

centro pan-americano de febre aftosa

SÉRIE DE MANUAIS DIDÁTICOS

Nº 3

IMUNOLOGIA



organização pan-americana da saúde
repartição sanitária pan-americana, escritório regional da
organização mundial da saúde



ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE
Repartição Sanitária Pan-Americana, Escritório Regional da
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

CENTRO PAN-AMERICANO DE FEBRE AFTOSA

CAIXA POSTAL 589 - ZC/00 - RIO DE JANEIRO, BRASIL

IMUNOLOGIA⁽⁺⁾

- IMUNOLOGIA EM GERAL
- IMUNIDADE EM FEBRE AFTOSA
- CONTROLE DE QUALIDADE DAS VACINAS ANTIAFTOSAS

por

A. Alonso Fernández

e

M. S. Söndahl

+ Preparado para os cursos do Centro de Adestramento em Febre Aftosa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Proibida sua reprodução total ou parcial sem autorização expressa do Centro Panamericano de Febre Aftosa.

IMUNOLOGIA

É o estudo das reações orgânicas desencadeadas nos seres vivos (vertebrados) em resposta à presença de agentes ou elementos estranhos (antígenos) com a finalidade de manter a integridade antigênica do hospedeiro.

HISTÓRIA

Na Grécia, 500 anos A.C., Thucydides observou que indivíduos convalescentes de tifo dificilmente enfermavam pela segunda vez e quando o faziam era de forma benígna. Os motivos desta resistência específica a um novo ataque de bacilo de EBERTH, se desconheciam. Foram necessários mais de 2.000 anos para que fossem tomadas em conta estas apreciações, cabendo ao médico inglês JENNER observar que os ordenhadores que haviam sido afetados pela varíola bovina, não padeciam da varíola humana. Baseando-se nestes fatos, decidiu em 1796 inocular uma criança com o vírus da varíola bovina (vacina) e ao reinoculá-la dias mais tarde com vírus ativo da varíola humana não houve nenhum sintoma de enfermidade, portanto, a criança estava protegida. Ainda que fosse desconhecida a causa de tal imunidade, esta experiência serviu para dar os primeiros passos em imunologia criando os termos "VACINA" e "VACINAÇÃO" além de introduzir a utilização de um vírus modificado no processo de imunidade.

Cem anos mais tarde (1880), Pasteur de forma casual comprovou que galinhas inoculadas com cultivos velhos de *Pasteurella aviseptica* não enfermavam quando eram reinoculadas com cultivos frescos. Assim se demonstrou que os cultivos envelhecidos perdem virulência porém conservam a antigenicidade. Pouco depois (1890) Von Behring e Kitasato demonstram que o grau de proteção para a difteria e o tétano dependia da presença no sangue de substâncias que foram denominadas anticorpos.

A partir daí se iniciou a investigação das reações imunitárias, estudando-se além da estrutura, a composição e a função dos anticorpos, até o presente momento em que se possuem profundos conhecimentos destes aspectos e também do complexo antígeno-anticorpo.

As reações nos indivíduos destinadas a criar a imunidade não são sempre benéficas para o organismo. Nesse sentido temos a ALERGIA originada pela presença de um antígeno denominado alérgeno ou sensibilizador capaz de tornar o indivíduo, numa primeira fase, "sensibilizado ou alérgico". O fenômeno alérgico será evidenciado, sob diversas formas, quando no organismo sensibilizado se estabelecer outro antígeno capaz de desencadear a reação. Neste caso, este antígeno é chamado "desencadeante".

DEFINIÇÕES

Imunidade ou qualidade de imune: É a proteção desenvolvida em um hóspede como consequência da presença de um antígeno.

O termo de imunidade não se deve confundir com:

Resistência: Que são os mecanismos defensivos inespecíficos de um hóspede contra agentes infecciosos.

Refratário: É a resistência da espécie.

Receptivo ou suscetível: É a falta de resistência da espécie.

A imunidade pode ser adquirida de diversas maneiras, porém só nos interessaremos pelas seguintes:

Imunidade natural ativa: Produzida pelo padecimento da enfermidade.

Imunidade adquirida ativa: Induzida pelo antígeno aplicado normalmente em forma de vacina.

Imunidade adquirida passiva: Originada pela aplicação ou ingestão do soro, colostro, etc., que são ricos em anticorpos.

Todo agente desencadeante de reações imunológicas é denominado ANTÍGENO, e de forma generalizada, é qualquer substância capaz de em condições adequadas estimular e reagir com os anticorpos formados. Qualquer antígeno capaz de induzir uma reação imunitária recebe o nome de IMUNÓGENO. A capacidade de produzir anticorpos denomina-se IMUNOGENICIDADE e a capacidade de reagir com os mesmos se denomina ANTIGENICIDADE. Portanto, para que um antígeno seja

completo terá de ser um bom imunógeno, e possuir capacidade para reagir com os anticorpos formados.

As substâncias capazes de reagirem especificamente com os anticorpos, porém que não são por si sô capazes de produzi-los, denominam-se HAPTENOS.

PENETRAÇÃO E IMPLANTAÇÃO DO ANTÍGENO

Os organismos podem se defender contra a invasão de qualquer antígeno mediante duas barreiras:

a) Barreira inespecífica ou 1ª linha defensiva: está integrada pela pele; a flora microbiana intestinal; os elementos celulares com capacidade fagocitária (neutrófilos, eosinófilos e macrófagos); substâncias humorais, como a lisozima capaz de destruir os antígenos e de estimular a fagocitose; o complemento (alexina) que atua sobre a combinação antígeno-anticorpo, destruindo os antígenos corpusculares; a febre que segue a infecção estimula a fagocitose, a produção de anticorpos locais e as reações enzimáticas; a reação inflamatória; a elevada temperatura de determinadas espécies que impede a multiplicação de agentes biológicos termossensíveis, etc.

b) Barreira específica ou 2ª linha defensiva: consiste na formação de anticorpos com capacidade de reagirem especificamente com o antígeno estranho para neutralizá-lo. É necessário ter presente que um indivíduo é capaz de produzir anticorpos contra um número ilimitado de antígenos.

Quando um antígeno ingressa em um indivíduo por via subcutânea ou intramuscular (Figura Nº 1), no lugar de penetração aparecerá uma reação flogística que favorece o acesso dos neutrófilos e eosinófilos os quais são considerados imunocompetentes (formadores de anticorpos). Posteriormente chegam os macrófagos, os quais são capazes de fagocitar o antígeno e de transmitir às células imunocompetentes as características do antígeno fagocitado, mediante a formação de um complexo integrado por seu RNA e o antígeno.

As reações produzidas pelo antígeno no ponto de inoculação e nos gânglios regionais, lugar onde foi transportado pelos canais linfáticos, servem para estimular os órgãos imunocompetentes. Quando o ingresso é por via intravenosa o primeiro e fundamental estímulo recai no baço.

SÍNTESE DOS ANTICORPOS

1) Formação de Anticorpos Séricos ao primeiro contato: em primeiro lugar temos os linfócitos que são as células imunocompetentes por excelência, portam a maioria dos anticorpos não circulantes e também produzem anticorpos em muito pequena quantidade, porém sua principal missão é a de, ao entrar em contato com o antígeno, transformar-se em imunoblastos (células com características embrionárias) e posteriormente em células Plasmáticas ou Plasmacitárias.

As células Plasmáticas (Figura Nº 2) são as células encarregadas e altamente especializadas na produção dos anticorpos circulantes, já que de 5 a 30% da produção global de uma célula plasmática é de anticorpos, sendo este o único produto por elas segregado. Possuem um abundante citoplasma sulcado de membranas ergastoplasmáticas, que servem de suporte aos ribossomos. Os anticorpos são produzidos por conjuntos de ribossomos (polisomas) regidos pelo RNA mensageiro portador do caudal genético antigênico.

Com respeito a produção de imunoglobulinas pelas células plasmáticas existem diversas teorias, sendo a mais aceita atualmente a de BURNET a qual considera que cada antígeno criaria uma linha de células especializadas (teoria clonal) que produziriam imunoglobulinas específicas para esse antígeno.

2) Formação de Anticorpos Séricos ao segundo contato: (Figura Nº 3)- Anteriormente vimos que os linfócitos ao entrarem em contato pela primeira vez com um antígeno sofriam uma série de transformações que terminavam por convertê-los em células plasmáticas. Também no primeiro contato alguns linfócitos se transformam em linfócitos pequenos ou "células MEMMICAS". Estes linfócitos portadores da "memória antigênica" unidos a um maior número de células envolvidas na síntese de anticorpos, determinam que ao segundo contato com o antígeno, o indivíduo reaja com maior velocidade e mais intensamente em relação a como fez na primeira vez. Há também maior persistência na síntese de anticorpos e são precisas menores doses de antígeno para obter o mesmo nível de anticorpos alcançados no primeiro contato. Ademais os anticorpos da segunda resposta são mais afins, quer dizer, combinam-se mais intimamente ao antígeno.

3) Formação de anticorpos de secreção e excreção: Temos falado da formação dos anticorpos séricos, porém temos visto também que os linfócitos continham em seu interior anticorpos em baixa quantidade. Além desses anticorpos existem outros (IgA e IgG principalmente) que se encontram nas secreções e excreções. Parte deles procedem do soro e parte são produzidos pelos plasmócitos subepiteliais, estes produzidos localmente correspondem ao grupo das IgA. A imunidade local é de grande importância nas enfermidades que afetam os epitélios e atualmente está sendo investigada com intensidade.

4) Imunoglobulinas naturais: O soro normal de certos indivíduos contém imunoglobulinas com capacidade para reagirem inespecificamente com um grande número de antígenos (bactérias, vírus, fungos, tecidos de origem animal, etc.). Estas imunoglobulinas naturais são termossensíveis e pensou-se que poderiam se diferenciar das imunoglobulinas específicas baseando-se no diferente comportamento frente a este agente físico, porém não é possível, já que as imunoglobulinas específicas também são sensíveis ao calor.

