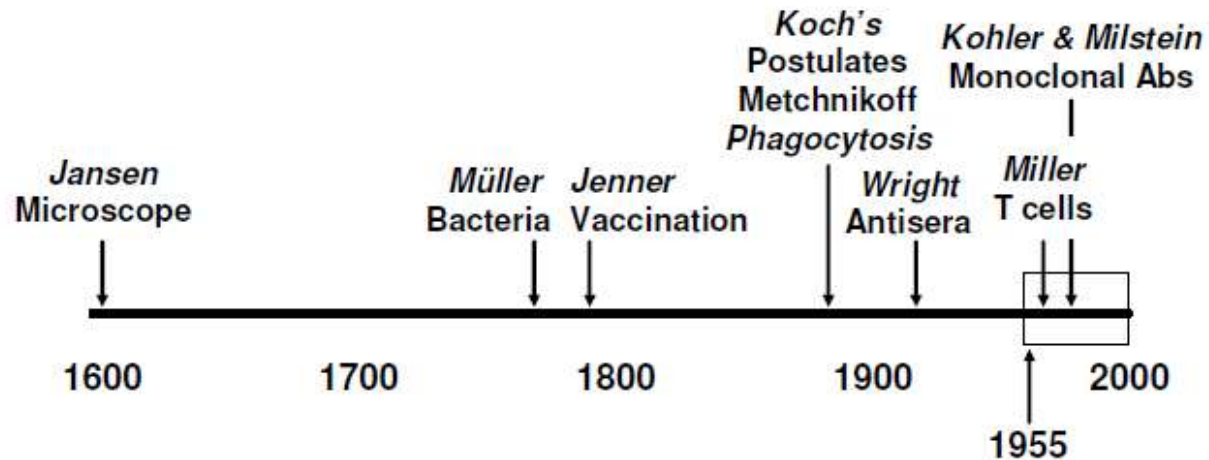


TABLE 1-1 Nobel Prizes for immunologic research

Year	Recipient	Country	Research
1901	Emil von Behring	Germany	Serum antitoxins
1905	Robert Koch	Germany	Cellular immunity to tuberculosis
1908	Elie Metchnikoff Paul Ehrlich	Russia Germany	Role of phagocytosis (Metchnikoff) and antitoxins (Ehrlich) in immunity
1913	Charles Richet	France	Anaphylaxis
1919	Jules Border	Belgium	Complement-mediated bacteriolysis
1930	Karl Landsteiner	United States	Discovery of human blood groups
1951	Max Theiler	South Africa	Development of yellow fever vaccine
1957	Daniel Bovet	Switzerland	Antihistamines
1960	F. Macfarlane Burnet Peter Medawar	Australia Great Britain	Discovery of acquired immunological tolerance
1972	Rodney R. Porter Gerald M. Edelman	Great Britain United States	Chemical structure of antibodies
1977	Rosalyn R. Yalow	United States	Development of radioimmunoassay
1980	George Snell Jean Dausset Baruj Benacerraf	United States France United States	Major histocompatibility complex
1984	Cesar Milstein Georges E. Köhler	Great Britain Germany	Monoclonal antibody
	Niels K. Jerne	Denmark	Immune regulatory theories
1987	Susumu Tonegawa	Japan	Gene rearrangement in antibody production
1991	E. Donnall Thomas Joseph Murray	United States United States	Transplantation immunology
1996	Peter C. Doherty Rolf M. Zinkernagel	Australia Switzerland	Role of major histocompatibility complex in antigen recognition by T cells

IMUNOLOGIA



ESTUDO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

IMUNOLOGIA - Ciência que estuda a **resposta imunológica** dos vertebrados

Mecanismos pelos quais um organismo tem capacidade de reconhecer, neutralizar, metabolizar e eliminar as substâncias heterólogas, assim como tornar-se resistente a reinfecção, com ou sem lesão tecidual.

***Imunis* = livre ou isento de Doença**

Taxonomic group	Innate immunity (nonspecific)	Adaptive immunity (specific)	Invasion-induced protective enzymes and enzyme cascades	Phagocytosis	Antimicrobial peptides	Pattern-recognition receptors	Graft rejection	T and B cells	Antibodies
Higher plants	+	-	+	-	+	+	-	-	-
Invertebrate animals									
Porifera (sponges)	+	-	?	+	?	?	+	-	-
Annelids (earthworms)	+	-	?	+	?	?	+	-	-
Arthropods (insects, crustaceans)	+	-	+	+	+	+	?	-	-
Vertebrate animals									
Elasmobranchs (cartilaginous fish; e.g., sharks, rays)	+	+	+	+	equivalent agents	+	+	+	+
Teleost fish and bony fish (e.g., salmon, tuna)	+	+	+	+	probable	+	+	+	+
Amphibians	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Reptiles	+	+	+	+	?	+	+	+	+
Birds	+	+	+	+	?	+	+	+	+
Mammals	+	+	+	+	+	+	+	+	+

KEY: + = definitive demonstration; - = failure to demonstrate thus far; ? = presence or absence remains to be established.

SOURCES: L. Du Pasquier and M. Flajnik, 1999, "Origin and Evolution of the Vertebrate Immune System," in *Fundamental Immunology*, 4th ed. W. E. Paul (ed.), Lippincott, Philadelphia; B. Fritig, T. Heitz, and M. Legrand, 1998, *Curr. Opin. Immunol.* 10:16; K. Soderhall and L. Cerenius, 1998, *Curr. Opin. Immunol.* 10:23.

Organismos	Imunidade Natural	Imunidade adquirida	Enzimas protectores	Fagocitose	Péptidos antimicrobianos	Receptores de perfis	Rejeição de enxertos	Células T e B	Anticorpos
Plantas	+	-	+	-	+	+	-	-	-
Invertebrados	+	-	+/?	+	+/?	+/?	+/?	-	-
Peixes	+	+	+	+	?	+	+	+	+
Anfíbios	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Répteis	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Aves	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mamíferos	+	+	+	+	+	+	+	+	+

RESPOSTA IMUNOLÓGICA

- conjunto integrado e regulado de ações de defesa e ataque, executado pelo **sistema imunológico** dos vertebrados contra agentes invasores potencialmente patogênicos

SISTEMA IMUNOLÓGICO

- reconhece e distingue o que é *próprio do organismo (self)* do que lhe é *estranho (not self)*

Tipos de resposta imunológica

INATA

- Não requer exposição prévia ao organismo; presente desde o nascimento
- Não é específica para o Antígeno
- Intensidade não varia c/ o numero de exposições;
- Não tem memória
- Usa componentes celulares e humorais
 - Pele
 - Membranas mucosas
 - Cilios
 - Barreiras de pH
 - Lisosima
 - Fagocitose
 - Complemento
- Está activamente envolvida na resposta adaptativa

Resposta inata

Barreiras físicas e químicas

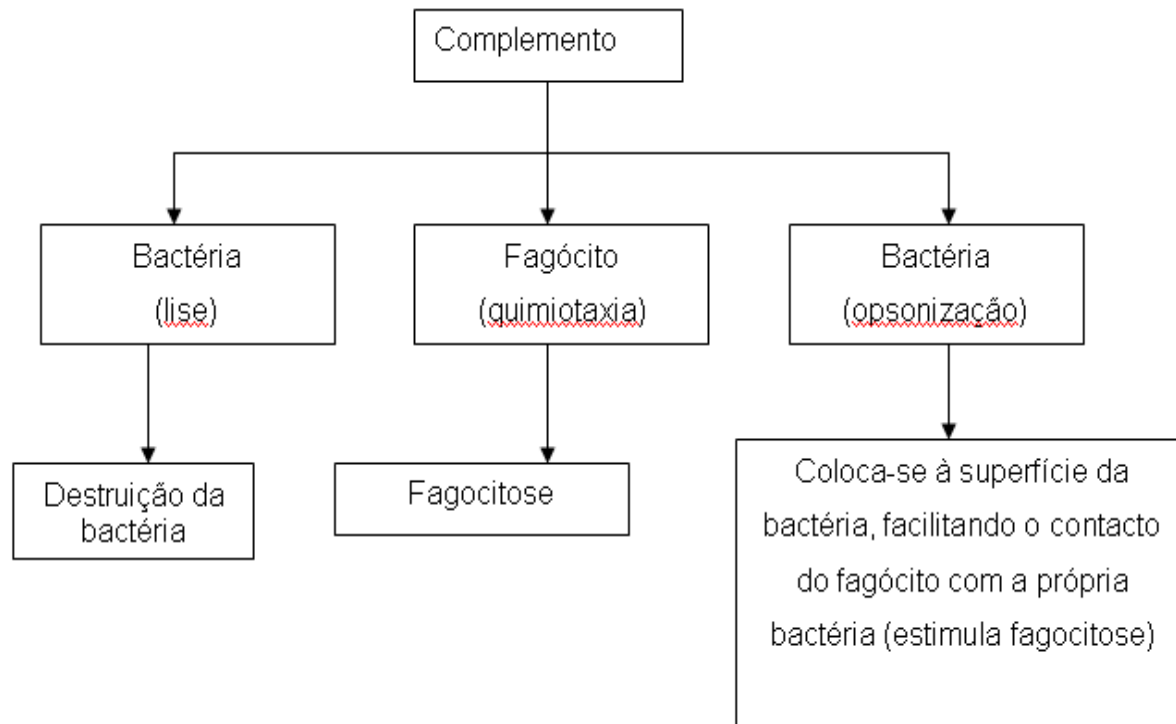
- Pele impermeável
- Acidez (estômago, vagina)
- Enzimas líticas (lágrimas, saliva– lisozima)
- Mecanismos de expulsão
- Espirro, tosse, vômito, diarreia
- Lavagem (lágrimas, saliva, urina)

Barreiras biológicas

- Microrganismos comensais
- Complemento
- Proteína C-reativa
- Inflamação
- Vasodilatação (rubor)
- Permeabilidade dos vasos (edema)
- Quimiotaxia para neutrófilos
- Febre (endotoxinas, pirogênese – IL-1)

Complemento

- **Complemento** – conjunto de componentes solúveis que podem actuar directamente ou indirectamente, fragilizando o “invasor”. Eficaz contra fungos bactérias e células tumorais, como o conjunto por eles formado é muito agressivo, os mediadores estão separados e só são activados em condições especiais.
- Existem duas vias para a activação do complemento:
 - **Clássica** → da qual depende a acção específica do complemento. Esta via de activação depende da interacção com complexos antigénio-anticorpo (pela fracção Fc dos anticorpos)
 - **Alternativa** → da qual resulta a acção inespecífica do complemento. Por esta via, a activação é devida a componentes (geralmente glicoproteínas) bacterianos, virais ou parasitários.



