

UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

SUMÁRIO PORMENORIZADO DA LIÇÃO

“Vacinas, vacinação e vacinologia”

Maria Cristina Calhau Queiroga

Departamento de Medicina Veterinária

Elaborado para efeitos de candidatura a provas de agregação no ramo do conhecimento de Ciências Veterinárias, na Universidade de Évora, de acordo com o disposto na alínea c) do nº 2 do artigo 8º e na alínea c) do artigo 5º, do Decreto-Lei nº 239/2007 de 19 de Junho.

Índice

I - INTRODUÇÃO.....	1
II - SUMÁRIO DA LIÇÃO	3
III - DESCRIÇÃO DA LIÇÃO	5
1. Resposta imune, imunidade específica e memória imunitária	5
2. História da vacinação	6
3. Tipos de vacinas	6
3.1. Vacinas vivas	7
3.2. Vacinas mortas.....	7
4. Vacinologia	7
4.1. Atenuação	7
4.2. Inativação.....	8
4.3. Vacinas de engenharia genética.....	8
4.4. Péptidos sintéticos.....	9
4.5. Vacinas conjugadas.....	9
4.6. Vacinologia reversa <i>in silico</i>	10
4.7. Vacinas anti-idiotípico	10
4.8. <i>T cell vaccines</i>	10
5 – Vacinação	11
5.1. Protocolos vacinais	11
5.2. Controlo de Doenças infetocontagiosas	12
5.3. Complicações vacinais.....	12
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
7 – BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	14

I - INTRODUÇÃO

O sumário pormenorizado que a seguir se apresenta corresponde a uma lição intitulada “Vacinas, vacinação e vacinologia”. Esta lição, enquadrada nos conteúdos programáticos da unidade curricular (UC) “Imunologia Veterinária”, do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) foi planeada para ser apresentada a um público mais alargado e será uma aula aberta a lecionar no final do semestre.

O objetivo desta aula aberta é proporcionar aos estudantes do 2º ano do MIMV uma abordagem temática, que faz parte do conteúdo programático da UC, de uma forma mais aplicada, com uma maior ligação à realidade do Médico Veterinário. Prevê-se que nesta aula estejam Médicos Veterinários e outros profissionais de saúde que poderão enriquecer a discussão com casos concretos, beneficiando a transmissão de conhecimentos e a aquisição de competências pelos estudantes.

Por outro lado, a disponibilização desta lição como aula aberta irá contribuir para uma reciclagem científica de profissionais Médicos Veterinários e outros profissionais de saúde, além de fornecer informação que nos parece interessante a outras pessoas interessadas neste tema.

O conhecimento sobre vacinas, a importância da vacinação e a compreensão das variadas metodologias atualmente disponíveis para a produção de vacinas constituem um tema de vasto interesse para pessoas ligadas à saúde humana e saúde animal ou outras que pretendam saber mais sobre esta temática.

Durante a recente pandemia de COVID-19, foi notório como a falta de conhecimento sobre este assunto deu espaço a teorias da conspiração e à divulgação de narrativas baseadas na ignorância que prejudicaram a aplicação adequada dos programas de controlo da doença implementados.

A matéria versada nesta lição constitui um assunto de grande relevância pela sua atualidade. A vacinação é a base dos programas de saúde pública e de saúde animal em todo o mundo e é amplamente reconhecida como uma das intervenções de saúde mais eficazes já desenvolvidas. Esta prática não só protege os indivíduos que recebem a vacina, como também contribui para a proteção da comunidade através da chamada "imunidade de grupo" ou "imunidade coletiva" reduzindo a propagação de doenças infecciosas em populações onde uma percentagem significativa de indivíduos é imune.

Desde sempre a Medicina Veterinária se preocupou com a saúde pública, com o controlo de zoonoses centrado na proteção das populações humanas. Mais recentemente o conceito *One Health* (Uma só Saúde) foi criado com o intuito de salientar que a medicina humana e a medicina veterinária estão intimamente ligadas e que a forma mais adequada de abordar o controlo das doenças é através de medidas concertadas e pensando na saúde como uma só.

Esta lição intitulada “Vacinas, vacinação e vacinologia” é sobre um tema dentro do âmbito do ramo do conhecimento em Ciências Veterinárias, mas também no âmbito das Ciências Médicas

e da Saúde e de relevante interesse para outras pessoas. A informação e literacia em saúde são importantes para uma sociedade mais culta, mais cívica, mais confiante, mais saudável e, afinal, para o bem-estar dos indivíduos em geral. O conhecimento e a consciência das populações face a esta matéria parecem-nos fundamental para uma educação sanitária.