CARACTERÍSTICAS DAS IMUNOGLOBULINAS

O termo Imunoglobulina (Ig) se dá a um grupo de proteínas com elevado peso molecular que apresentam características físico-químicas e determinantes antigênicos comuns, presentes no soro e outros fluidos.

Estão identificados diversos tipos de imunoglobulinas como as IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. As mais importantes e estudadas são as três primeiras e nas características mais destacadas para as imunoglobulinas de origem bovina estão indicadas no Quadro Nº 1.

Um dos aspectos mais relevantes das imunoglobulinas é sua capacidade para ligar-se aos antígenos, isto é, a de serem anticorpos. A combinação antígeno-anticorpo constitui o processo molecular fundamental e também é o causador da maioria dos fenômenos imunológicos. Esse complexo tem sido amplamente estudado com a finalidade de decifrar a natureza da reação em si e as características dos anticorpos.

Entre as técnicas *in vitro* que estudam este complexo podem-se citar: a precipitação em meios líquidos e em gel, a aglutinação, a fixação do

complemento, a imunoeletroforese (combinação da eletroforese com a precipitação em gel de agar), a imunofluorescência, etc. Dentro das técnicas *in vivo* se utilizam fundamentalmente a soroproteção e a soroneutralização.

ESTRUTURAS DAS IgG

Uma IgG (Figura Nº 4) compõe-se de 4 cadeias peptídicas, sendo 2 ligeiras (Cadeias L) e 2 pesadas (Cadeias H). Uma célula plasmática forma uma IgG completa, porém cada cadeia L ou H é produzida por distintos polisomas. Uma cadeia L é produzida em 30 segundos, enquanto que uma H demora cerca de 90 segundos. As cadeias L se unem às cadeias H antes que estas tenham sido liberadas pelos ribosomas e quando já possuem um par de carboidratos (glicosamina); posteriormente as IgG assim formadas vão se liberando dos ribosomas e adquirem dois novos pares de carboidratos (maltose e galactose), transcorridos 30 minutos são segregadas e fora da célula adquirem dois pares mais de carboidratos (frutose e ácido neuramínico), tornando-se então ativas, quer dizer, com capacidade de ligar-se ao antígeno.

As IgG possuem em cada uma das 4 cadeias uma parte comum (a metade das cadeias L e 3/4 das H) e o restante (1/2 das cadeias L e 1/4 das H) é específica para os determinantes antigênicos do criador do estímulo (parte sinuosa das IgG, Figura Nº 4). Esta especificidade depende da sequência dos aminoácidos que integram cada cadeia. Nas extremidades onde se radica a especificidade de cada imunoglobulina estão os grupos amino (NH_2), lugar onde se liga o antígeno. No extremo oposto está o grupo carboxílico (COOH) sítio onde se liga o complemento. Portanto, uma IgG possui três fragmentos (Figura Nº 5): Dois Fab (compostos de uma cadeia L e meia H) e um Fc (integrado de duas meias cadeias H), este último é cristalizável por ser igual para todas as imunoglobulinas, enquanto que os fragmentos Fab não cristalizam, porém têm capacidade de ligar-se aos antígenos, propriedade não possuída pelo Fc.

Na Figura Nº 6 pode apreciar-se a forma de uma IgM, IgG e IgA de secreção.

AS IMUNOGLOBULINAS NOS BOVINOS

Nos bovinos, ovinos e caprinos se têm identificado as IgG, IgM e IgA (Figura Nº 6 e Quadro Nº 1).

IgG: É a imunoglobulina protetora por excelência e também a mais estudada, com um coeficiente de sedimentação de 7 S, aparece tardiamente e se tem encontrado no soro, colostro e leite. Aproximadamente 90% das imunoglobulinas do soro são deste tipo.

Dentro das IgG, no bovino estão descritas 2 subclasses (IgG1 e IgG2), a concentração de ambas no soro é semelhante, porém no colostro é mais abundante a IgG1, portanto esta imunoglobulina é responsável pela imunização passiva dos terneiros através do leite e principalmente do colostro. Recordaremos que o terneiro, nos dois primeiros dias depois de nascer, apresenta no intestino uma alta capacidade para a absorção das imunoglobulinas, depois esta capacidade cai acentuadamente.

Estas imunoglobulinas possuem capacidade para ligar-se ao antígeno e também fixam o complemento, principalmente a IgG1.

IgM: Aparecem antes que as IgG, têm um coeficiente de sedimentação de 19 S e se encontram em proporções similares no soro, leite e colostro. Dentro das imunoglobulinas existentes no soro, a proporção de IgM não alcança 10%. São mais sensíveis aos agentes físicos e químicos que as IgG.

Compõem-se de 5 sub-unidades ou monômeros, portanto possuem 10 sítios de combinação com os antígenos, enquanto que as IgG possuem unicamente 2. Aglutinam muito bem, porém sua capacidade fixadora de complemento é duvidosa, principalmente para as de origem bovina.

IgA: Encontram-se mais frequentemente na forma "secretora", portanto, são mais abundantes no colostro e leite do que no soro. A forma secretora, IgA, 11 S, não foi encontrada como tal no soro, onde só foi isolada IgA, 7S, que se caracteriza por não possuir a peça secretora. Possuem capacidade para se ligar ao antígeno porém parecem não possuir capacidade fixadora do complemento.

A produção das imunoglobulinas específicas para um antígeno não é acumulativa, senão que a medida que vão se produzindo vão se degradando,

terminando por desaparecer. Neste sentido temos que uma IgG1 persiste 10 dias depois de produzida, uma IgG2 pode durar até 20 dias, sendo a IgM a menos persistente.

A sequência na formação das IgM e IgG nos bovinos está indicada na Figura Nº 7.

FATORES QUE INFLUEM NA RESPOSTA IMUNITÁRIA

Temos de ter presente que vacinação não é sinônimo de imunidade. Quando vacinamos uma população estamos inoculando um potencial imunogênico e para que os indivíduos se imunizem, devem estar em condições de aproveitar este potencial inoculado. Existem múltiplos fatores que influem no potencial imunogênico, entre eles os mais importantes são:

1) Fatores de origem animal:

a) Espécie: Os vertebrados são os únicos seres vivos com capacidade para produzir anticorpos. Dentro dos vertebrados, e ainda dentro das espécies incluídas na classe dos mamíferos, existem marcadas variações quanto à capacidade de reagir frente a um antígeno, isto devido ao grau de maturidade do sistema imunocompetente para cada espécie e à afinidade do antígeno para com a mesma.

b) Raça: Existe a crença de que raças especializadas dentro de uma mesma espécie são mais sensíveis que as selvagens à invasão dos mesmos agentes infecciosos, entretanto, quando se mede a resposta imunitária pareceria existir o fenômeno oposto. Estes aspectos ainda obscuros serão aclarados mediante estudos das variáveis que intervêm nas distintas respostas entre raças frente ao mesmo estímulo. Temos por exemplo que a especialização traz como consequência manejos diferentes, que hão de influir decisivamente no comportamento imunológico provavelmente mais que as mesmas diferenças entre raças.

c) Idade: Os animais jovens respondem de forma mais fraca e tardia que os adultos à formação de anticorpos frente a imunização ativa. Não obstante, nos mamíferos se inicia a formação de anticorpos antes ou imediatamente depois do nascimento. Isto ficou demonstrado mediante transplantes realizados

em fetos, nos quais se observou que a intolerância, que é uma resposta imunitária indesejável provocada pelo aparecimento dos anticorpos antiproteína do tecido transplantado, se iniciou ao final da vida intrauterina, quer dizer, quando apareceu a diferenciação celular.

Um dos motivos da baixa e tardia resposta imunitária nos animais jovens, é devida a que os recém-nascidos têm um alto nível de imunoglobulinas circulantes; no caso do homem, chegaram através da placenta, enquanto que nos ruminantes e suínos por meio do colostro (Figura Nº 8). Esta alta concentração de imunoglobulinas inibe a formação de novos anticorpos, como se demonstrou mediante experiências realizadas em coelhos, os quais depois de haverem sido inoculados com imunoglobulinas em grandes quantidades, não formavam suas próprias imunoglobulinas até que as inoculadas eram eliminadas em sua maior parte.

Outro fenômeno que exerce grande influência é a IMATURIDADE imunológica do jovem, que além de possuir menor capacidade para formar anticorpos, tem também mais dificuldade para reconhecer o antígeno como estranho.

d) Indivíduos: Uma raça é uma população de indivíduos genotipicamente diferentes. Dentro de uma população teremos indivíduos com respostas imunológicas altamente satisfatórias, enquanto outros não colocarão em andamento o mecanismo defensivo específico frente ao mesmo antígeno. Estas variações são devidas principalmente a diferenças genéticas.

A seleção genética a este nível pode ser utilizada para criar linhas resistentes a uma ou outra enfermidade, ou criando indivíduos com alta capacidade para aproveitar totalmente o potencial imunogênico de um antígeno. Neste campo se estão obtendo resultados surpreendentes em Avicultura, conseguindo-se na atualidade linhas com resistência a determinadas enfermidades com maior produção, com melhores índices de conversão de alimentos, etc.

e) Estado sanitário: A desnutrição não acelera a degradação das imunoglobulinas existentes, porém faz descender uma nova produção. Algo semelhante ocorre com as dietas pobres em vitaminas e aminoácidos. As infecções hepáticas e intestinais, as parasitoses, as enfermidades agudas ou crônicas, etc., fazem decrescer as respostas imunitárias ante imunizações ativas. O tipo de exploração e manejo, assim como os estados de tensão provocados por variações climatológicas, etc., acarretam efeitos desfavoráveis na formação de anticorpos.