As funções do complemento incluem:

- Oponização bacteriana (preparação para a fagocitose)
- Lise da célula-alvo (o complexo de ataque formado cria uma solução de continuidade entre o citoplasma e o exterior)
- Activação de fagócitos
- Aumenta a permeabilidade capilar
- Quimiotáctico para neutrófilos; também estimula a libertação de mediadores por estas células
- Juntamente com as imunoglobulinas E, estimula a desgranulação dos mastócito

ADQUIRIDA

- Desenvolve-se durante a vida do indivíduo
- Princípio da aprendizagem por experiência
- Confere imunidade específica
- Tem memória
- Pouco eficaz sem a resposta inata
- Usa componentes celulares e humorais
 - Imunidade activa (resulta da fisiologia activa do s.l. do próprio)
 - Imunidade passiva (transferência de anticorpos entre pessoas)
- Os anticorpos circulantes reflectem as infecções a que um determinado indivíduo esteve sujeito- possibilidade de diagnóstico da infecção

Tipos de resposta imunitária

	INATA	ADQUIRIDA
Características	<ul style="list-style-type: none">■ Não específico de antígeno■ Resposta rápida (minutos)■ Sem memória	<ul style="list-style-type: none">■ Específico de antígeno■ Resposta lenta (dias)■ Com memória
Componentes	<ul style="list-style-type: none">■ Barreiras naturais■ Fagócitos■ Mediadores solúveis (complemento)■ Moléculas de reconhecimento de perfis	<ul style="list-style-type: none">■ Linfócitos■ Moléculas de reconhecimento de antígenos■ Moléculas de secreção

Resposta imunitária

- O sistema imune reage à entrada de agentes estranhos no organismo utilizando dois mecanismos básicos de respostas:

- mecanismos de resistência natural, são **inespecíficos** e herdados geneticamente
- mecanismos de imunidade adquirida, são **específicos** e desencadeados a partir dos contactos com as substâncias estranhas ambientais (antígenos).

Características da resposta Imunológica(1)

- Capacidade de reconhecimento muito abrangente
- Capacidade de reconhecer mais de 1,000,000,000 de estruturas
- Resposta muito destrutiva
- O S.I. Desenvolveu formas de distinguir o próprio do estranho
- Resposta específica
- Antígenos (agente capaz de desencadear uma resposta imunol.)
- Determinantes e epítopes
- Haptenos
 - Moléculas demasiado pequenas para serem bons antígenos
 - Podem ser bons antígenos se ligados a uma molécula transportadora
 - Penicilina e outras drogas podem comportar-se como haptenos

Características da resposta Imunológica (2)

- Características dos antígenos capazes de provocar uma resposta imunológica forte
 - Estranhos ao organismo
 - Grandes
 - Compostos de proteínas, açúcares, lípidos ou ácidos nucleicos
 - Organ. vivos dão respostas mais fortes que org.mortos
 - Estruturas da superfície celular

Características da resposta Imunológica (3)

- Memória
 - Na 2ª exposição e posteriores a resposta é mais intensa e rápida
 - Resposta auto-limitada
 - A resposta pára com a eliminação do agente causador
 - As células imunológicas ficam num estado de “alerta/dormente”
 - A resposta imunológica tem mecanismos de “feedback” activo

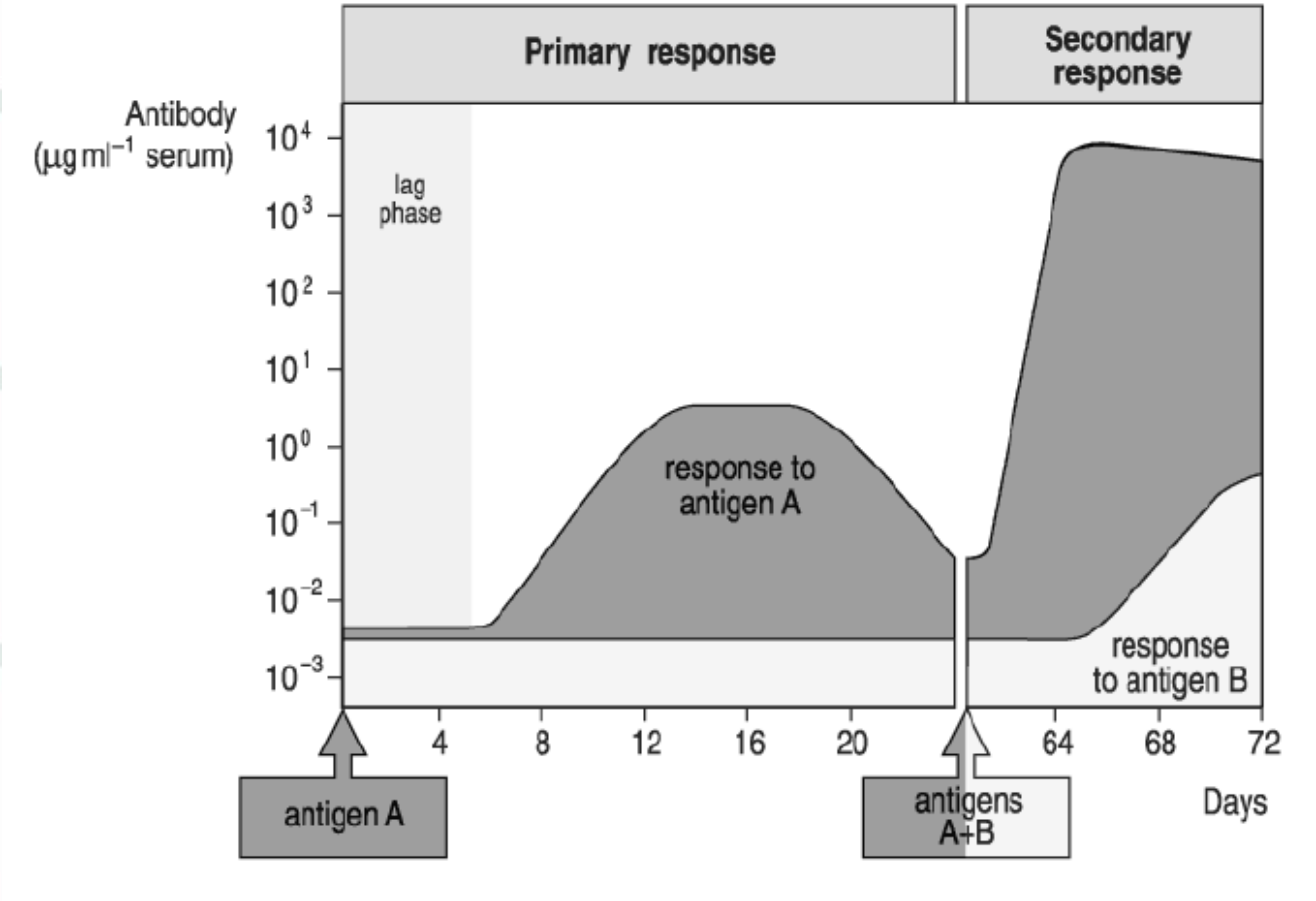


Fig 1.20 © 2001 Garland Science

Características da resposta Imunológica (IV)

- Resposta auto-limitada
- A resposta pára com a eliminação do agente causador
- As células imunológicas ficam num estado de “alerta/dormente”
- A resposta imunológica tem mecanismos de “feedback” activo

Características da resposta imune

- Especificidade
- Discriminação entre diferentes moléculas e resposta apenas às relevantes
- Adaptabilidade
- Capacidade de resposta a entidades jamais contactadas
- Discriminação *self / non-self*
- Reconhecimento e resposta apenas a “non-self”
- Mecanismo não aleatório (random)
- Memória: Capacidade para lembrar contactos anteriores e responder da forma “aprendida”

Respostas Imunológicas

Barreiras Físicas

Invasão
& Infecção

Skin & Mucous membranes
rapidly regenerating surfaces, peristaltic movement, mucociliary escalator, vomiting, flow of urine/tears, coughing

Imunidade Inata

+

+

Inflamação

Cellular and humoral defences
lysozyme, sebaceous/mucous secretions, stomach acid, commensal organisms, complement proteins, phagocytosis, NK cells

Imunidade Adaptativa

Cellular and humoral defences
Antibodies, cytokines, T helper cells, cytotoxic T cells