II - SUMÁRIO DA LIÇÃO

1 – Resposta imune, imunidade específica e memória imunitária

2 – História da vacinação

3 – Tipos de vacinas

- 3.1. Vacinas vivas**
- 3.2. Vacinas mortas**

4 – Vacinologia

- 4.1. Atenuação**
- 4.2. Inativação**
- 4.3. Vacinas de engenharia genética**
- 4.4. Péptidos sintéticos**
- 4.5. Vacinas conjugadas**
- 4.6. Vacinologia reversa *in silico***
- 4.7. Vacinas anti-idiotípico**
- 4.8. *T cell vaccines***

5 – Vacinação

- 5.1. Protocolos vacinais**
- 5.2. Controlo de doenças infetocontagiosas**
- 5.3. Complicações vacinais**

III - DESCRIÇÃO DA LIÇÃO

1. Resposta imune, imunidade específica e memória imunitária

As defesas do hospedeiro ou o sistema imunitário consistem numa rede complicada de reações bioquímicas e celulares que interagem entre si.

A entrada de um agente patogénico no organismo animal pode alterar a expressão de um grande número de moléculas e desenvolvem-se vários mecanismos que de forma concertada levam à destruição dos agentes invasores. As três grandes barreiras que protegem os animais dos microrganismos invasores são: (1) barreiras físicas, (2) imunidade inata e (3) imunidade adaptativa. Cada uma delas atua de forma mais eficiente do que a anterior.

As barreiras físicas são a primeira barreira à entrada de microrganismos, e outros agentes agressores, no organismo animal. Estas são constituídas pela pele e mucosas e são adjuvadas por fatores mecânicos, químicos e biológicos.

A imunidade inata consiste em vários mecanismos de ação rápida que respondem prontamente aos primeiros sinais de invasão microbiana para impedir a entrada e progressão dos agentes patogénicos no organismo. A ação destes mecanismos é igual para qualquer agente patogénico e a eficiência da resposta imune natural não melhora ao longo de repetidos contactos, ou seja, a resposta a uma segunda infecção é igual à resposta à primeira infecção.

A resposta adaptativa é mais lenta, mas muito mais eficiente do que a primeira. Através dos mecanismos da imunidade adaptativa, o organismo do animal reconhece moléculas estranhas e desenvolve mecanismos dirigidos especificamente para as eliminar ou neutralizar. Estas moléculas, chamadas抗énios, induzem mecanismos de defesa específicos que são dirigidos para si e não funcionam para outras moléculas ou抗énios.

As células responsáveis pela resposta adaptativa são os linfócitos: linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos ou imunoglobulinas (Ig), e linfócitos T que realizam a imunidade celular (linfócitos T citotóxicos – Tc ou T CD8) e regulam a resposta imune (linfócitos T helper – Th ou T CD4). Estas células têm duas particularidades que as tornam verdadeiramente especiais. Por um lado, têm moléculas de superfície, que são receptores de抗énio, que lhes permitem reconhecer e responder especificamente a um determinado抗énio e que lhes conferem o compromisso de responder àquele e só àquele抗énio; por outro lado, uma vez sensibilizadas pelo respetivo抗énio, desenvolvem células de memória que, quando encontram de novo o referido抗énio, têm a capacidade de responder de forma mais rápida e mais eficiente.

Portanto, a resposta imune adaptativa num primeiro contacto com o抗énio é uma resposta demorada, mas a chamada memória imunitária confere uma eficiência de resposta que melhora ao longo de repetidos contactos. Assim, a resposta secundária a um抗énio é mais rápida, mais eficiente e mais duradoura do que a resposta primária.

2. História da vacinação

No século XII os chineses repararam que pessoas que recuperavam da varíola eram resistentes a novos ataques da doença. Resolveram infetar deliberadamente recém-nascidos, através da aplicação de pústulas de pessoas com varíola em pequenas incisões feitas na pele. Este processo, chamado variolação, reduziu muito a mortalidade infantil (de 20% de mortalidade associada a casos clínicos de varíola para 1% das crianças submetidas a variolação).