2) Fatores de origem antigênico (vacinas):

a) Qualidade do antígeno: Quando se pretende estimular a formação de anticorpos frente a um determinado antígeno e se utiliza esse antígeno degradado, os anticorpos formados não serão específicos para o antígeno completo. Algo semelhante ocorrerá quando sua forma está modificada. É necessário colocar estes aspectos muito em evidência nos processos de produção dos antígenos destinados a serem utilizados como imunógenos.

b) Tamanho do antígeno: Os antígenos pequenos em geral são de constituição muito simples, determinando ambos aspectos que sejam dificilmente reconhecidos pelo indivíduo inoculado, sendo portando maus imunógenos.

c) Doses de antígenos: Quando se inoculam pequenas quantidades de antígeno, unicamente se estimula a produção das IgM. Reinoculações com quantidades baixas de antígeno não estimularão a formação das IgG. Na poliomielite está comprovado que para produzir as IgG são necessárias 50 vezes a quantidade de antígeno requerida para formar as IgM. Para alcançar uma imunidade prolongada é necessário utilizar quantidades de antígenos que ultrapassem as doses mínimas que estimulam a produção das IgG.

d) Vias de inoculação: Com inoculações subcutâneas e intramusculares se obtêm altos níveis de anticorpos no soro, porém baixa formação de imunoglobulinas locais. Com os aerossóis se conseguem semelhantes proporções no soro, secreções e excreções.

e) Anticorpos adquiridos pelo padecimento da enfermidade e por vacinações: A imunidade natural adquirida pelo padecimento da enfermidade de forma generalizada é superior e adquirida pelas vacinações. No caso da febre aftosa o antígeno que produz a enfermidade e se multiplica de forma natural, sobrevivendo em suas próprias condições, estimula uma produção maior e mais duradoura de anticorpos que os originados pela vacina.

f) Adjuvantes: (Figura Nº 9) - Está comprovado que a potência imunogênica das proteínas solúveis é maior quando se inoculam associadas a adjuvantes do que quando se inoculam diluídas em solução salina. Os adjuvantes como o alúmen, hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio que adsorvem imunógenos solúveis atuam liberando-os mais lentamente, mantendo-os durante períodos mais prolongados no organismo e como consequência, fazem mais prolongada a resposta imunitária.

Provavelmente os adjuvantes mais eficazes são as emulsões água em óleo, desenvolvidas por FREUND, principalmente o "COMPLETO" que contém microbactérias vivas ou mortas em suspensão, apresentando porém o inconveniente de ser algo tóxico, pelo que se emprega mais correntemente o "adjuvante de FREUND incompleto" desprovido de microbactérias. Os adjuvantes geralmente atuam:

- 1) Retardando a destruição do antígeno;
- 2) Prolongando sua permanência nos tecidos;
- 3) Provocando reações inflamatórias no lugar da inoculação que desempenham um papel favorável na formação de anticorpos.

g) Agentes imunossupressores: Existem substâncias que bloqueiam as respostas imunitárias, tais como as purinas, pirimidinas, ácido fólico, Raios X, corticosteroides, antimetabólicos, cloranfenicol, actinomicina D, etc. Portanto, indivíduos com estes tratamentos não devem ser submetidos a tratamentos de imunização.

h) Soro-Vacinação: Em algumas ocasiões se combina a inoculação de soro e antígeno. Com este tipo de imunização se devem utilizar doses de anticorpos e antígenos perfeitamente estabelecidas para não correr o risco de que o antígeno seja bloqueado pelos anticorpos do soro e se obtenha uma resposta imunitária mínima ou nula.

i) Combinação de imunógenos: Na prática, muitas vezes é conveniente combinar vacinações. Estas combinações devem estar perfeitamente estudadas, já que umas são prejudiciais e outras são eficazes; deste último caso, o melhor exemplo é o da vacina TRÍPLICE, que imuniza contra o tétano, a difteria e a coqueluche, estando composta por toxina tetânica, diftérica e *Bordetella pertussis* inativadas pelo calor.

IMUNIDADE EM FEBRE AFTOSA

Os conceitos expressados em "Imunologia Geral" são perfeitamente aplicáveis aos vírus da febre aftosa. Sem dúvida, existem alguns aspectos particulares desta enfermidade que serão tratados em seguida:

O vírus da febre aftosa é um bom antígeno, quer dizer, reage satisfatoriamente com os anticorpos por ele formados, porém se caracteriza por ser um mau estimulador das reações imunitárias, sendo portanto, um mau imunógeno.

Em uma suspensão de vírus de febre aftosa obtida a partir de epitélios virulentos, ou as procedentes de cultivos segundo o método de Frenkel, cultivos celulares, etc., encontram-se os diferentes antígenos indicados no Quadro Nº 2, em proporções que dependem do vírus e dos cuidados que se tenham na manipulação dos mesmos. Todos estes antígenos são imunogênicos, porém sua imunogenicidade está em relação direta a seu tamanho. Todos são antigênicos, já que se combinam com seus anticorpos, porém unicamente são protetores os antígenos 75 S e 140 S, mais concretamente este último, já que unicamente estes dois formam anticorpos com capacidade para ligarem-se ao "VIRION", que é o antígeno causador da enfermidade.

Dentro dos fatores de origem animal que influem na resposta imunitária antiaftosa, pode-se dizer, que as três espécies economicamente mais importantes e que são receptivas ao vírus da febre aftosa, a que melhor responde à imunização ativa é o ovino, em segundo lugar se situaria o bovino e por último estaria o porcino. Entretanto, a imunidade natural ativa, referida ao nível de anticorpos circulantes é satisfatória para as três espécies, pelo menos até um ano de convalescência, porém quando os animais são submetidos à comprovação, os bovinos proporcionam maior e mais prolongada proteção que os suínos.

Com respeito a resposta imunitária entre raças, não dispomos de dados para indicar a existência de diferenças entre elas. Sabe-se que diferentes explorações e manejos influem decisivamente nesta resposta. Algo semelhante se pode dizer com respeito ao sexo.

Quando se analisa a imunidade proporcionada pelo mesmo antígeno nos indivíduos de uma população, encontraremos que nem todos respondem com similar intensidade, como se pode apreciar na Figura Nº 10. Os diferentes níveis de anticorpos protetores obtidos nos diversos indivíduos dependem de fatores genéticos, idade, nutrição, estados de tensão, presença de anticorpos naturais, maturidade do sistema imunocompetente, etc. Por exemplo, está comprovado em casos especiais, que bovinos convalescentes da enfermidade,

apresentaram proteção frente a mesma cepa de infecção até 4,5 anos após terem passado a enfermidade, enquanto que o mais comum nestes casos é verificar-se imunidade entre 1 e 3 anos.

Em relação à idade também se têm encontrado diferenças significativas na resposta imunitária (Figura Nº 8). Assim temos que os bovinos e suínos ao nascerem estão praticamente livres de imunoglobulinas, imunizando-se posteriormente de forma passiva por ingestão do colostro. O nível de anticorpos dos terneiros depois de haverem tomado o colostro depende do estado imunitário da mãe, da atividade das suas glândulas mamárias em relação a transferência de anticorpos desde a corrente circulatória, e a produção *in situ* de anticorpos. Outro fator de grande importância é a capacidade de absorção intestinal do recém-nascido para as imunoglobulinas que é normalmente muito ativa nos dois ou três primeiros dias depois de nascer, para em seguida decrescer muito significativamente. O conjunto destes fatores fazem com que terneiros e leitões estejam protegidos unicamente algumas semanas depois do nascimento; não obstante, em certos casos se podem encontrar níveis apreciáveis de anticorpos até 160 dias após o nascimento. Estudando comparativamente o teor de anticorpos no soro da mãe, no colostro e no terneiro depois de haver ingerido este último, verificou-se que os níveis mais elevados estavam no colostro, em segundo lugar no soro da mãe e por último no soro do recém-nascido.

Também está comprovado que bovinos jovens (entre 6 a 18 meses de idade) respondem pior a imunização ativa que os adultos. A Figura Nº 11 demonstra o diferente comportamento de bovinos jovens em distintos esquemas de imunização ativa.

Outro fator de grande interesse na luta antiaftosa é a imunidade dos indivíduos referida a diferentes subtipos. Na Figura Nº 12 se pode apreciar de forma comparativa o comportamento sorológico e imunológico do soro de animais convalescentes de uma infecção experimental com um vírus correspondente ao subtipo O₁, que se enfrentou a vírus dos subtipos O₁ e O₃, comprovando-se que a imunidade heteróloga (subtipo O₃) tendia a decrescer com o transcurso do tempo mais bruscamente do que a homóloga (subtipo O₁).

CONTROLE DE QUALIDADE DAS VACINAS ANTIAFTOSAS

INTRODUÇÃO

As campanhas antiaftosas baseadas na imunização preventiva da população sensível para controlar, e posteriormente erradicar a febre aftosa, devem contar com suficiente quantidade de vacinas que sejam inócuas, que não provoquem transtornos patológicos graves nos animais e que os protejam contra os vírus atuantes no campo.

Quando não se conhece a qualidade das vacinas, as campanhas estão predestinadas ao fracasso, já que a população sob vacinação pode ou não estar adequadamente imunizada. Qualquer surto nos colocará ante a dúvida se a baixa proteção dos animais é devida a qualidade da vacina ou a variações substanciais do vírus do campo. Dúvida que será aclarada depois de um trabalho de classificação sorológica e imunológica dessa amostra.

Os atuais sistemas de produção das vacinas antiaftosas, ainda que utilizando as técnicas corretamente, não asseguram que as vacinas produzidas imunizem. O fato de que uma partida seja altamente imunogênica não garante que as partidas sucessivas sejam de qualidade semelhante.

De tudo isto surge a necessidade de realizar o controle de qualidade de todas as partidas de vacinas a se utilizar nas campanhas antiaftosas, sendo liberadas sempre que superem todas as etapas do controle e ultrapassem o potencial imunogênico mínimo requerido para proteger aos animais em que sejam utilizadas.

Antes de iniciar o controle de qualidade de forma rotineira se deve de finir: a) as cepas de comprovação; b) os métodos que serão utilizados; c) o esquema de controle que inclua toda a produção.