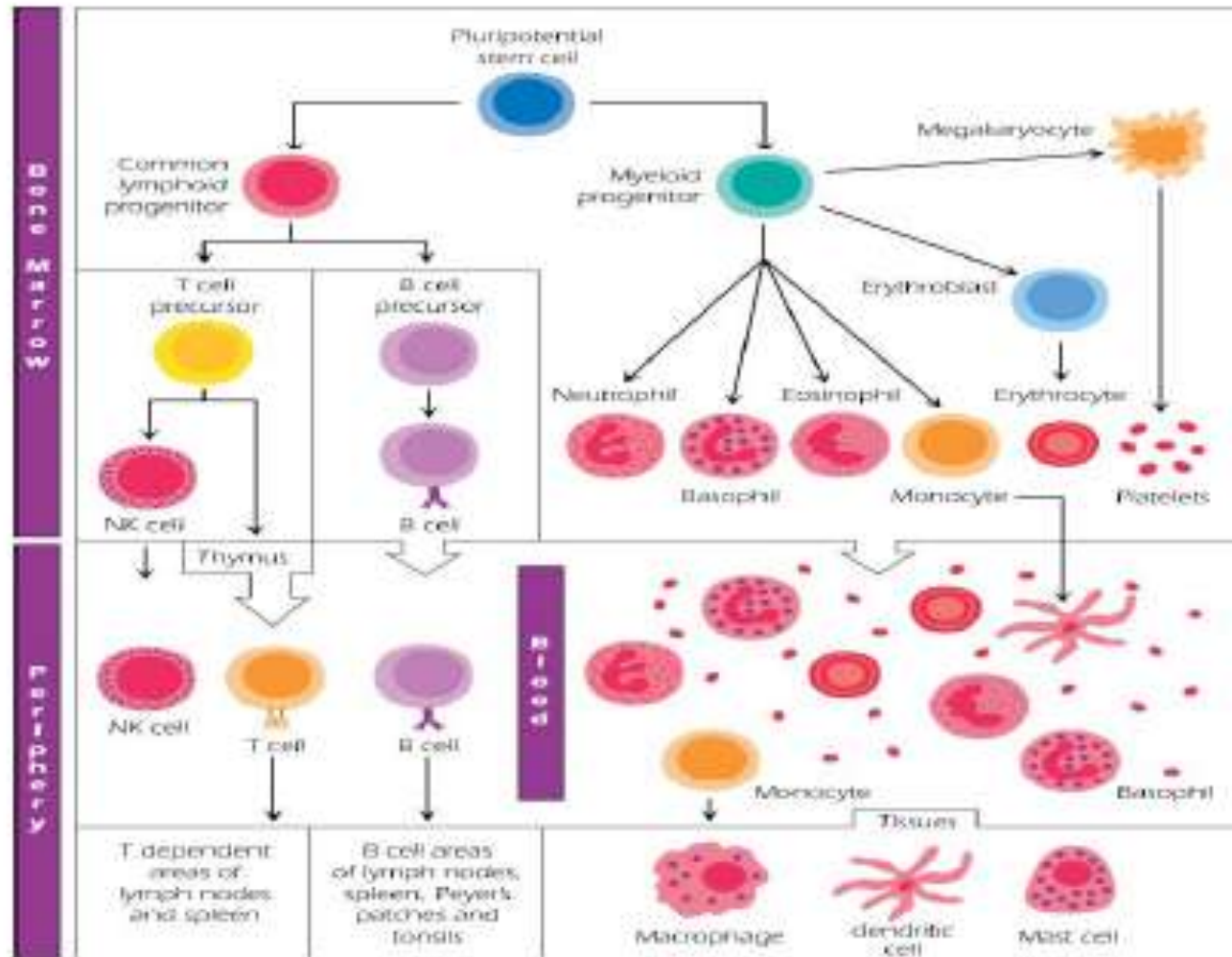
Órgãos e tecidos do SI

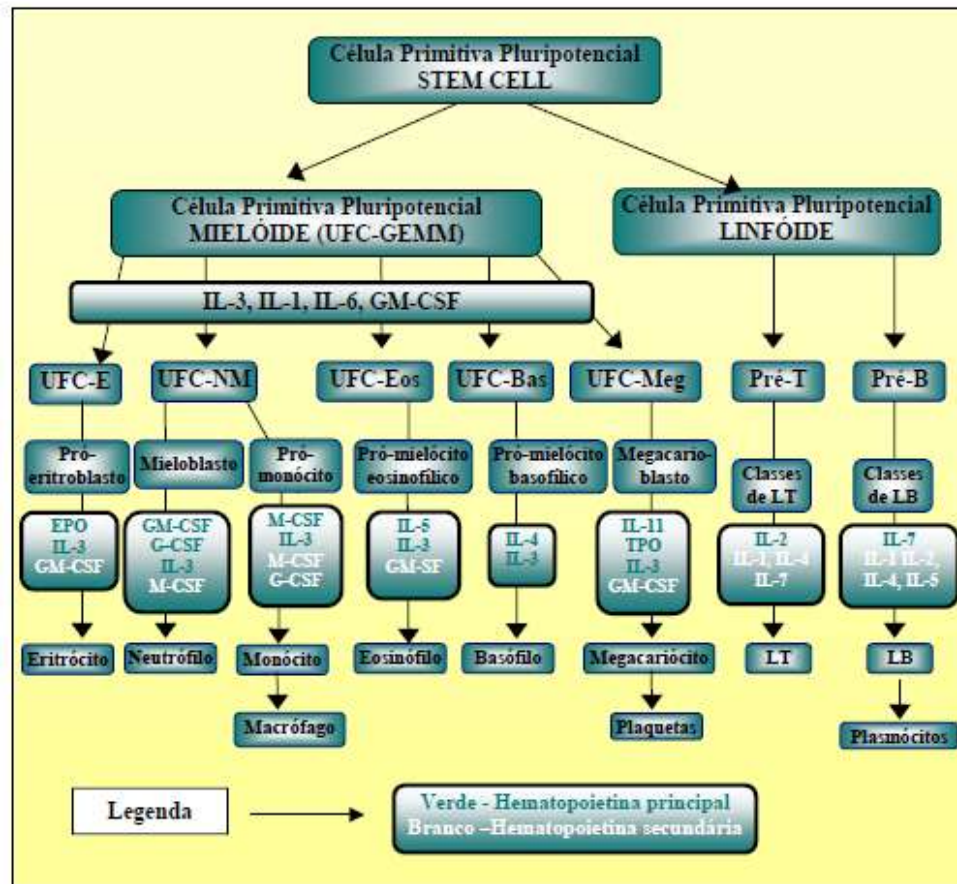
- Primários
- Medula óssea
- Timo
- Fígado fetal
- Bursa de Fabricius
- Secundários
- Baço
- Nódulos linfáticos
- Tecido linfoide nas mucosas
- Terciários
- Sentinelas tecidulares
- (todas as células)

Células na resposta inata

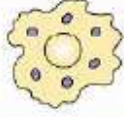


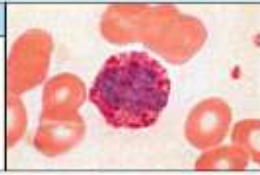


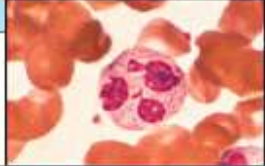
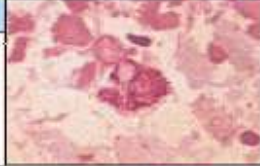




- Leucócitos polimorfonucleares (granulócitos)
- Basófilos
- Mastócitos
- Eosinófilos
- Neutrófilos
- Monócitos
- Macrófagos (nos tecidos)
- Células de Kupffer (no fígado)
- Macrófagos alveolares (pulmões)
- Macrófagos esplénicos (baço)
- Células microgliais (SNC)
- Células dendríticas
- NK (*natura l killer*)
- NK T
- Histiócitos no tecido conectivo
- Células mesangiais no rim
- Osteoclastos no osso

Sistema hematopoiético





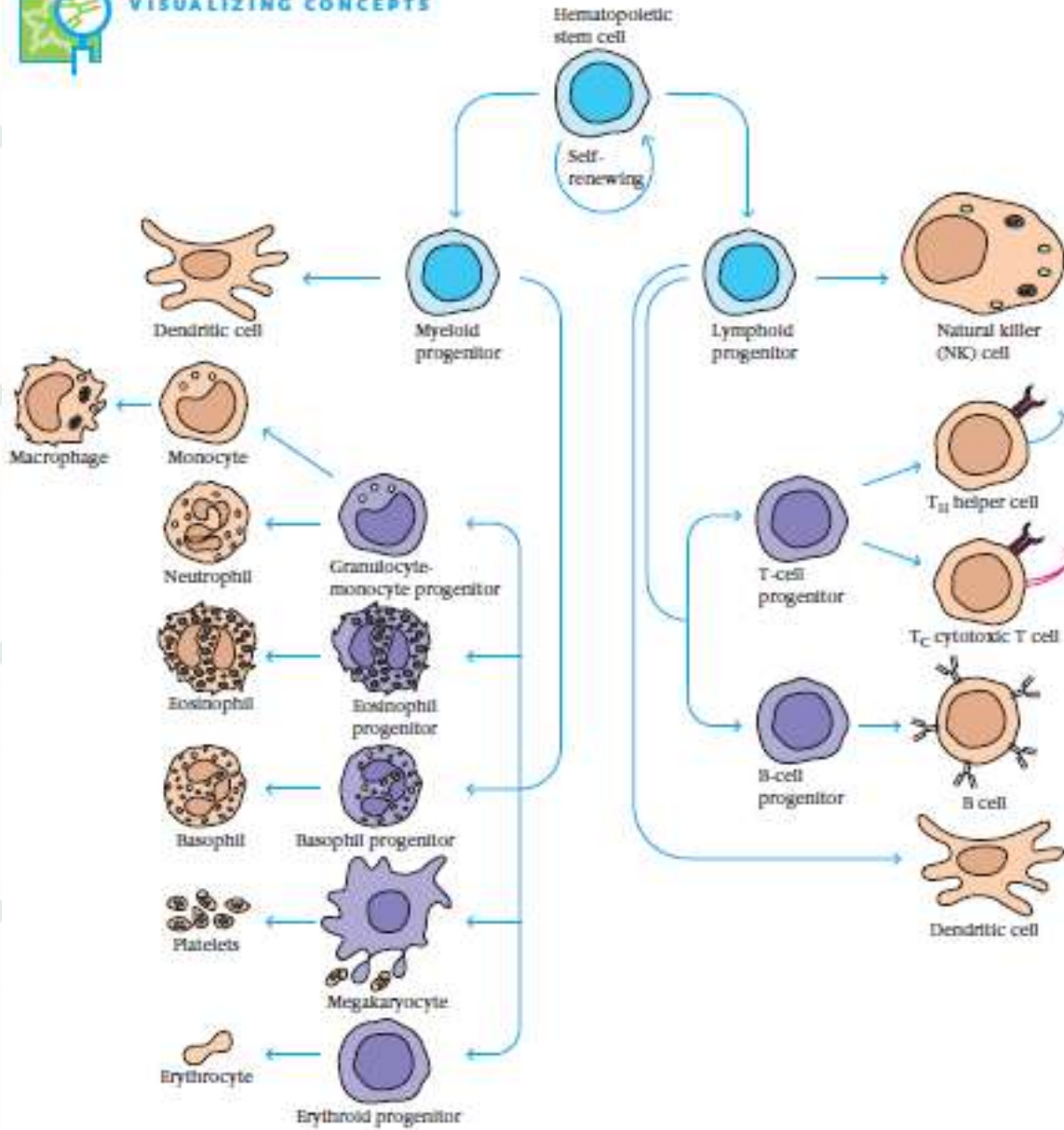
Principais células (resposta inata)