O conhecimento sobre a variolação chega à Europa no início do século XVIII. Em 1754 foi instituída a inoculação (incisão na pele de um animal afetado onde se inseria um pano ensopado no corrimiento nasal do próprio animal) que foi utilizada, inicialmente, para o controlo da peste bovina e, depois, para várias doenças, como a varíola ovina e a peripneumonia bovina, com resultados variáveis.

Em 1798, Edward Jenner, um médico inglês, sabendo que as lesões da doença nos bovinos se assemelhavam às lesões da varíola, descobriu que as pústulas de animais com peste bovina podiam ser utilizadas para fazer a variolação, reduzindo os riscos a níveis insignificantes. Com este processo, chamado vacinação (do latim *vaccinae* que significa “proveniente da vaca”) foi possível erradicar a varíola do Mundo em 1970.

Só em 1879, Louis Pasteur descobre o princípio subjacente à imunização, tendo lançado a ciência da imunologia. Pasteur produziu várias vacinas com microrganismos vivos atenuados: uma vacina para carbúnculo hemático, cultivando *Bacillus anthracis* a altas temperaturas e uma vacina da raiva para o que utilizou medula espinal dessecada, obtida de cães afetados com raiva. Pouco tempo depois, Daniel Salmon e Theobald Smith demonstraram que é possível produzir vacinas eficientes com microrganismos mortos (mortas pelo calor). Passado mais algum tempo, von Behring e Kitasato mostraram que filtrados de culturas de *Clostridium tetani* podiam tornar os animais resistentes ao tétano, mesmo sem conter o microrganismo. Revelaram, portanto, que produtos bacterianos, neste caso a toxina tetânica, também podem induzir resposta imune.

Em 1900 muitas vacinas já tinham sido produzidas e a indução de imunidade para doenças infeciosas nos animais era um fenómeno reconhecido. Porém, só depois se tem vindo a perceber os processos moleculares e celulares da imunidade antimicrobiana.

3. Tipos de vacinas

Uma vacina é uma mistura que contém抗原s que, quando administrados a um indivíduo, vão sensibilizar os linfócitos promovendo a produção de uma população de células de memória. Estas são responsáveis pela chamada memória imunitária que permite ao organismo responder ao referido抗原 através de uma resposta do tipo secundário: mais rápida, mais eficiente e mais duradoura.

Basicamente as vacinas podem ser classificadas em dois grandes grupos em dois grandes grupos: as vacinas vivas e as vacinas mortas.

3.1. Vacinas vivas

As vacinas vivas são constituídas com microrganismos viáveis. Estas podem ser virulentas, se o microrganismo não sofrer nenhuma intervenção para reduzir o seu poder patogénico, podendo ser homólogas ou heterólogas; ou atenuadas, se os microrganismos forem alterados de forma a reduzir a sua virulência, mantendo a sua imunogenicidade.

Numa vacina viva virulenta homóloga, o agente vacinal é o agente etiológico da doença para a qual a vacina foi desenvolvida. Já uma vacina heteróloga é constituída com outro microrganismo que, pelas suas semelhanças com o agente etiológico da doença, irá estimular uma resposta imunitária que poderá dar proteção contra o agente da doença.

O agente vacinal de uma vacina atenuada é o agente etiológico da doença que foi alterado com o propósito de perder a sua capacidade de causar doença sem que perca a capacidade de estimular o sistema imunitário. Esta atenuação pode ser feita através da cultura do microrganismo em meios e condições adversas ou por engenharia genética.

Também existem vacinas vivas em que o agente vacinal é um microrganismo recombinante produzido por engenharia genética.

3.2. Vacinas mortas

As vacinas mortas ou inativadas, como o nome indica, são constituídas pelo agente etiológico da doença depois de inativado, de forma que antigenicamente se mantenha semelhante ao agente viável.

Podemos, ainda, considerar vacinas mortas as chamadas vacinas de subunidades, em que o antigénio vacinal é apenas uma parte do agente causal da doença. É o caso dos toxoides que são vacinas constituídas pela toxina, normalmente responsável pela doença, que é inativada, ou de antigénios sintéticos ou produzidos por engenharia genética, como as partículas semelhantes a vírus (*virus-like particles - VLPs*).

4. Vacinologia

A vacinologia é área de estudo que se dedica à investigação e desenvolvimento de vacinas, bem como à análise dos seus efeitos. Neste contexto, referimo-nos agora às diferentes metodologias de produção de vacinas.