CEPAS DE CONTROLE

As vacinas devem proteger a população animal frente aos vírus atuantes no campo, portanto, as cepas de comprovação serão antigenicamente uma fiel

representação das do campo. Em definitivo, será necessário a existência de um equilíbrio antigênico entre as cepas de comprovação, produção e campo.

MÉTODOS PARA O CONTROLE DE IMUNIDADE

Antes de definir os métodos de controle de imunidade a serem utilizados, é necessário realizar um estudo das possibilidades do país em instalações, em pessoal técnico, em animais de experimentação, em quantidade de vacinas a controlar, etc. Seguidamente selecionar-se-ão dentro dos métodos existentes comprovadamente eficazes, aqueles que melhor cubram as possibilidades e necessidades do país.

Os métodos de controle de imunidade podem classificar-se em:

Métodos de Potência: são aqueles que medem a imunidade de uma vacina, quando esta é utilizada em diferentes doses e em diversos grupos de animais (ex. DP₅₀).

Métodos de Eficácia: são aqueles que medem a imunidade das vacinas, quando estas são utilizadas em uma única dose, que corresponde normalmente a dose utilizada no campo (ex. IK Modificado).

Outra classificação usada correntemente agrupa-os em qualitativos (ex. 10⁴DI₅₀) e quantitativos (ex. DP₅₀, IK Modificado, etc.).

No quadro anexo, sobre métodos de controle, indicam-se os mais conhecidos e utilizados no controle de imunidade das vacinas antiaftosas, segundo o seguinte critério:

Métodos Diretos: são aqueles que se servem de animais da espécie para a qual a vacina foi fabricada e neles se obtêm os resultados (ex. IK).

Métodos Indiretos Relativos: são aqueles que utilizam animais da espécie para a qual a vacina é destinada, porém os resultados serão obtidos fora deles. Os mais comuns são os métodos que estudam os anticorpos no soro dos animais vacinados (ex. ISP e IS).

Métodos Indiretos Absolutos: são aqueles que em nenhum momento se servem dos animais para os quais se elaborou a vacina (ex. IC).

Os métodos indiretos tanto relativos como absolutos, para que tenham valor devem estar perfeitamente relacionados com os diretos.

ESQUEMA DE CONTROLE DE QUALIDADE

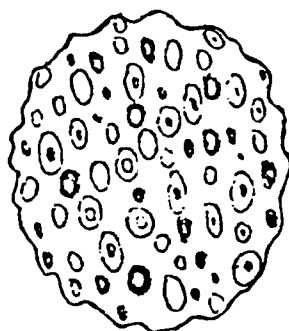
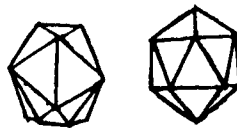
A preparação do esquema de controle será o último passo antes de colocar em andamento uma campanha e iniciar o controle de qualidade das vacinas antiaftosas de forma rotineira. Um esquema semelhante ao que anexamos poderia servir como exemplo.

Os controles de imunidade indicados realizam-se sobre o produto terminado e utilizando, como vimos, métodos biológicos.

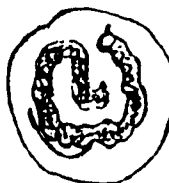
No momento atual estão sendo investigados métodos de natureza físico-químico, encaminhados a determinar a composição antigênica das suspensões que posteriormente serão utilizadas para a produção de vacinas.

Mobilização da série branca para a produção de Ig ante a
presença de um antígeno

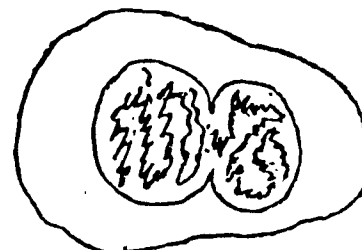
Antígeno (P.A.)