Cell		Activated function	Cell		Activated function
Macrophage		Phagocytosis	Basophil		Unknown
					
Neutrophil		Phagocytosis and activation of lysosomal mechanisms	Mast cell		Release of granules containing histamine and other active agents
					
Eosinophil		Kills of antibody-coated parasites	Natural killer (NK) cell		Release of cytotoxic granules that kill some virus-infected cells
					

© 1997 Current Biology Ltd./ Garland Publishing, Inc.



VISUALIZING CONCEPTS



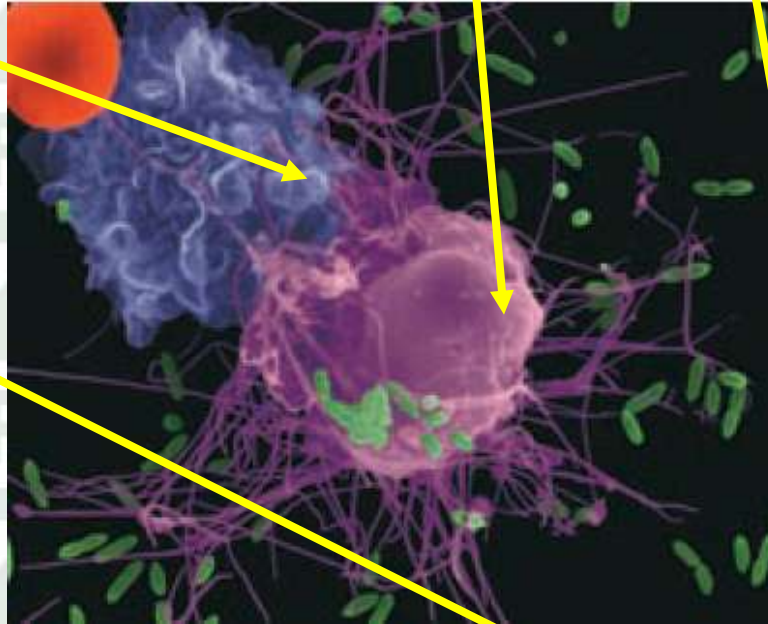
Produtos de secreção

eritrócito

monócito

macrófago

E.coli



FAGOCITOSE DE UMA BACTÉRIA.
Dennis Kunkel Microscopy, Inc./Dennis Kunkel.

ÓRGÃOS LINFÓIDES

- Tecidos organizados onde as células linfóides interagem com células não linfóides
- Órgãos linfóides centrais: Locais de amadurecimento celular
- Órgãos linfóides secundários: Locais de iniciação da resposta adaptativa

ÓRGÃOS LINFÓIDES

- As células do sistema imune estão organizadas em tecidos ou órgãos linfóides. Estas estruturas são denominadas linfóides porque as células que predominam no estroma são linfócitos;
- no entanto outras células do sistema imune (macrófagos, células dendríticas e polimorfonucleares) e de outros sistemas (células epiteliais, endoteliais, fibroblastos) estão presentes, nestes órgãos, em menor proporção.
- Os órgãos linfóides, de acordo com sua função, podem ser classificados em primários ou secundários.

Órgãos linfóides primários

- Os principais órgãos linfóides primários nos mamíferos são:
 - a medula óssea e o timo .
 - Nas aves, além da medula óssea e do timo, existe um terceiro órgão linfóide primário, a bursa (ou bolsa) de Fabricius.
- Após os processos de maturação e diferenciação nos órgãos linfóides primários, as células migram para os órgãos linfóides secundários, onde exercem suas funções.

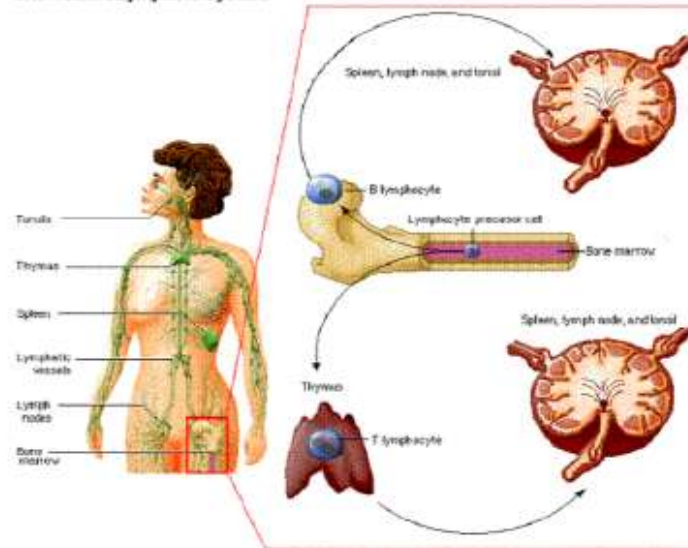
Órgãos linfóides secundários

- Os órgãos linfóides secundários são os linfonodos, o baço e os tecidos linfóides associados a mucosas (MALT - **M**ucosal **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue)
- O MALT, de acordo com sua localização, pode ser denominado:
 - GALT (**G**ut-**A**ssociated **L**ymphoid **T**issue), nos tecidos associados aos intestinos;
 - NALT (**N**asal-**A**ssociated ...), nos tecidos nasais e faringeanos;
 - SALT (**S**kin-**A**ssociated ...), na pele;
 - DALT (**D**ucts-**A**ssociated ...), nos ductos glandulares e
 - BALT (**B**ronchus- **A**ssociated ...), nos tecidos associados aos brônquios.



Sistema linfoide

The Human Lymphoid System



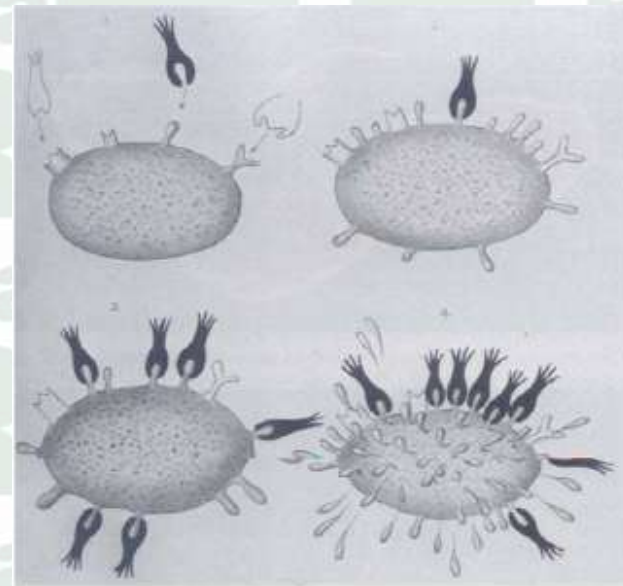
Componentes e respostas imunes

- **Teoria de Paul-Ehrlich (1900)**

A idéia de que as células secretoras de anticorpos possuem receptores de membrana surgiu pela primeira vez, em 1900.

O imunologista Paul Ehrlich lançou a hipótese de que uma única célula possui diferentes receptores com capacidade de reconhecer diferentes estruturas estranhas.

Esta teoria de Ehrlich ficou conhecida como a Teoria da Cadeia Lateral.