4.1. Atenuação

A atenuação do agente microbiano causador da doença para produzir o agente vacinal pode ser feita através passagens do microrganismo em meios de cultura e condições adversas para o seu desenvolvimento. A adaptação a meios com condições adversas faz com que o microrganismo perca a adaptação ao hospedeiro habitual.

No caso das bactérias, são utilizados meios de cultura adversos. É o caso da produção da vacina da tuberculose humana, BCG (bacilo de Calmette-Guérin). Este agente vacinal é uma estirpe de *Mycobacterium bovis* tornada avirulenta por passagens em meio saturado em sais biliares, durante 13 anos. Outro exemplo é a estirpe vacinal de carbúnculo hemático que é tornada acapsulada através de cultura em agar com 50% de soro em atmosfera rica em CO₂.

A atenuação de vírus para a produção de vacinas pode ser feita através de passagens do vírus em espécies animais que não são o seu hospedeiro habitual, como por exemplo passagem em aves (avianização), em coelhos (leporização) ou em caprinos (caprinização). Em alternativa, estas passagens podem ser realizadas em culturas de células a que o vírus não está adaptado, como é o caso da vacina da esgana em que o vírus da esgana (parasita de células linfoides) é atenuado em cultura de células renais de cão.

A atenuação pode, ainda, ser feita por engenharia genética, através da deleção, do genoma do agente etiológico, do gene ou genes responsáveis pela informação para fatores de virulência.

4.2. Inativação

Para inativar o agente patogénico, o método utilizado não deve causar destruição das proteínas de superfície nem oxidação de lípidos. O agente microbiano morto, que será o agente vacinal, deverá ser antigenicamente semelhante ao agente etiológico da doença. Para isso utilizam-se produtos químicos como o formaldeído que causa ligações cruzadas nos ácidos nucleicos e nas proteínas, ou agentes alquilantes, como o óxido de etileno e a β-propiolactona, que produzem ligações cruzadas nos ácidos nucleicos e deixam as proteínas de superfície inalteradas.

4.3. Vacinas de engenharia genética

Há quatro categorias de vacinas de engenharia genética: I – Antigénios produzidos por engenharia genética, II – Organismos geneticamente atenuados, III – Microrganismos recombinantes vivos e IV – Vacinas de polinucleótidos.

Nas vacinas do tipo I - Antigénios produzidos por engenharia genética - o antigénio vacinal é produzido por um microrganismo recombinante. Um exemplo destas vacinas é uma vacina para infecções por *E. coli* enteropatogénica, em que o gene para a sub-unidade β da toxina (sabendo que a subunidade α é a parte tóxica e a subunidade β é a proteína de ligação à célula do hospedeiro) é transferido para uma estirpe não patogénica de *E. coli*. Esta bactéria é cultivada em laboratório, produz a subunidade β apenas, a qual é depois purificada e usada para a vacina.

As vacinas do tipo II - Organismos geneticamente atenuados - são constituídas por microrganismos deletados de determinado gene. Com esta tecnologia é possível produzir vacinas atenuadas de forma irreversível como a vacina da doença de Aujesky, em que é retirado o gene para a timidina-quinase (TK – necessária para o vírus herpes se replicar em células que não estão em divisão, como os neurónios, alvo natural destes vírus), de forma que o vírus infecta a célula, mas não tem capacidade para se replicar, portanto, é incapaz de causar a doença.

Também é possível produzir vacinas que permitem diferenciar animais infetados de animais vacinados (DIVA), em que o gene deletado na estirpe vacinal é o que codifica a proteína utilizada como antígeno do teste de diagnóstico.

Os antígenos vacinais das vacinas do tipo III - Microrganismos recombinantes vivos - são microrganismos produzidos usando um microrganismo não patogénico, como o vírus da vacina que é um vírus de DNA de cadeia dupla, onde são inseridos os genes do vírus causal da doença que são responsáveis por induzir, no hospedeiro, uma resposta protetora. Como exemplo, temos uma vacina da raiva em que glicoproteínas das espículas do vírus da raiva são inseridas no genoma do vírus da vacina. Este vírus recombinante vai induzir a produção de anticorpos para as proteínas das espículas do vírus da raiva, impedindo a ligação do vírus às células do hospedeiro.