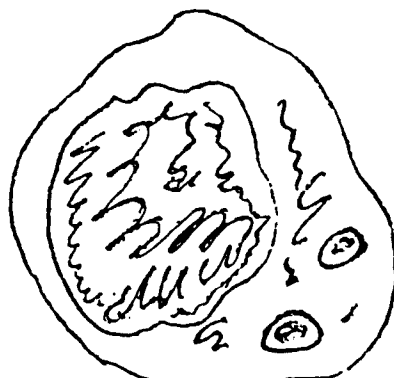
Célula reticular



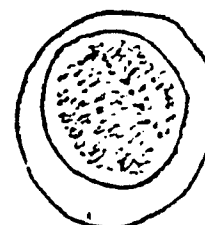
Neutrófilo



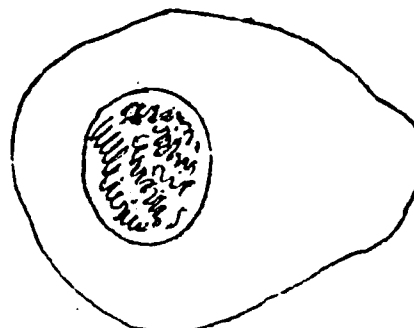
Eosinófilo



Macrófago



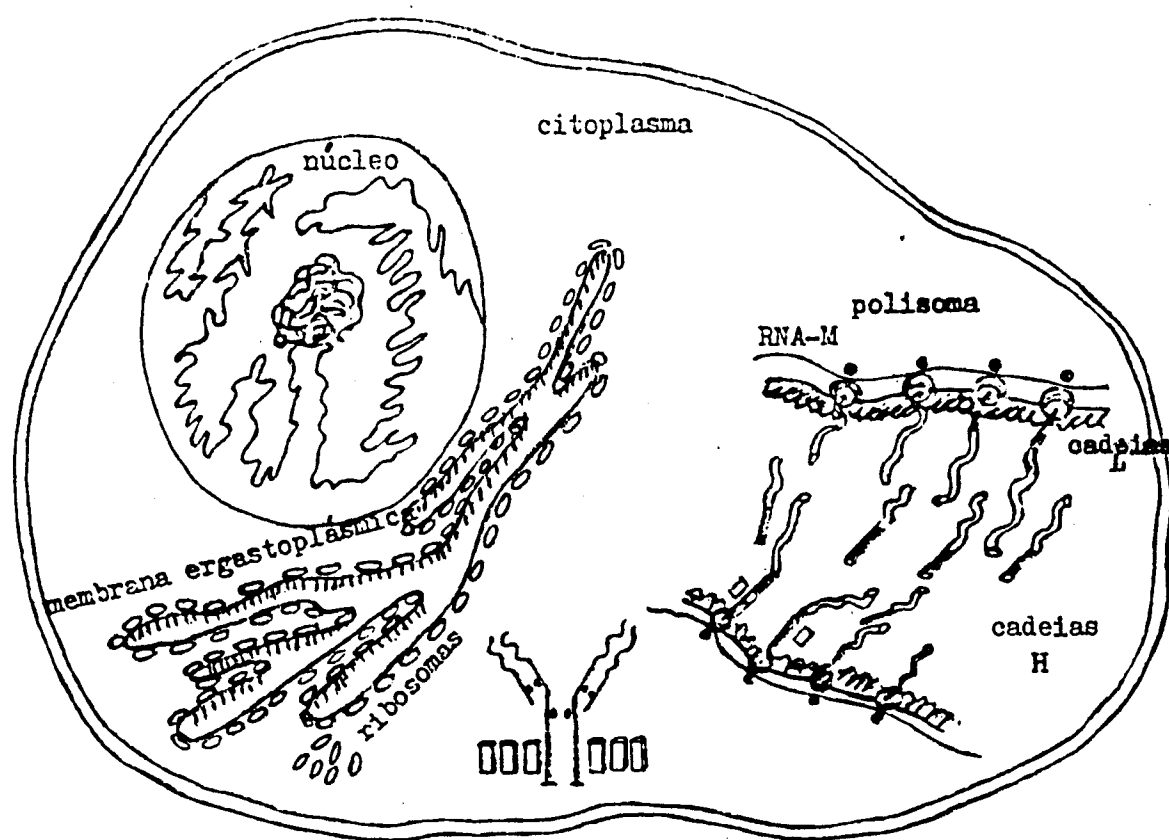
Linfócito



Célula plasmática

Figura Nº 2

PRODUÇÃO DE Ig NAS CÉLULAS PLASMÁTICAS



CÉLULA PLASMÁTICA

Figura Nº 3

Formação de Ig em um indivíduo ao 1º e 2º contato com o mesmo antígeno

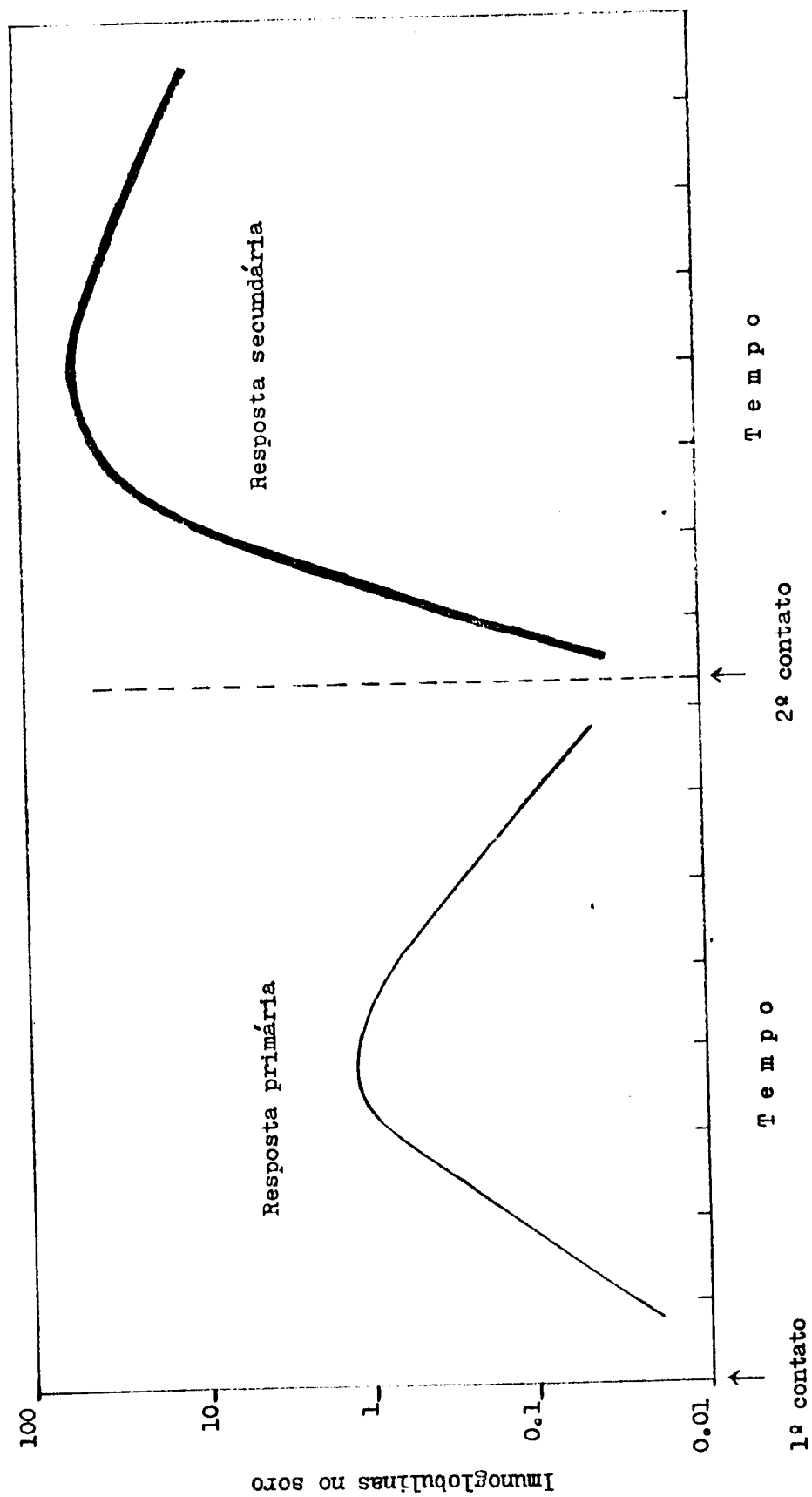
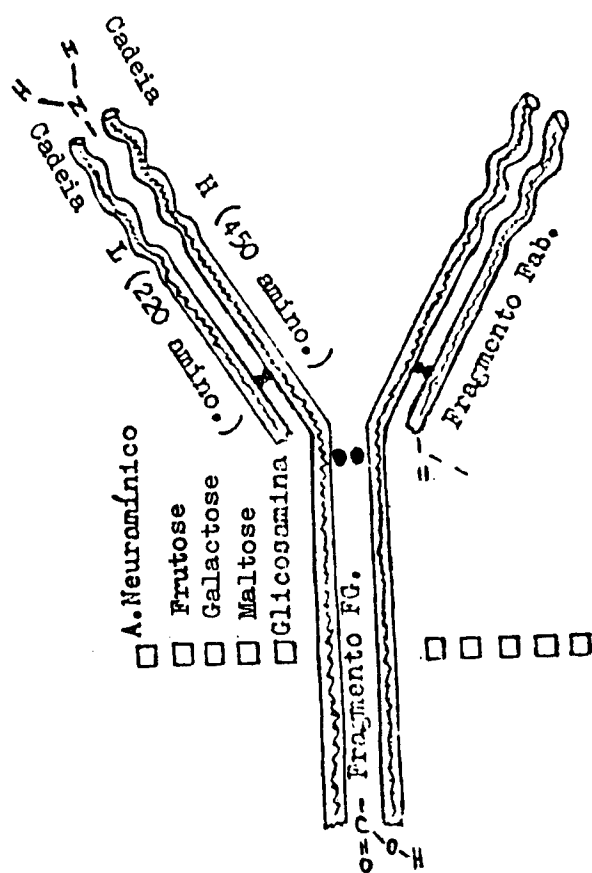


Figura Nº 4



IGG

Figura Nº 5

Fragmentação das IgG

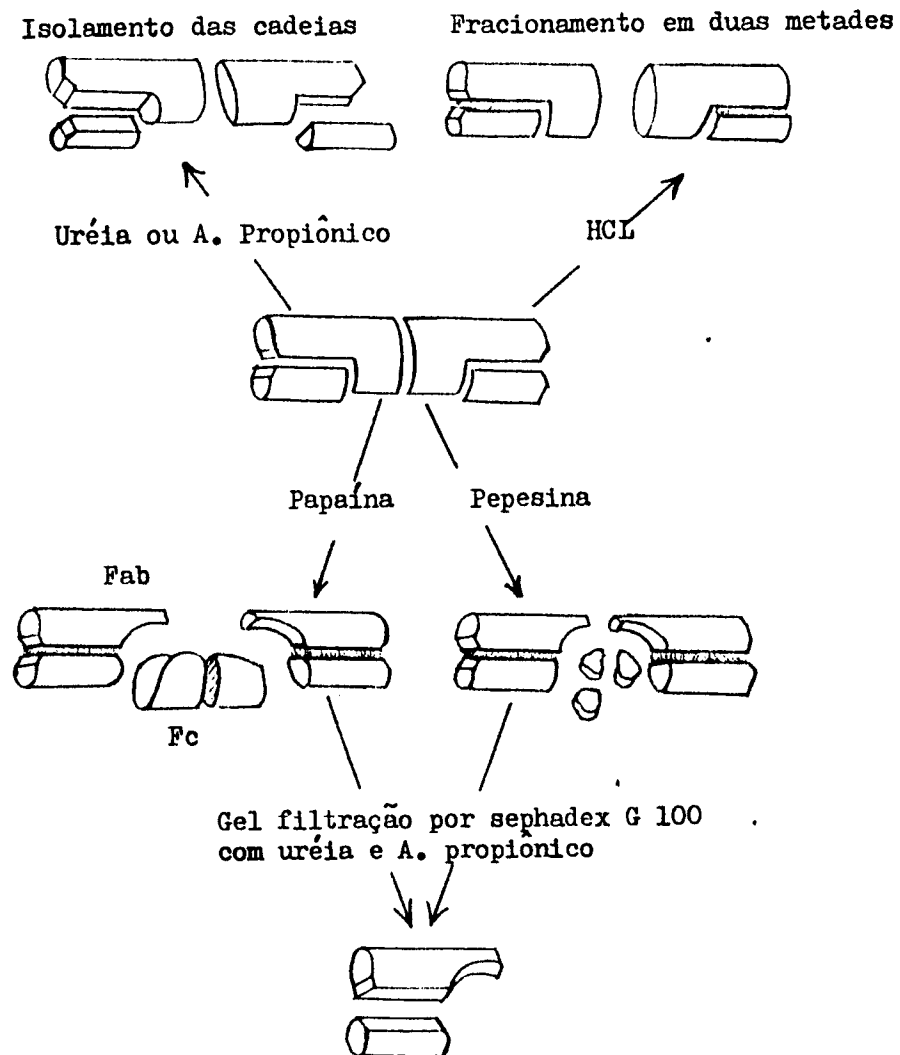
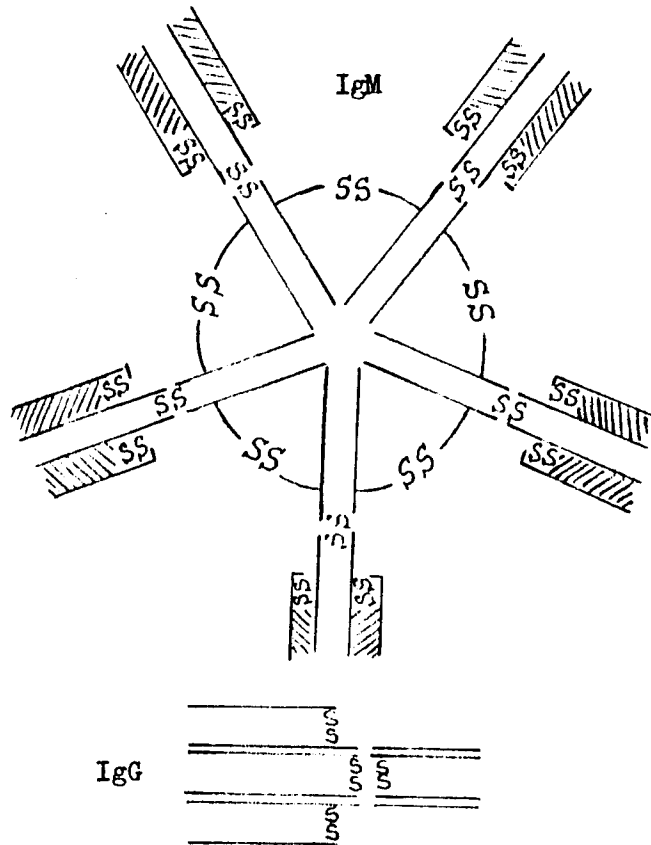


Figura Nº 6

Representação esquemática dos diversos tipos de Ig



IgA de secreção

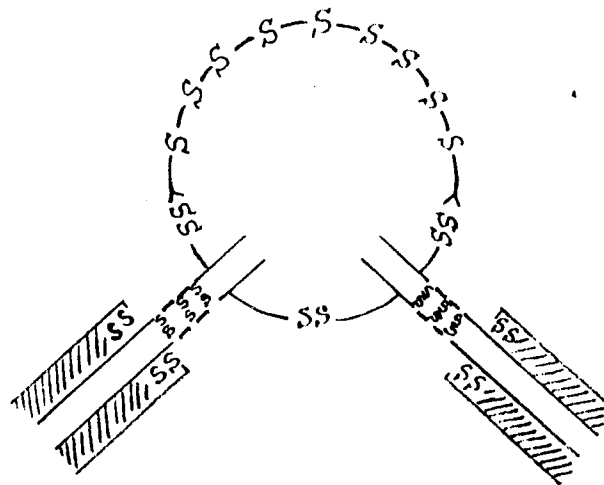


Figura Nº 7

Seqüência na formação de anticorpos em bovinos ao primeiro contacto com um antígeno