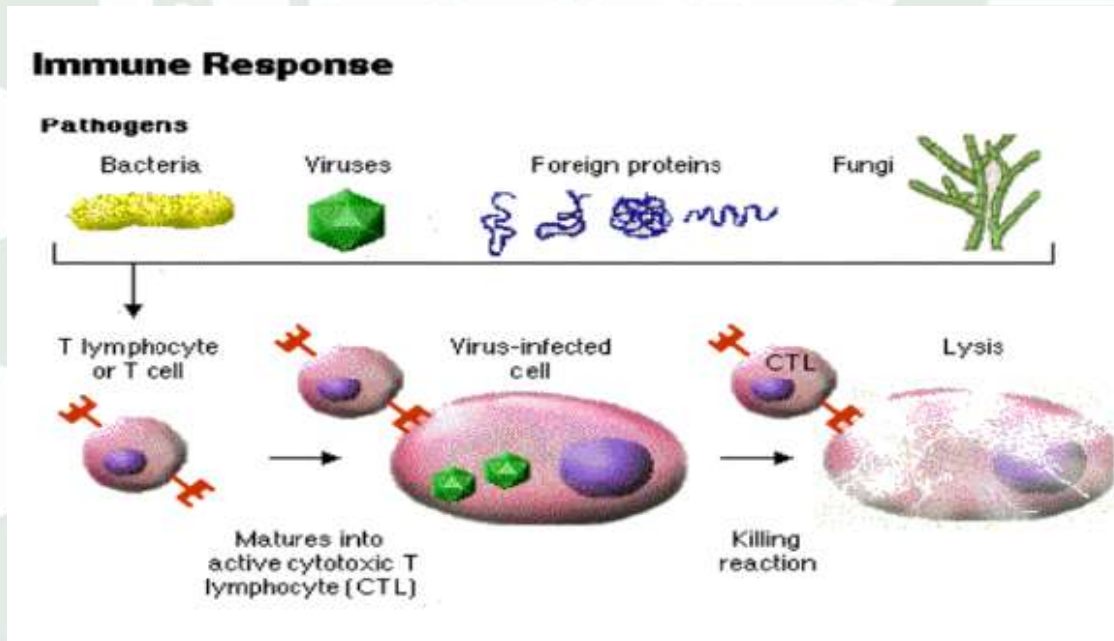


- **Por volta de 1957**, surgiu a **Teoria da Seleção Clonal**, criada por **Burnet**. Esta teoria, que é a aceita actualmente, postula que cada linfócito B reconhece apenas um antígeno.
 - Enquanto que a Teoria da Cadeia Lateral postula que uma célula secretora de anticorpos possui vários receptores para diferentes antígenos,

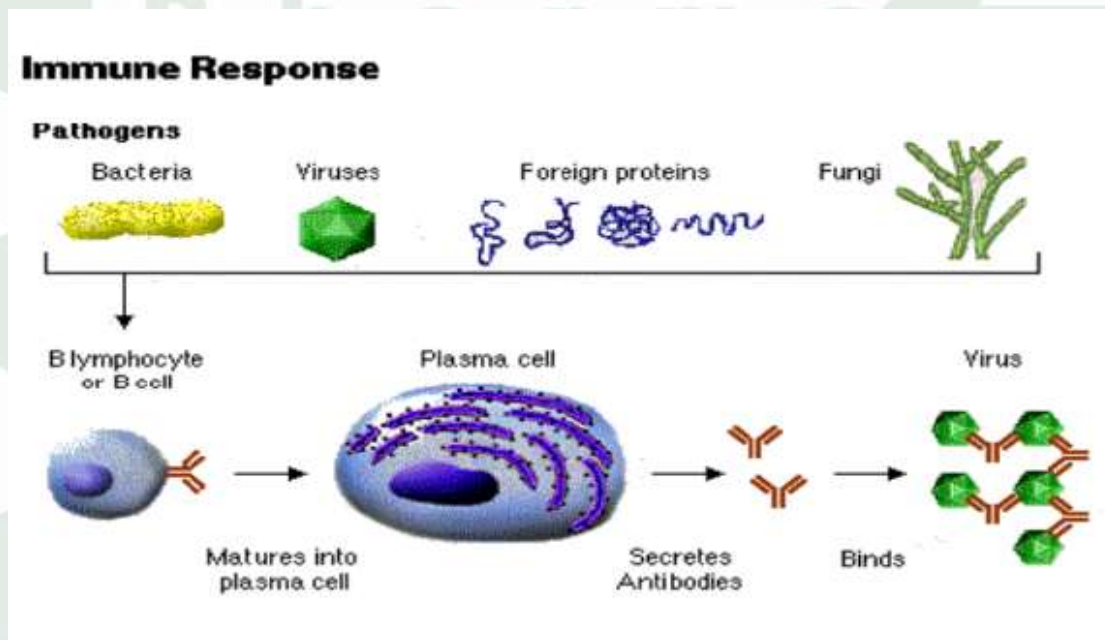
Respostas do Sistema Imunitário

Resposta Primária	Imunidade Inata (0-4 H)	Infecção	-	Reconhecimento não específico		Remoção do agente infeccioso
	Resposta Induzida (4-96H)	Infecção	Recrutamento das células efectoras	Reconhecimento e activação das células		Remoção do agente infeccioso
	Resposta Adaptativa (>96H)	Infecção	Transporte Ag para os órgãos linfáticos	Reconhecimento pelas células naïve B e T	Expansão clonal e diferenciação celular	Remoção do agente infeccioso
Resposta Secundária	Imunidade Protectiva	Re-Inf.		Reconhecimento por Ig Pre e células T		Remoção do agente infeccioso
	Memória Imunologica	Re-Inf.		Reconhecimento por células memória B e células T	Rápida Expansão clonal e/ou diferenciação celular	Remoção do agente infeccioso

Resposta celular



Resposta humoral



Regulação do sistema imunitário

- Células do sistema mononuclear fagocítico
 - Macrófagos, monocitos
- Sistema inflamatório
- Sistemas moleculares
 - Ac
 - Complemento
 - Sistema da coagulação
 - Sistema das quininas
 - Sistema da fibrinólise
 - Sistema da properdina

Reconhecimento antigénio <> anticorpo

- O antigénio que ultrapassa as barreiras da imunidade natural
- Encontra-se na corrente sanguínea
 - Circula pelo baço -> APC <> linfócitos
 - Aloja-se na derme/epiderme
 - Inflamação -> APC (nódulos linfáticos) <> linfócitos
 - Penetra pelo tubo digestivo / aparelho respiratório

ANTÍGENIOS

- Antígenos são substâncias particuladas (células, bactérias, esporos de fungos, vírus, dentre outros) ou moléculas solúveis (proteínas, glicoproteínas, lipoproteínas) que apresentam duas características principais:
 - imunogenicidade, que é a capacidade de ativar linfócitos T e/ou B.
 - antigenicidade, que é a capacidade de reagir com os produtos específicos produzidos por estas células, no caso, os anticorpos produzidos por LB.
- Pelas suas características físico-químicas, as proteínas são as principais moléculas que apresentam estas duas propriedades.
- Existem moléculas que apesar de terem antigenicidade, não são imunogênicas; estas moléculas são denominadas **haptenos**.
 - Para ativar as células do sistema imune, os haptenos precisam associar-se a moléculas complexas, geralmente proteínas, que são chamadas moléculas carreadoras

TIPOS DE REAÇÕES PRESENTES NA INTERAÇÃO ANTÍGENO E ANTICORPO

- A interação entre as sequências de aminoácido do antígeno e do anticorpo ocorre por meio de reações não covalentes: pontes de hidrogénio, forças electrostáticas, forças de Van Der Waals e ligações hidrofóbicas.
- O tipo de associação (forte ou fraca) entre as duas moléculas vai depender do número destas interações, que individualmente são fracas. A **afinidade do anticorpo** pelo antígeno corresponde à força da interação química entre cada um dos aminoácidos das duas moléculas. A somatória de todos os pontos de interação entre o antígeno e o anticorpo é o que se denomina **avidez do anticorpo**.

CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES PARA QUE UMA MOLÉCULA SEJA IMUNOGÉNICA

- **Ser estranho.**

- Uma molécula para ser reconhecida pelo sistema imune têm que ter características diferentes daquelas presentes no hospedeiro. Se a molécula for idêntica a alguma outra, presente no hospedeiro, será mais difícil induzir uma resposta.

- **Ter um Peso Molecular acima de 10.000 daltons.**

- A molécula para ser reconhecida precisa ter um tamanho que permita que após o processamento, por células fagocíticas, ainda apresentem um tamanho mínimo para serem apresentadas para os linfócitos T. Moléculas de baixo PM tais como a insulina (5.700 daltons) e as histonas (6.000daltons) actuam como **haptenos** enquanto que a toxina ou o toxóide tetânico possuem um PM de 66.000 daltons e actuam como ótimos antigénios.

- **Ter determinadas características físico-químicas associadas com a complexidade molecular.**

- Uma proteína é formada por aminoácidos que de acordo com a sua sequência formam diferentes determinantes antigénicos propiciando uma resposta mais ampla. Os polissacarídeos complexos podem ter uma estrutura que também propicia uma boa resposta. As proteínas quando se associam a açúcares, lipídios ou ácidos nucleicos formando, respectivamente, glicoproteínas, lipoproteínas ou ribonucleoproteínas também propiciam uma boa ativação dos linfócitos.

- **Ter configuração espacial.**

- A configuração espacial de uma molécula é importante porque um anticorpo reconhece não apenas a sequência de aminoácidos mas também a sua configuração espacial.

- **Ter determinantes acessíveis.**

- No início da resposta imune, os determinantes antigénicos externos são os primeiros a serem reconhecidos;