Por último, as vacinas de engenharia genética do tipo IV - Vacinas de polinucleótidos - são fragmentos de DNA ou RNA purificado. No caso das vacinas de DNA, este contém o gene para o antígeno desejado ligado a um plasmídeo, que serve de vetor, o qual é administrado ao animal. Este DNA vai ser integrado no DNA da célula do hospedeiro que irá produzir, ela própria, as proteínas que constituem o antígeno que vai estimular o sistema imunitário. Nas vacinas de RNA, é o próprio RNA mensageiro que é inoculado e inserido nas células do hospedeiro, as quais irão traduzir as respectivas proteínas. Ambas as vacinas de DNA e RNA são capazes de estimular amplamente o sistema imunológico, tanto a imunidade humoral como a celular.

4.4. Péptidos sintéticos

Para a produção da vacina são produzidos em laboratório péptidos reconhecidos como epitópos que induzem resposta protetora e ligados a uma proteína transportadora. Poderá ser possível numa mesma vacina introduzir epitópos de vários microrganismos.

4.5. Vacinas conjugadas

Esta tecnologia de vacinas permitiu produzir vacinas que induzem proteção contra antígenos timo independentes. Muitas bactérias patogénicas têm cápsulas polissacarídicas que são importantes fatores de virulência e relevantes alvos para anticorpos protetores, mas estas moléculas grandes com epitópos repetidos não são processadas por células apresentadoras de antígeno, e, portanto, não estimulam os linfócitos T. Porém, interagem com linfócitos B e induzem a produção de anticorpos, sem a colaboração de linfócitos T. Estes antígenos T-independentes não induzem memória imunitária nem maturação da afinidade. A conjugação química do antígeno polissacarídico com uma proteína transportadora, para produção do antígeno vacinal, vai permitir criar uma vacina que induz uma resposta imunitária adequada, geradora de memória e com a desejada maturação da afinidade. Podem ser utilizadas várias proteínas transportadoras, como toxoides ou proteínas exteriores de membrana (OMP).

4.6. Vacinologia reversa *in silico*

Nos dias de hoje, com toda a informação disponível em bases de dados sobre os genomas dos agentes patogénicos e a estrutura das células dos animais, é possível desenhar novos imunogénios para induzir uma resposta imune específica visando os epitopos de proteção mais desejáveis, através de uma abordagem computacional. É possível fazer a predição, com modelos de computador, de epitopos que se ligam a moléculas MHC (nas células apresentadoras de抗ígeno aos linfócitos T) e que são reconhecidos por Linfócitos T CD4+ e CD8+.

Existindo a sequenciação de todo o DNA do microrganismo, podem ser identificadas todas as proteínas e pode fazer-se a predição, *in silico*, dos genes que codificam para proteínas expostas à superfície ou segregadas. Estas proteínas são clonadas, geralmente, em *E. coli* e, as que forem expressas, são purificadas e inoculadas em rato. O soro assim obtido é usado para confirmar se as ditas proteínas são expressas à superfície e para averiguar se induzem anticorpos capazes de provocar a morte da bactéria, *in vitro*, na presença de complemento.

Esta tecnologia *in silico* permite, também, fazer o que os autores chamaram vacinação pró-ativa. Com o objetivo de imunizar contra uma grande variedade de vírus, são produzidos quartetos de domínios de ligação aos receptores de抗ígeno nos linfócitos B, de vírus conhecidos, e acoplados a uma partícula ramificada (nanogaiola) projetada computacionalmente. Estas vacinas induzem um alto nível de anticorpos neutralizantes contra vários vírus diferentes, inclusive contra vírus não representados na vacina.

Atualmente estamos já a entrar na era da “vacinologia reversa 2.0”. Partindo de indivíduos vacinados ou infetados, são identificados os anticorpos protetores e sequenciados os respetivos linfócitos B. Com o conhecimento que existe da caracterização estrutural de抗ígenos e epitopos dos agentes patogénicos, é possível desenhar, através de abordagens computacionais, novos imunogénios para induzir especificamente uma resposta imune focada, visando os epitopos protetores mais desejáveis.

4.7. Vacinas anti-idiotípico

Para estas vacinas, são produzidos anticorpos que são o anti-idiotípico dos anticorpos que se pretendem como anticorpos protetores. Isto é, aqueles anticorpos têm uma estrutura da fração hipervariável que é complementar da estrutura dos anticorpos pretendidos. Os anticorpos anti-idiotípico, ao serem administrados ao indivíduo, vão simular o抗ígeno e estimular a produção dos desejados anticorpos protetores.