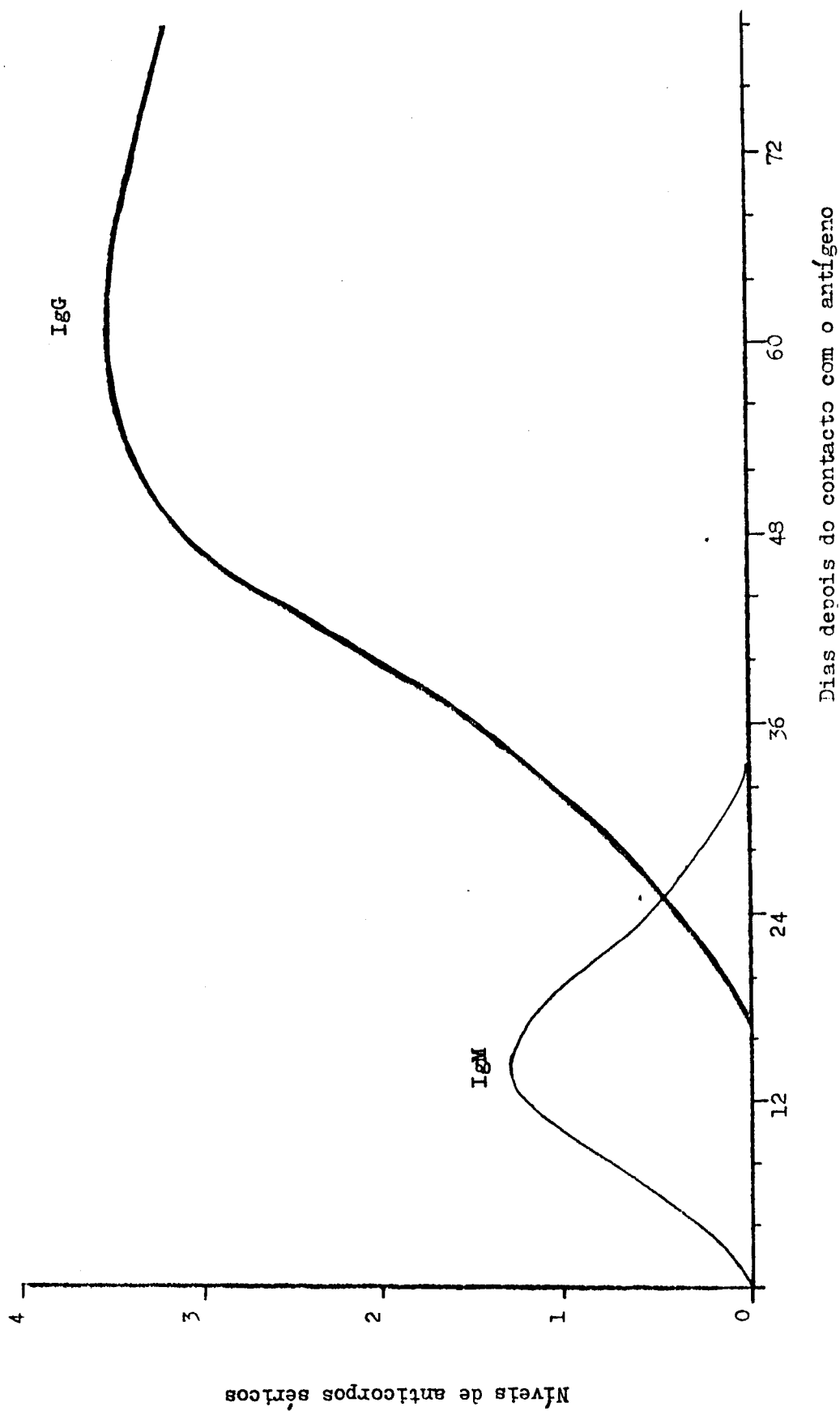
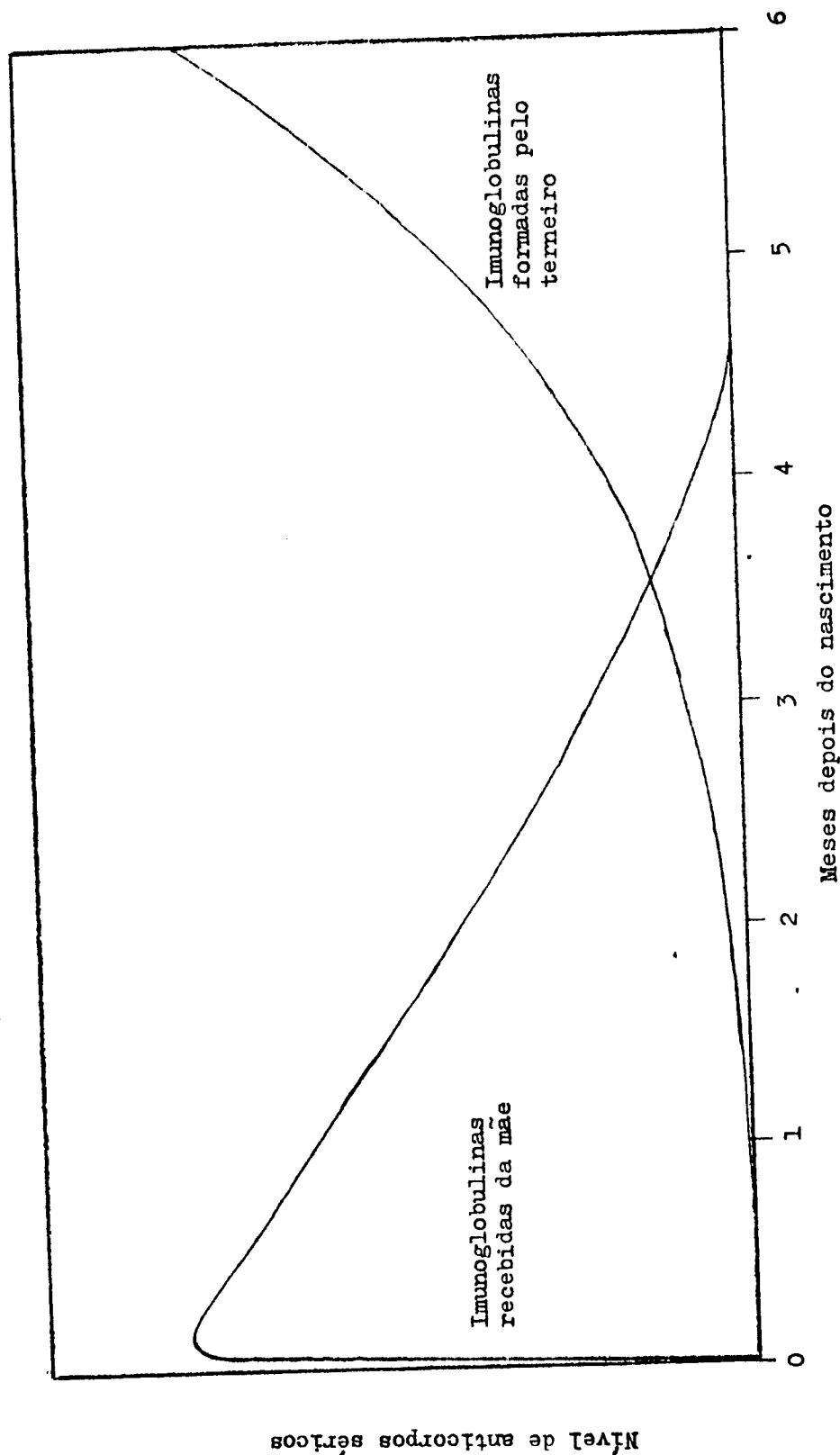


Figura Nº 8

Imunoglobulinas no soro de terneiros depois do nascimento



Esta representação gráfica varia com relação às Imunoglobulinas da mãe no momento do parto.