- **Ser administrado em doses adequadas, por vias eficientes.**

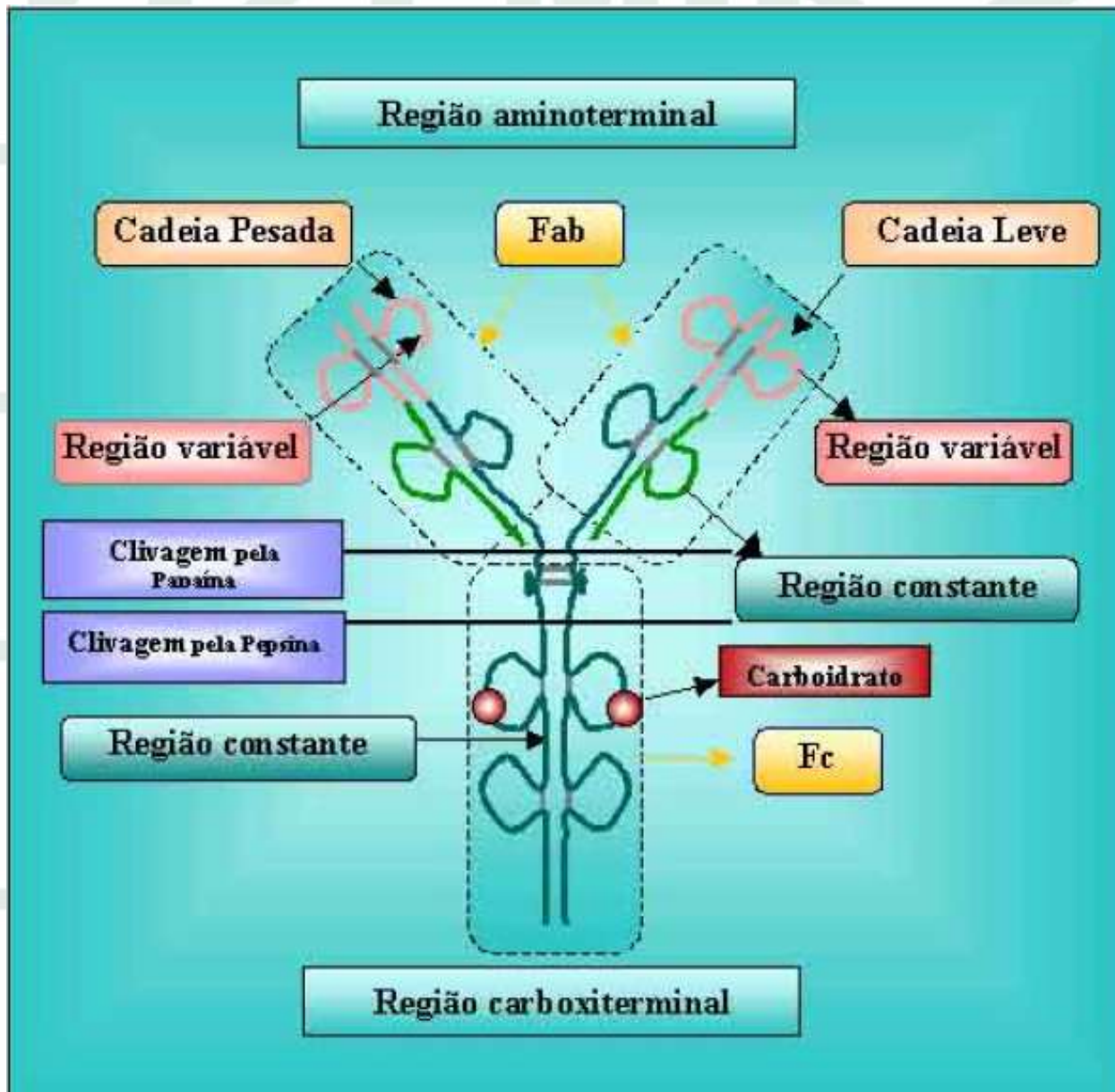
- Estas características variam de antigénio para antigénio. Na população, existem aqueles que respondem muito menos ou muito mais a um antigénio. A divisão de uma vacina em várias doses propicia que um maior número de clones de memórias sejam activados quando se compara com a administração de uma única dose.

As principais características do hospedeiro são:

- **Ter uma idade em que o sistema imune esteja plenamente funcional.**
- **Ter determinadas características genéticas que propiciem uma boa resposta.**
- **Ter um bom estado nutricional.**
- **Ter condições gerais de saúde adequadas.**
 - Neste aspecto, devem ser considerados os aspectos da vida de um indivíduo: se ele fuma, bebe, ingere outros tipos de drogas, se é uma pessoa stressada, deprimida, sem actividade física ou com excesso desta. Todos estes factores podem levar a uma redução na resposta imune.

IMUNOGLOBULINAS

- Todas as Igs são formadas por 4 cadeias polipeptídicas.
- Estas cadeias estão associadas entre si por pontes de dissulfureto que ocorrem quando duas cisteínas estão próximas e formam um tipo de estrutura globular que é característico das Igs



Ig G

- A IgG é a principal imunoglobulina presente nos líquidos internos do corpo, correspondendo a 70-75% do total das Igs séricas. Na espécie humana é encontrada em 4 subclasses: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.
- A vida média das IgGs é de 20-30 dias, sendo que apenas a IgG2 têm um tempo de vida médio menor - 7 dias.
- A IgG é produzida em baixas concentrações na resposta imune primária e em altas concentrações na resposta imune secundária.
- Apesar da IgG não activar o sistema complemento com a mesma eficiência da IgM, as altas concentrações de IgG na resposta secundária propiciam a activação do complemento pela via clássica, levando o agente agressor à lise.
- Um outro factor importante é que a IgG (principalmente a IgG2 e a IgG4 humanas) atravessa a placenta sendo um importante factor de imunidade passiva transferido da mãe para o filho na fase intra-uterina.

Ig M

- A IgM é uma imunoglobulina presente nos líquidos internos do corpo e nas secreções externas, correspondendo a 10% do total das Igs séricas.
- É encontrada em duas formas estruturais: monômeros e pentâmeros.
- A vida média da IgM sérica é de 10 dias
- A IgM é produzida em altas concentrações na resposta imune primária e em baixas, na resposta imune secundária. A sua principal actividade biológica é a activação do sistema complemento pela via clássica, levando o agente agressor à lise.
- A IgM é produzida principalmente na resposta a antígenos T - independentes, que são geralmente polissacarídeos complexos.

Ig A

- A IgA é uma imunoglobulina presente principalmente nas secreções externas (saliva, colostro, lágrimas, secreções genitourinárias e secreções traqueobronquiais) correspondendo a 15-20% do total das Igs séricas.
- É encontrada em duas formas estruturais: monômeros e dímeros e em duas subclasses IgA1 e IgA2, na espécie humana.
- A vida média da IgA sérica é de 6 dias.
- A IgA é produzida em altas concentrações na resposta imune secundária e em baixas, na resposta imune primária. A sua principal actividade biológica é a neutralização de antigénios na superfície das mucosas. A IgA pode activar o sistema complemento pela via alternativa.

Ig D

- A IgD é uma imunoglobulina presente nos líquidos internos do corpo em concentrações inferiores a 1% do total das Igs séricas.
- A vida média da IgD sérica é de 3 dias.
- A sua principal atividade biológica é a de ser receptor para antígenos na membrana de linfócitos B.
 - Sabe-se que no processo de maturação, o linfócito B expressa inicialmente a IgM de membrana, posteriormente a IgD e uma outra Ig. Se um antígeno entrar em contacto com o linfócito B antes da expressão da IgD, esta célula torna-se tolerante ao antígeno para o qual é específica.

Ig E

- A IgE também é uma imunoglobulina presente nos líquidos internos do corpo em concentrações inferiores a 1% do total das Igs séricas.
- A vida média da IgE sérica é de 2 dias.
- A sua principal atividade é na ADCC, mediada por eosinófilos, frente a parasitas helmínticos pela ocorrência nestas células de receptores de alta afinidade para a região Fc de IgE.
- Outra actividade da IgE é a indução da **libertação de histamina**, por mastócitos e basófilos, pela associação a receptores para Fc de IgE.
 - Esta função é importante no aumento da permeabilidade vascular durante o processo inflamatório, aumentando a passagem de células e moléculas séricas para os tecidos.
- Em estados patológicos, tais como na asma, rinite, choque anafilático a produção de IgE pode aumentar drasticamente, chegando a concentrações próximas a da IgG, causando uma intensa libertação de histamina e choque circulatório.

VACINAS

- O ser humano sempre se defrontou com as epidemias e dos relatos históricos, sabe-se que o historiador Tucídides, já em 430 A.C., observava que as pessoas recuperadas da “praga de Atenas” (infecção por *Pasteurella pestis* ?) ficavam protegidas de uma segunda infecção fatal.
- O médico persa - al-Rhazi - mencionava o facto dos indianos usarem o fluido das pústulas dos pacientes com varíola para tornar as pessoas resistentes à infecção.
- Em 1796, Jenner observou que ordenhadeiras, após o contacto com a varíola bovina (cowpoxvaccinia), ficavam protegidas da varíola humana (smallpox), iniciou a prática que um século mais tarde foi denominado vacinação, por Louis Pasteur. Esta vacina produzida por Jenner levou a erradicação da varíola, que foi oficialmente anunciada, em 1980, pela Organização Mundial da Saúde.

VACINA IDEAL

- SER SEGURA
- SER PROTECTIVA
- DAR PROTECÇÃO CONTINUADA
- Induzir ANTICORPOS NEUTRALIZANTES
- Induzir LINFÓCITOS T DE MEMÓRIA
- TER BAIXO CUSTO POR DOSE
- Ser BIOLOGICAMENTE ESTÁVEL (à temperatura ambiente)
- Ser de FÁCIL ADMINISTRAÇÃO
- Não ter EFEITOS SECUNDÁRIOS

NÃO EXISTE

AGENTES ATENUADOS

- Vacinas com agentes menos virulentos, que induzem reação cruzada.
 - A mais antiga vacina, a de Jenner contra a varíola humana (*small pox*), consiste na utilização de um vírus similar da mesma família (*vaccinia*), no caso o da varíola bovina (*cow pox*). Neste tipo de vacina, o facto dos vírus compartilharem determinantes antigénicos, leva a activação de clones de linfócitos T e B que propiciam uma reacção cruzada.

Vacinas com agentes virulentos, atenuados em cultura

- Um outro tipo de vacina, baseado nos métodos de Pasteur, consiste em passagens sucessivas do agente infeccioso em meios de cultura.
 - A vacina contra a tuberculose (BCG) é produzida pela passagem em cultura do bacilo Calmette-Guérin (*M. bovis*), que já têm mais de 272 passagens.
 - Este mesmo procedimento tem sido utilizado nas vacinas contra os vírus da papeira, febre amarela, poliomielite, rubéola e sarampo.

