

Vacinas: Novos Desafios Farmacêuticos

Vaccines: New Pharmaceutical Challenges

Rosângela Vieira de Andrade¹; Ana Lúcia Saliba Santos Avelans²; Cecília Mangini Correa²; Cláudia Mariano de Melo²; Jane Moraes de Paiva Defina²; Maurílio Geraldo Borges² & Poliana dos Reis Danião²

RESUMO - Vacinação (do latim *vacca*) representa a melhor e mais conhecida aplicação dos princípios imunológicos para a saúde do homem. As vacinas de uso corrente são constituídas ou por microrganismos inteiros (inativados), ou mortos ou ainda por subunidades dos microrganismos. Cada uma delas apresentando vantagem e desvantagens.

PALAVRAS – CHAVE – Vacinação, imunidade e microrganismos.

SUMMARY - Vaccination (of the latin *vacca*) represents the best and more known application of the immunological beginnings for the man's health. The vaccines of the current use are constituted either for whole (inactivated) and died microorganisms or for subunits of microorganisms. Each one of them presenting advantage and disadvantages.

KEYWORDS - Vaccination, immunity and microorganisms.

INTRODUÇÃO

O nascimento da imunologia como uma ciência pode ser datada a partir da vacinação bem sucedida contra a varíola, feita por Edward Jenner, em 1796.¹ A importância da vacinação profilática contra doenças infecciosas é mais bem ilustrada pelo fato de que os programas mundiais de vacinação induziram a uma completa, ou quase completa, erradicação de muitas destas doenças em muitos países. O exemplo mais impressionante é o da varíola [1]. O desenvolvimento de

vacinas eficazes contra vírus, bactérias e parasitas persiste como um importante alvo dos imunologistas de todo o mundo.

O objetivo de toda a vacinação é induzir imunidade específica que evite a invasão bacteriana, que elimine os micróbios já penetrados nos hospedeiros e que neutralize as toxinas microbianas. Uma vez que a vacinação eficaz como uma medida de saúde pública exige uma imunidade de longa duração, a capacidade das vacinas para estimular os linfócitos T e B de memória constitui uma importante consideração ativa na erradicação das doenças infecciosas é dependendo de numerosas fatores. Por

¹ Pesquisar, ² Alunos do curso de Farmácia da UNIPLAC.

exemplo, as infecções que são limitadas aos hospedeiros humanos e sejam causadas por fracos agentes infecciosos, cujos antígenos são relativamente invariáveis, têm maior probabilidade de serem controladas pela vacinação. Por outro lado, a variação antigênica, a existência de reservatórios animais ou ambientais de infecção e a alta infectividade dos micróbios tornam menos provável que a vacinação isoladamente possa erradicar uma doença infecciosa em particular [1,5].

PRINCÍPIOS E EFEITOS DA VACINAÇÃO

Atualmente sabemos que as inoculações de Jenner funcionaram porque o vírus da varíola bovina, que não é um patógeno grave, está intimamente relacionado ao vírus da varíola. A inoculação, feita por raspagem da pele, provocava uma resposta imune primária nos receptores, levando à formação de anticorpo e de células de memória. Mais tarde, quando o receptor encontrava o vírus da varíola, as células de memória eram estimuladas, produzindo uma resposta imune secundária rápida e intensa. Esta resposta mimetiza aquela obtida na recuperação da doença. A vacina da varíola bovina foi logo substituída por uma vacina contendo o vírus da vacínia. Apesar de se conhecer muito pouco sobre a origem desse importante vírus ele também confere imunidade contra o vírus da varíola. Trata-se, provavelmente, de um híbrido que surgiu há muito tempo de uma mistura acidental do vírus da varíola bovina com o da varíola. O desenvolvimento de vacinas baseadas no modelo da vacina da varíola bovina é apenas um exemplo das importantes aplicações da imunologia [5].

Muitas doenças transmissíveis podem ser controladas por métodos comportamentais e ambientais. Por exemplo, medidas sanitárias adequadas podem impedir a disseminação da cólera, e o uso de preservativos pode diminuir a disseminação das doenças sexualmente transmissíveis.