Figura Nº 2

Influência dos adjuvantes na resposta imunitária

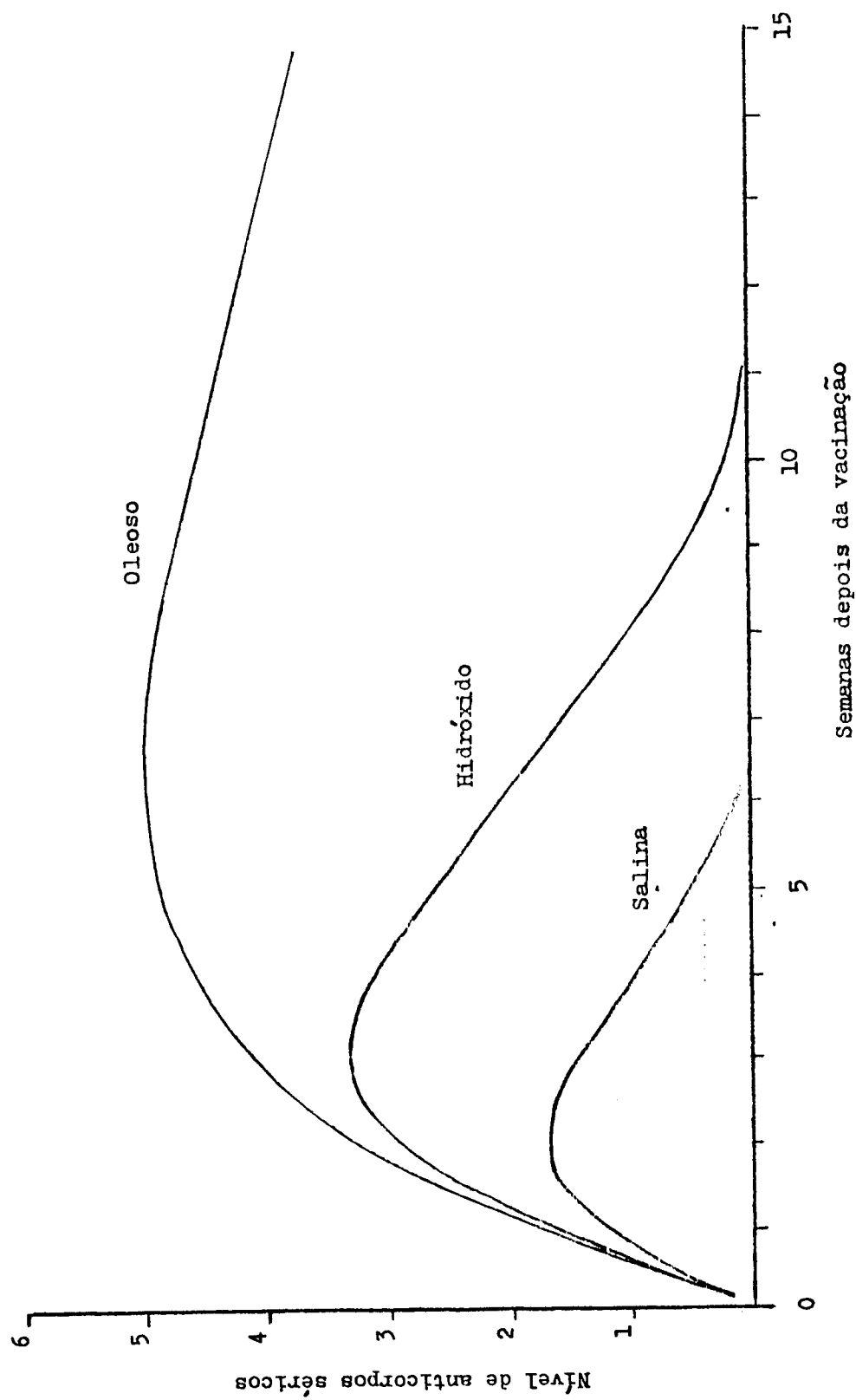


Figura Nº 10

Resposta imunitária em uma população bovina frente ao mesmo antígeno

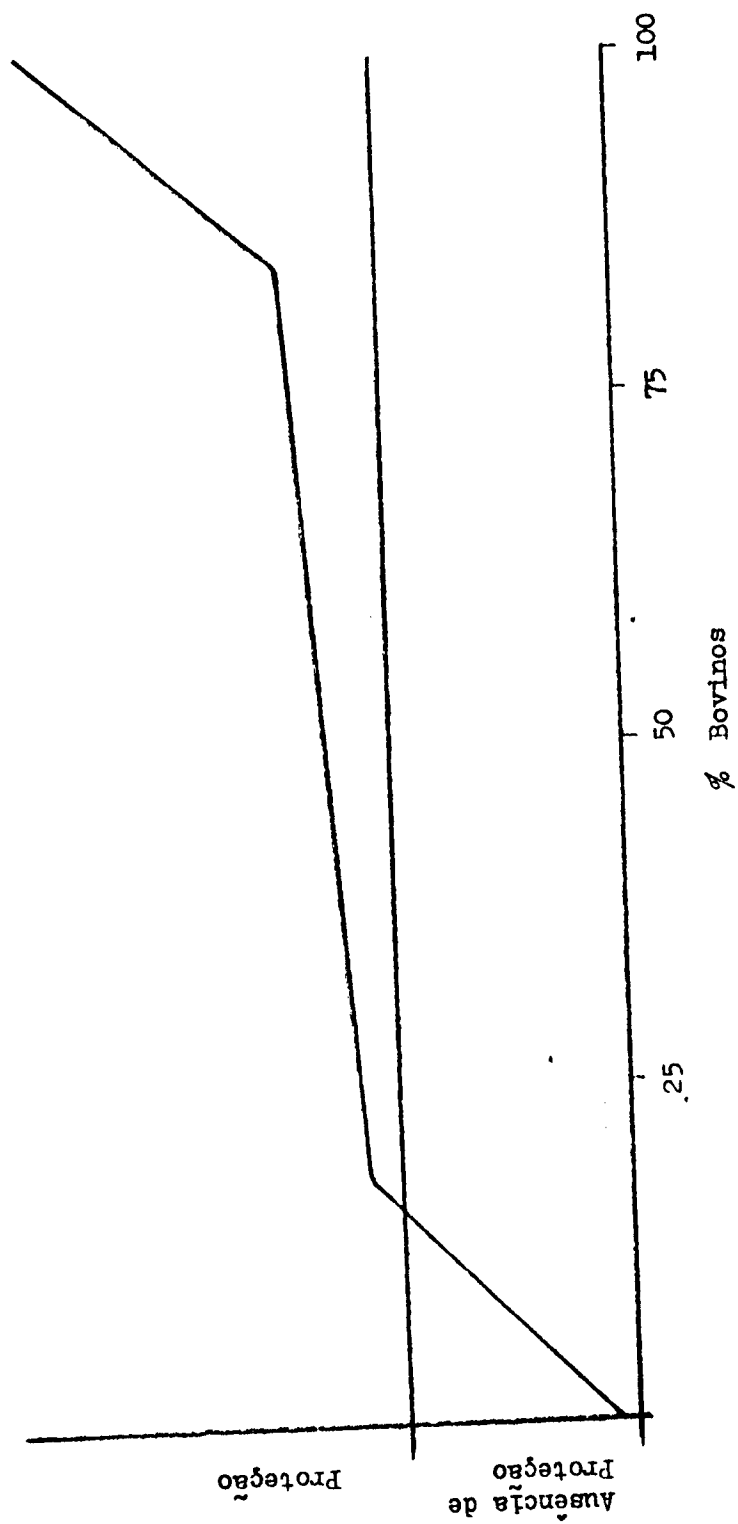


Figura Nº 11

Comparação do estado imunitário em dois grupos de bovinos entre 6 e 12 meses de idade, submetidos a diferentes tratamentos

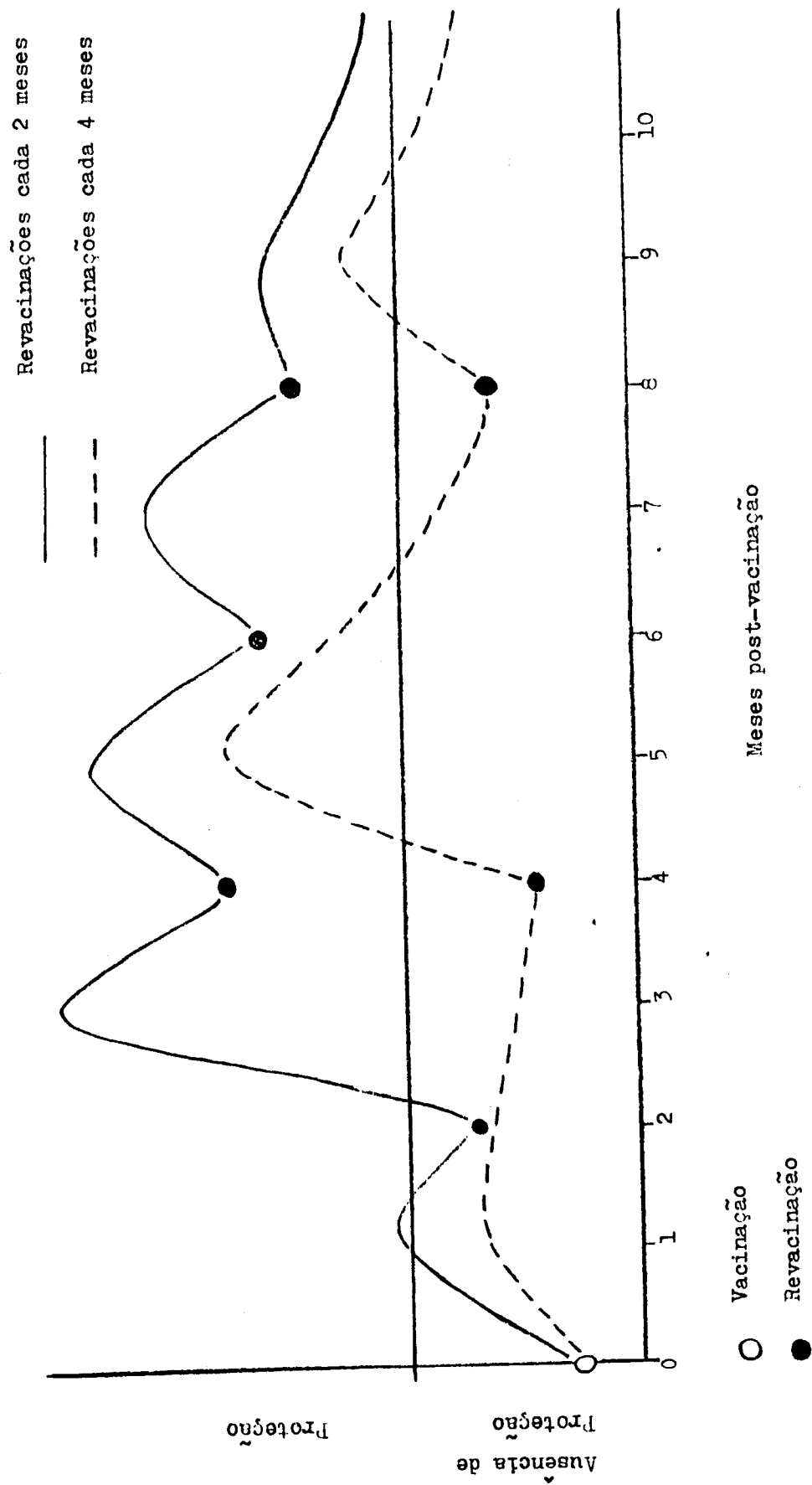
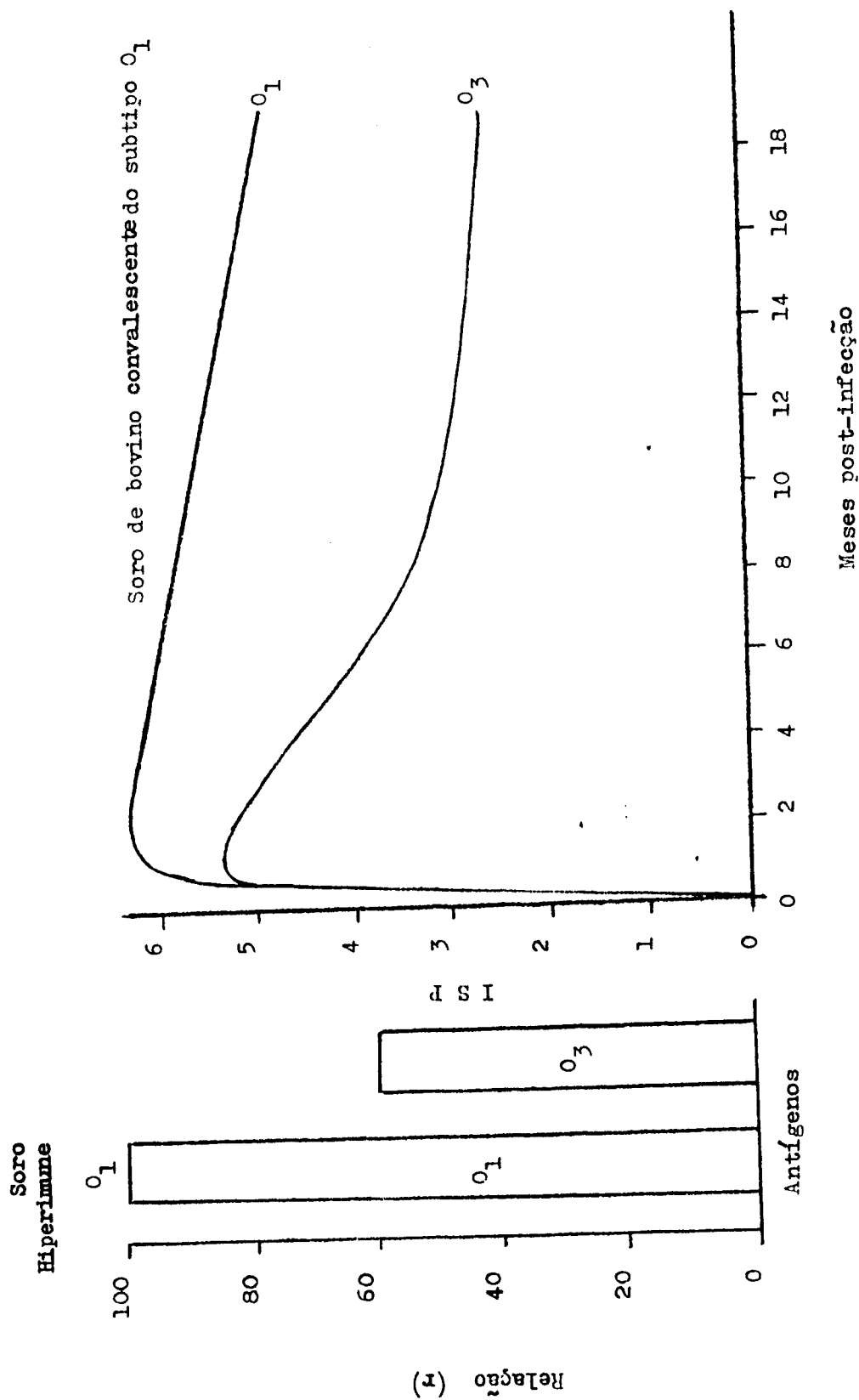