Vacinas produzidas com peptídeos sintéticos

- A vacina contra a hepatite B é constituída de antígenos da superfície viral, sendo estes vírus isolados do plasma de pacientes com infecção crónica. O aumento de resposta contra este tipo de vacina pode ser obtido introduzindo citocinas como adjuvantes.
- No caso da vacina contra a hepatite B, a utilização de IFN- α ou IFN- γ associado à vacina, torna pessoas não responsivas em responsivas.

Vacinas produzidas a partir do DNA recombinante

- Para a produção deste tipo de vacina, os genes que induzem a expressão de determinantes protectivos e os relacionados a patogenicidade devem ser conhecidos e clonados.
- Estes genes podem ser introduzidos em microorganismos de baixa virulência natural, tais como o BCG e a vaccinia.

Vacinas produzidas com DNA

- Um dos mais recentes progressos na área de vacinas tem sido a utilização de plasmídeos contendo cDNA codificando proteínas importantes na indução da imunidade.

Origem dos agentes inactivados

- Microorganismos infecciosos podem ser inactivados pelo
 - Calor
 - agentes químicos (formaldeído, fenol)
 - pela radiação.
- As vacinas anti-pertussis, a contra febre tifóide (parenteral) e a contra a peste bubónica são assim produzidas. Algumas destas vacinas são de alta eficácia como a vacina Salk (anti-polio injectável) e a anti-Hepatite A.

Vacinas com (subunidades) antígenos purificados

- As toxinas também podem ser inativadas tornando-se em formas atóxicas denominadas toxóides ou anatoxinas, como no caso das vacinas anti-tetânica e anti-diftérica.
- Algumas destas vacinas, utilizam componentes de superfície purificados como os polissacarídeos do *H. influenza* tipo b, do pneumococo e do meningococo.
 - Estes componentes de superfície podem ser conjugados como no caso do polissacarídeo do *H. influenza* tipo b ao toxóide tetânico ou diftérico. Embora os polissacarídeos sejam antígenos T-independentes, não induzindo memória, eles permitem uma proteção duradoura porque não são degradados facilmente e são retidos nos órgãos linfóides.

FACTORES IMPORTANTES NA ADMINISTRAÇÃO DA VACINA

- **Dose**

- Uma única dose de vacina é suficiente no caso de microorganismos vivos atenuados. Em relação ao intervalo entre as doses e doses de reforço, estas dependem tanto de considerações teóricas quanto de observações clínicas.

Vias de administração

- Quando os antigénios presentes na vacina são vivos atenuados e a infecção natural ocorre pela mucosa podem ser administrados por via oral, o que normalmente induz tolerância. No caso de vírus e bactérias que infectam as vias respiratórias, a imunização pode ser intranasal ou por aerossol, estimulantes das mucosas das vias aéreas.
- As vacinas com adjuvantes, como o hidróxido de alumínio, devem ser administradas por via intramuscular profunda e não pela via subcutânea, porque podem causar necrose tecidual. O local ideal para a administração intramuscular profunda é a porção antero-lateral da parte superior da coxa.

Adjuvantes

- As vacinas anti-tetânica e anti-diftérica são administradas associadas a *Bordetella pertussis* mortas, que actuam como adjuvante e promovem resposta imune contra a *coqueluche* por indução de resposta Th2.
 - Entre os adjuvantes de depósito usa-se o **hidróxido de alumínio**, o **fosfato de alumínio**, o **sulfato duplo de potássio e alumínio** (alúmen), o **fosfato de cálcio**, e o **tartarato de alumínio e potássio**.
- Esses adjuvantes formam com o antígeno um complexo insolúvel que retarda a libertação do antígeno de depósito intramuscular ou subcutâneo; sem adjuvante, os antígenos desaparecem por completo no fim de 24 horas.
- Ao induzir resposta inflamatória local (formação de granuloma) os adjuvantes de depósito retardam a absorção e destruição do antígeno, prolongando o tempo de estímulo imunológico. O estímulo prolongado pelo adjuvante persiste por 3 a 4 semanas. Estes adjuvantes induzem a formação de pequeno granuloma (constituído de macrófagos).
- Um dos adjuvantes mais utilizados em animais é o adjuvante completo de Freund (ACF), constituído de substâncias emulsificantes e micobactéria, o que propicia uma retenção do antígeno no local por mais tempo e como estas bactérias possuem LPS ocorre activação da resposta inflamatória mediada por macrófagos.

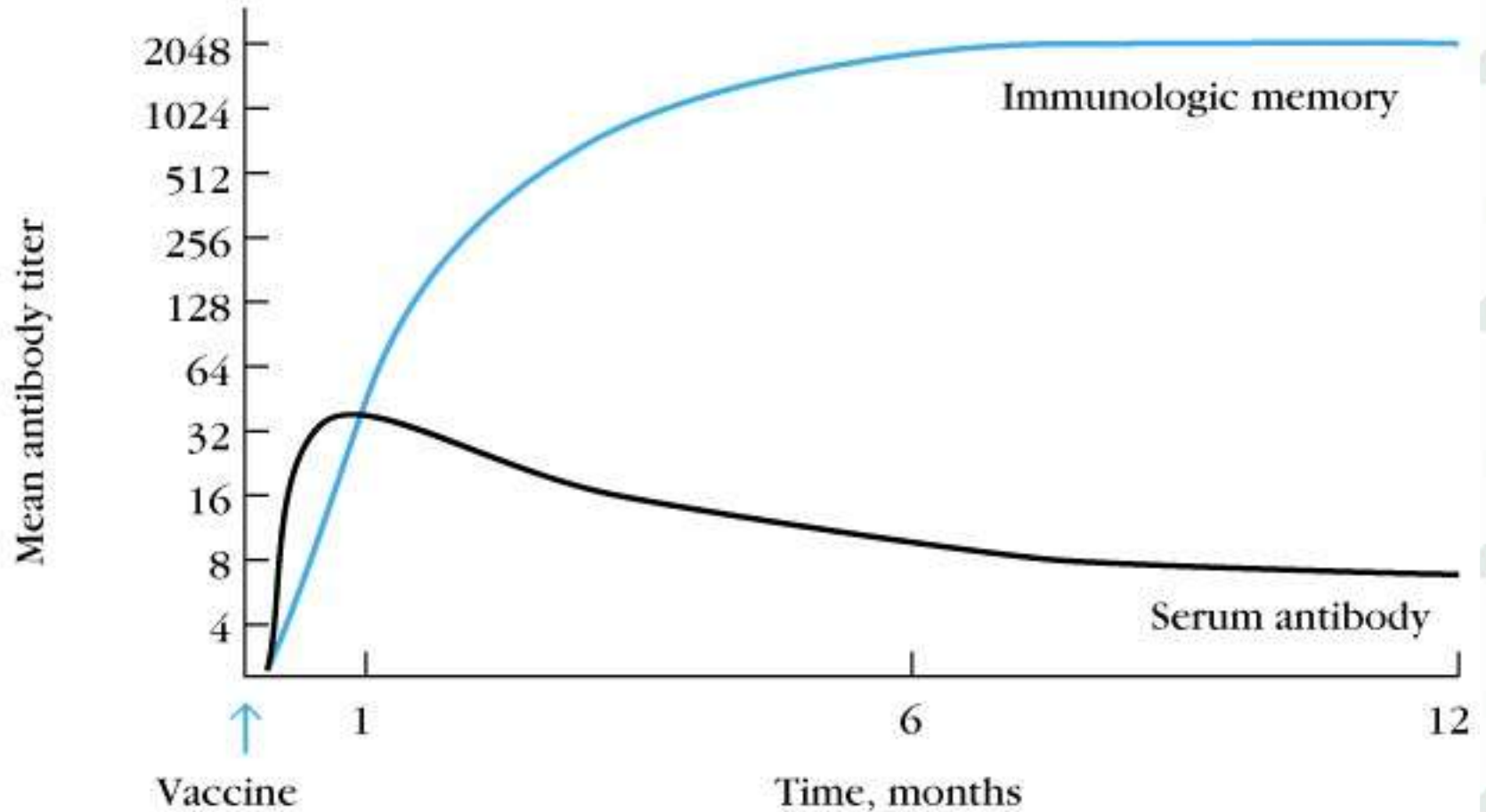
IMUNIZAÇÃO PASSIVA

- A imunização passiva é utilizada em casos de imunodeficiências primárias de linfócitos B e quando o paciente um quadro de infecção por não ter recebido a vacina.
- Este tipo de imunização pode ser realizado com Imunoglobulina humana normal(gamaglobulina normal ou comercial), com Imunoglobulinas humanas específicas e com soros específicos. As Igs podem ser administradas por via intramuscular.

Soros

- Os soro anti-diftérico é obtido em cavalos hiper-imunizados com a toxina diftérica e é utilizado para o tratamento da difteria.
- O soro anti-rábico também é produzido por hiper-imunização de cavalos. É utilizado apenas em caso de mordeduras múltiplas e/ou profundas em regiões do corpo;
- Contra o tétano, existem dois tipos de terapias na imunização passiva: o soro anti-tetânico e a Ig humana anti-tetânica. O soro é produzido com plasma de cavalos hiperimunizados; A Ig é purificada a partir do soro de pessoas hiperimunizadas contra o tétano; sua meia vida é de 4 semanas com risco mínimo de causar reações adversas.