As enfermidades bacterianas podem ser tratadas com antibióticos, caso falhem as medidas de prevenção. As doenças virais, contudo, uma vez contraídas, não são facilmente tratáveis. Por isso, a vacinação é freqüentemente o único método exequível de controle da doença viral. O controle da doença não requer, necessariamente, que todos sejam imunizados contra ela. Se a maioria da população estiver imunizada, indivíduos suscetíveis em quantidade suficiente para sustentar a disseminação de uma epidemia [1,5].

A experiência tem mostrado que as vacinas contra patógenos bacterianos entéricos, como os causadores da cólera ou do tifo, não são eficientes ou tão duradouras quando aquelas contra doenças virais, como o sarampo e varíola. Têm sido produzidas vacinas eficientes contra bactérias e contra vírus, mas vacinas úteis contra clamídias, fungos e protozoários ou parasitas helmínticos ainda não estão sendo utilizadas em seres humanos. Contudo, os pesquisadores têm trabalhado no desenvolvimento de vacinas contra várias doenças [4].

TIPOS DE VACINAS E SUAS CARACTERÍSTICAS

Atualmente existem vários tipos básicos de vacinas. Algumas das mais novas tiram proveito do conhecimento e da tecnologia desenvolvidos nos anos recentes.

As **vacinas atenuadas** com o agente inteiro usam microrganismos

vivos atenuados (enfraquecidos). As vacinas vivas mimetizam melhor uma infecção real. A imunidade vitalícia, especialmente com vírus, é frequentemente alcançada sem reforços e, não raro, com uma eficácia de 95%. Essa eficácia de longa duração ocorre, provavelmente, devido à proliferação dos vírus atenuados dentro do corpo, aumentando a dose original e agindo com uma série de imunização secundária (reforços) [1,5].

Exemplos de vacinas atenuadas são a vacina Sabin (contra poliomielite) e as usadas contra sarampo, caxumba e rubéola. A vacina contra o bacilo da tuberculose, amplamente utilizada, e algumas das vacinas tifóides administrada oralmente, recentemente introduzidas, contêm bactérias atenuadas. Os micróbios atenuados são geralmente derivados de mutações acumuladas durante o cultivo de longa duração. Um dos perigos dessas vacinas é que os micróbios vivos podem sofrer mutação revertendo para uma forma virulenta. As vacinas atenuadas não são recomendadas para pessoas cujo sistema esteja comprometido, devendo ser substituídas pelas vacinas inativadas, quando disponíveis [3,4].

As **vacinas inativadas com o agente inteiro** usam micróbios mortos com formalina ou fenol. As vacinas com vírus inativadas utilizadas em seres humanos incluem as vacinas contra a raiva, gripe e poliomielite. Entre as vacinas inativadas bacterianas estão a vacina contra pneumonia pneumocócica e a cólera [3].

Os **toxóides**, toxinas inativadas, são vacinas dirigidas contra as toxinas produzidas por um patógeno. Os toxóides do tétano e da difteria têm participado, por longo tempo, da série-padrão de inoculação infantil. É necessária uma série de injeções para se obter imunidade

completa, seguida de reforço a cada 10 anos.

As **vacinas de subunidades** usam somente os fragmentos antigênicos de um microrganismo que melhor estimulam uma resposta imune. As vacinas de subunidades produzidas por técnicas de engenharia genética, onde outros micróbios são programados para produzir a fração antigênica desejada, são chamadas de **vacinas recombinantes**. Por exemplo, a vacina contra o vírus da hepatite B consiste de um fragmento da proteína do envelope viral produzida por uma levedura modificada geneticamente [2].

As vacinas de subunidades são inerentemente mais seguras porque não podem-se reproduzir no receptor. Elas também contêm pouco ou nenhum material estranho e por isso tendem a produzir menos efeitos adversos. De modo semelhante, é possível separar as frações de uma célula bacteriana rompida, isolando as frações antigênicas desejadas [1,6].