Figura Nº 12

Comportamento sorológico (r) e Imunológico (ISP) dos Anticorpos do Subtipo O_1 enfrentados aos Antígenos O_1 e O_3

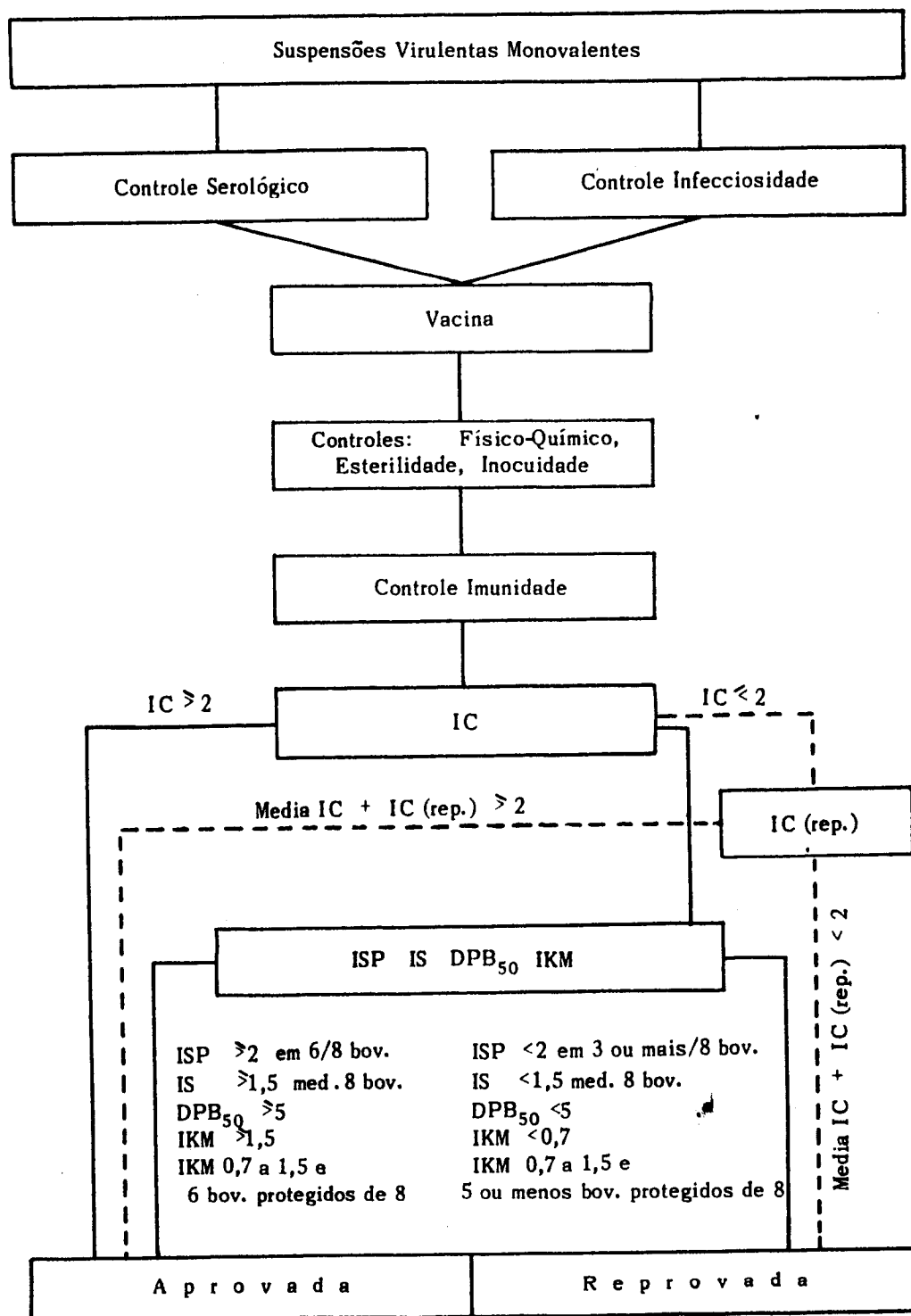


Métodos para medir a imunidade das vacinas antiaftosas

Métodos	Diretos			Dose Protetora Bovino 50%(D.P. ₅₀) ⁽⁺⁾
				Dose Vacinal Bovino 50% (D.V. ₅₀) ⁽⁺⁾
				I. K. ⁽⁺⁾
				I. K. Modificado ⁽⁺⁾
				10.000 D.I. ₅₀ ⁽⁺⁾
	Indiretos	Relativos	}	Índice de Soroproteção (I.S.P.) ⁽⁺⁾
				Índice de Soroneutralização (I.S.) ⁽⁺⁾
		Absolutos	}	Índice Cobaio (I.C.) ⁽⁺⁾
				Dose Protetora Cobaio 50% (D.P.C. ₅₀)
				Índice Carneiro (I.M.)
				Índice Camundongo Adulto (I.R.)

(+) Estão suficientemente estudados.

ESQUEMA DE CONTROLE DE QUALIDADE DAS VACINAS ANTIAFTOSAS



Quadro Nº 1

Características das Imunoglobulinas nos bovinos

Nomenclatura	Coefficiente de Sedimentação	Persistência no organismo	% no soro	F. C. (2)	Proteção
IgG, γ^2 , S ₂	7 S	14 - 360 0 +	90	+	+
IgM, γ^1 , S ₁	19 S	7 - 30	10	+	+
IgA, γ^1 , S ₃	7 S 11 S	Sem dados	(1)	-	+

(1) No soro humano encontrou-se na proporção de 5 IgG/1 IgA, enquanto que nas secreções 1 IgG/3

IgA.

(2) São necessárias 2 IgG ou 1 IgM para sensibilizar um Glóbulo Vermelho na ação do C'.

A transmissão de IgG da mãe ao feto no homem é através da placenta, enquanto que no suíno e ruminante é através do colostro.

Quadro Nº 2

Comportamento imunogênico, antígeno e protetor dos diversos antígenos do vírus da

Febre Aftosa

Antígenos	Coeficiente Sedimentação	Tamanho $m\mu$	Imunogenicidade	Antigenicidade		Proteção
				FC	DA	
"VIRION"	140 S	23	+ + + +	+	+	+
V. VAZIO	75 S	21	+ + + +	+	+	+
SUBUNIDADE	12 S	7	+ + + +	+	+	-
VIA	4.5 S		+ + + +	+	+	-

FC : Fixação do Complemento

DA : Difusão em gel de agar