A cinética de resposta à vacinação



VACINAS QUE FAZEM PARTE DO PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO

IDADE	VACINAS E RESPECTIVAS DOENÇAS
Recém-nascido	BCG (Tuberculose) VHB – 1.ª dose (Hepatite B)
Aos 2 meses	DTPa – 1.ª dose (Difteria, Tétano, Tosse Convulsa) VIP – 1.ª dose (Poliomielite) VHB – 2.ª dose (Hepatite B) Hib – 1.ª dose (doenças causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)
Aos 3 meses	MenC - 1ª dose (meningites e septicemias causadas pela bactéria meningococo)
Aos 4 meses	DTPa – 2.ª dose (Difteria, Tétano, Tosse Convulsa) VIP – 2.ª dose (Poliomielite) Hib – 2.ª dose (doenças causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)
Aos 5 meses	MenC - 2ª dose (meningites e septicemias causadas pela bactéria meningococo)
Aos 6 meses	DTPa – 3.ª dose (Difteria, Tétano, Tosse Convulsa) VIP – 3.ª dose (Poliomielite) VHB – 3.ª dose (Hepatite B) Hib – 3.ª dose (doenças causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)
Aos 15 meses	VASPR – 1.ª dose (Sarampo, Parotidite, Rubéola) MenC - 3ª dose (meningites e septicemias causadas pela bactéria meningococo)
Aos 18 meses	DTPa – 4.ª dose (Difteria, Tétano, Tosse Convulsa) Hib – 4.ª dose (doenças causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)
Dos 5 aos 6 anos	DTPa – 5.ª dose (Difteria, Tétano, Tosse Convulsa) VIP – 4.ª dose (Poliomielite) VASPR – 2.ª dose (Sarampo, Parotidite, Rubéola) - Nos nascidos em 1993, esta dose da VASPR deverá ser tomada aos 13 anos de idade
Dos 10 aos 13 anos	Td – 1.ª dose (Tétano, Difteria – dose reduzida) VHB – 3.ª dose (Hepatite B) - aplicável aos nascidos antes de 1999 e ainda não vacinadas
Aos 13 anos	Vacina do VPH - Vacina contra o vírus do Papiloma Humano
De 10 em 10 anos	Td – doses seguintes (Tétano, Difteria – dose (toda a vida) reduzida)

HIPERSENSIBILIDADE

- Na década de 70, no século XX, dois pesquisadores, Gell e Coombs, classificaram as reacções alérgicas em quatro tipos e deu-se o nome genérico de hipersensibilidade a todas as reacções em que ocorre uma resposta imune exacerbada frente a substâncias geralmente inócuas, presentes no meio ambiente.
- Estas hipersensibilidades foram assim classificadas:
 - Hipersensibilidade Imediata ou tipo I.
 - Hipersensibilidade Citotóxica ou tipo II.
 - Hipersensibilidade do Complexo Imune ou tipo III.
 - Hipersensibilidade Tardia ou tipo IV.
 - Hipersensibilidade tipo V ou estimulatória

HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

- A primeira descrição de uma reação de hipersensibilidade foi feita em 1819 pelo médico inglês J. Bostock.
- Este médico descreveu os próprios sintomas da patologia que posteriormente passou a ser conhecida como febre do feno e correlacionou o aparecimento dos sintomas com a presença do feno, durante o verão.

- A resposta de hipersensibilidade consiste numa resposta imune exacerbada contra substâncias que, para a maioria das pessoas, são inócuas. Neste caso, o contacto com a substância não confere protecção e sim, um aumento de uma resposta inflamatória patológica

HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA ou TIPO I (Anafiláctica)

- O contacto com determinados alérgenos tais como grãos de pólen, esporos de fungos, antibióticos, substâncias químicas, certos alimentos induz uma resposta com produção de IgE e activação de mastócitos/basófilos e eosinófilos.
- A partir do segundo contacto, os alérgenos associam-se às IgEs ligadas aos receptores nos mastócitos e basófilos, causando alterações intracelulares que consistem inicialmente (poucos minutos) na exocitose de grânulos de histamina, que estão pré-armazenados.

- Além da histamina, também são libertadas serotonina, tromboxano A2 que têm efeito sobre a agregação das plaquetas.
 - Alergenos medicamentosos
 - Alergenos alimentares
 - Secreções de insectos
 - RAST Test é o mais usado

REAÇÕES ANAFILÁTICAS

- **A anafilaxia é geralmente uma reação de hipersensibilidade imediata sistêmica,**
→ vasodilatação, exudação plasmática dos vasos sanguíneos do corpo.
- A porta de entrada do alérgeno
 - inóculo de medicamentos por via endovenosa
 - picadas de insetos
 - absorção através da mucosa intestinal ou pele.
 - Os principais alérgenos indutores de IgE que podem causar anafilaxia são a penicilina, venenos de insetos (Himenópteros), insulina e alguns tipos de alimentos (ovos, leite, peixes e crustáceos).
- Liberação imediata de histamina logo após a interação entre as moléculas de IgE e receptores para Fc de IgE na membrana de mastócitos/basófilos leva à diminuição do tônus vascular e ao extravasamento de plasma, reduzindo drasticamente a pressão sanguínea, o que pode ser fatal.
- Os efeitos sobre o sistema cardiovascular podem ser exacerbados pela constrição dos vasos sanguíneos das vias aéreas superiores e inferiores, pela secreção intensa de muco nas vias aéreas e intestinos e urticária na pele.
- O benefício dos antihistamínicos no tratamento sugere a participação da histamina.
 - A adrenalina utilizada terapêuticamente reverte os efeitos vasodilatadores e broncoconstritores dos vários mediadores dos mastócitos/basófilos.

- Apesar da maioria dos casos de anafilaxia serem mediados por IgE, existe a ocorrência deste tipo de resposta mediada por imunocomplexos, sem a participação da IgE, não sendo portanto um caso de hipersensibilidade imediata.
- Algumas substâncias também podem causar reações anafiláticas na ausência de produção de IgE ou outros tipos de Igs e sem necessariamente um contacto prévio. Nestes casos, as reacções são denominadas **anafilactóides** e podem ser decorrentes do efeito directo sobre mastócitos/basófilos ou pelo metabolismo anormal do ácido araquidónico.
 - meios de radiocontraste, com iodo na sua constituição – são capazes de se ligar a mastócitos e basófilos, induzindo a liberação de aminas vasoativas.
 - A morfina, alguns relaxantes musculares e a polimixina B também podem causar reações anafilactóides.
- No caso do metabolismo anormal do ácido araquidónico, a pessoa apresenta sensibilidade ao ácido acetilsalicílico; este inibe a síntese de Prostaglandinas e aumenta o número de moléculas de ácidos gordos disponíveis para a síntese de leucotrienos, o que nos indivíduos com o metabolismo anormal desta via pode produzir os efeitos de vasodilatação e broncoconstrição.

TESTES DE AVALIAÇÃO DA HIPERSENSIBILIDADE

- Para avaliarmos se um indivíduo tem IgE contra determinados alérgenos podemos utilizar testes cutâneos ou testes *in vitro* utilizando o soro destes indivíduos. Existem dois tipos de testes cutâneos: o teste de punctura e o intradérmico.
- No teste de punctura, o extrato alergênico glicerinado é colocado, com uma lanceta ou agulha, na camada superficial da pele levemente lesionada. A concentração do extracto utilizada é entre 1000 e 10.000 vezes mais concentrada do que o utilizado para o teste intradérmico. Apenas 5 µl do extracto são introduzidos na pele propiciando um menor risco de anafilaxia.
- No teste intradérmico, cerca de 20 µl do extracto alergénico aquoso é injetado. Uma baixa concentração é utilizada inicialmente para evitar reações muito grandes e prováveis choques anafiláticos.

HIPERSENSIBILIDADE TIPO II OU CITOTÓXICA

- Ac fixadores do complemento
- Intervém os linfócitos T e células do sistema fagocítico providas de Ac citofílicos (Ac ligados aos macrófagos e que facilitam a fagocitose e a fase prévia da fagocitose → OPSONIZAÇÃO)
- Citotoxicidade resulta de uma destruição das células.
 - Reacções transfusionais
 - Doença hemolítica do recém nascido
 - Homo enxertos
 - Hipersensibilidade medicamentosa
 - Auto imunidade

HIPERSENSIBILIDADE TIPO III ou MEDIADA POR IMUNOMODULADORES

- Os imunocomplexos tem acção na agregação das plaquetas e na activação da cascata do complemento . Se os imunocomplexos não forem eliminados são depositados em certos órgãos
 - rins→nefropatias
 - Centros nervosos

HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV OU RETARDADA

- **MEDIADA POR CÉLULAS**
- A hipersensibilidade tardia caracteriza-se pela ativação de células Th1 num primeiro contacto com um antígeno. A partir do segundo contacto, após 48-72 horas, estes linfócitos migram para o local do contacto com o antigénio e desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por linfócitos Th1 e macrófagos.
- A hipersensibilidade tardia pode apresentar-se de quatro diferentes formas: a reação tipo Jones-Mote, a hipersensibilidade de contacto, a tipo tuberculina e a granulomatosa.

- A hipersensibilidade de contacto, também denominada **dermatite de contacto**, ocorre após o contacto da pele com moléculas provenientes de
 - metais (níquel, cobre)
 - borracha,
 - couro,
 - plantas
 - outras procedências.
 - Na dermatite causada pelo contacto com bronzadores, como as moléculas só se tornam sensibilizantes e desencadeiam reacções após o contacto com a luz ultravioleta, denomina-se este tipo de reacção de dermatite foto-alérgica de contacto.

- No caso da hipersensibilidade tipo tuberculina (ou PPD), indivíduos que tenham tido tuberculose apresentam células Th1 e quando a tuberculina é administrada intradermicamente estas migram para o local do inócuo e atraem e activam macrófagos, causando um endurecimento no local de aplicação.
- O último tipo de hipersensibilidade, a granulomatosa ocorre quando o antígeno torna-se persistente pela incapacidade das células em destruí-lo. Neste caso os macrófagos tornam-se cronicamente activados e levam à fibrose tecidual e formação de granulomas.

HIPERSENSIBILIDADE TIPO V OU ESTIMULATÓRIA

- Resulta de Auto anticorpos tipo IgG não fixadores do complemento
- Tiroide : há indução da síntese hormonal

ZEMIR

P h a r m a

ZEMIR

P h a r m a

OBRIGADO

ZEMIR

P h a r m a

ZEMIR

P h a r m a