A **vacina de ácido nucléico**, ou vacina de DNA, é um dos mais novos e mais promissores tipos de vacinas, apesar de não ter ainda resultado em nenhuma vacina para seres humanos. Experimentos com animais mostram que a injeção intramuscular de plasmídeos contendo DNA “nu” resulta na produção da proteína modificada por esse DNA. Essas proteínas permanecem no organismo receptor e desencadeiam uma resposta imune. A segurança desse tipo de vacina é incerta, mas estão sendo consideradas muitas aplicações, especialmente contra câncer e vírus que possuem altas taxas de mutação (como *influenza* e HIV) [2].

DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

Uma vacina eficiente é o método mais desejável de controle de doenças. Ela impede que o indivíduo seja acometido de determinada doença além de ser, geralmente, o meio mais econômico. Isso é especialmente importante nos países em desenvolvimento. A vacina ideal seria ingerida ao invés de injetada. Daria, também imunidade por toda a vida em uma única dose, permaneceria estável sem refrigeração além de ser economicamente viável. Um sonho, no momento, longe de ser realizado.

Embora o interesse no desenvolvimento de vacinas tenha diminuído com a introdução dos antibióticos, recentemente tem se intensificado. Historicamente, o desenvolvimento de vacina exigia o crescimento do patógeno em grandes quantidades. As primeiras vacinas virais bem-sucedidas foram desenvolvidas através do cultivo em animais. O vírus da vacínia para a vacina da varíola crescia na barriga raspada de bezerro. O vírus da raiva, usando por Pasteur há 100 anos atrás, crescia no sistema nervoso central de coelhos.

A introdução de vacinas contra a poliomielite, sarampo, caxumba e muitas outras doenças cujos vírus só crescem no organismo humano tiveram que esperar pelo desenvolvimento das técnicas de cultivo celular. Cultivos celulares originários de seres humanos ou, mais freqüentemente, de animais como macacos que são mais intimamente relacionados aos humanos, permitiram a produção dessas vacinas em larga escala.

As vacinas recombinantes e as de DNA não necessitam de células vivas ou animais hospedeiros para o crescimento do micróbio. Isso evita o principal problema de determinados vírus, como o

da hepatite B que não crescem em cultivo celular.

NOVOS DESAFIOS:

Nos últimos vinte anos, tem ocorrido notáveis transformação e avanços nas técnicas para formulação de vacinas, como:

- Uso de bactérias não-alteradas para produzir o antígeno desejado (Hepatite B).
- Uso de peptídeos sintéticos em resposta ao rápido avanço da clonagem de DNA (câncer).
- Uso de um vetor, normalmente viral para conduzir os genes codificantes dos antígenos necessários para dentro da célula (Herpes simples).
- Injeção de DNA na forma de plasmídeos em células receptoras, normalmente musculares.

REFERÊNCIAS

1. **Brown, F.; Dougan, G.; Hoey, E. M.; Martin, S. J.; Rima, B. K., Trudgett, A.** Vaccine Design. Chichester: John Wiley & Sons; 1993.
2. **Donnelly, J. J., Ulmer, J. B.; Shiver, M. A.; Liu, M.A.** DNA vaccines. Annual Review of Immunology 15: 617-647, 1997.
3. **Kaufman, S. H. E.** Immunity to intracellular bactéria. Annual Review of Immunology 9:745-772,1991.
4. **Marrack, P.; Kappler, J. W.** Subversion of the immunity system by pathogens. Cell 76: 323-332,1994.
5. **Roit, I.; Brostoff, J.; Male, D.,** Imunologia. 5ª Ed. Editora Manole LTDA. 1999.
6. **Zinkernagel, R. M.;** Immunology taught by viruses. Science 271: 173-178, 1996.

Endereço para correspondência:

Prof. Walter Paulo Filho

Faculdade de Farmácia do Planalto Central/União Educacional do Planalto Central –UNIPLAC SIGA. Área Especial nº 02 – Setor Leste.

Gama-DF-72460-000