4.8. *T cell vaccines*

Estas vacinas vão estimular os linfócitos T citotóxicos (Tc) de memória. Para determinar quais os péptidos virais a utilizar nas vacinas, utilizam-se culturas de macrófagos que são infetados com o vírus causador da doença, para identificar os péptidos virais que são apresentados aos Linfócitos Tc. Estes péptidos virais são depois administrados ao indivíduo a vacinar, ligados a

nanopartículas de ouro num dispositivo de microagulhas fixado num penso que é aplicado na pele.

5 – Vacinação

Os dois fatores determinantes para a utilização de uma vacina são a segurança e a eficácia da vacina para determinado propósito. Apesar de as vacinas modernas serem de forma geral seguras, podem existir riscos associados à vacinação. A decisão de vacinar deve ser sempre baseada na avaliação da relação risco/ benefício. No caso da Medicina Veterinária, são também ponderados o custo da doença e o custo da vacinação, pode ser economicamente mais vantajoso tratar animais doentes do que vacinar todo o efetivo animal. Devem, também, ser sempre considerados os fatores de risco que é possível controlar para reduzir a prevalência de doença.

As vacinas podem ser classificadas em vacinas essenciais e vacinas opcionais. As primeiras são vacinas para doenças graves, de prevalência elevada em que um indivíduo não vacinado corre um risco significativo de doença ou de morte. As vacinas opcionais são para doenças em que o risco da não vacinação não é elevado.

5.1. Protocolos vacinais

A maioria das vacinas requer uma administração inicial ou primovacinação, seguida de revacinação periódica, em intervalos variáveis que garantam uma proteção adequada. A vacinação de recém-nascidos geralmente não é eficiente devido à presença de anticorpos maternos. Uma prática muito utilizada em Medicina Veterinária é a vacinação das mães de forma a obter o pico de anticorpos no momento da formação do colostro. Nas espécies pecuárias não há qualquer passagem de imunoglobulinas através da placenta e nos carnívoros, apenas 5% a 10% de IgG passam do sangue da mãe para o feto.

Depois de nascer, a imunização ativa do animal só é efetiva quando não há interferência dos anticorpos maternos. Como é impossível saber o tempo exato para uma imunização conveniente, a primovacinação geralmente requer a administração de múltiplas doses, para conseguir uma resposta primária tão cedo quanto possível. O esquema de revacinação depende do tipo de vacina, do teor de抗原s e da via de inoculação. Geralmente as vacinas vivas conferem uma imunidade mais duradoura, mas atualmente muitas vacinas modernas mortas protegem por vários anos.

Outro aspecto a considerar nos protocolos vacinais é a epidemiologia da doença. Algumas doenças são sazonais e a vacinação deve ser feita antes da época prevista para os surtos de doença.

5.2. Controlo de Doenças infetocontagiosas

A vacinação é a chave do controlo das doenças infetocontagiosas. A sua capacidade para prevenir a disseminação ou eliminar a doença depende, entre outros fatores, da estratégia de vacinação.

A vacinação preventiva é a administração da vacina profilaticamente antes de haver um surto de doença. É o caso da vacinação de cães contra a raiva em Portugal. Por outro lado, a vacinação responsável é a estratégia de vacinar após o surto de doença, com o objetivo de travar a disseminação da doença. Esta pode ser vacinação em anel, em que os animais vacinados formam uma barreira à volta da área infetada; ou vacinação preditiva em que a estratégia é vacinar os animais em efetivos que provavelmente contribuirão para a disseminação da doença.

O sucesso da vacinação em massa depende da eficácia da vacina e da proporção da população vacinada. A percentagem da população que precisa de estar imune para se atingir a imunidade de grupo depende da doença, com valores da ordem de 80%-95%. De qualquer forma, nunca é possível obter 100% de indivíduos imunizados, visto que a resposta imune, como processo biológico que é, difere de indivíduo para indivíduo, sendo influenciada por fatores ambientais e genéticos e condição do animal. A variabilidade da resposta imune numa população vacinada segue uma distribuição normal. Isto é, a maioria dos animais responde ao antígeno de forma adequada, enquanto poucos farão uma resposta excelente e também um pequeno número responderá de forma insuficiente.

5.3. Complicações vacinais

Podem surgir complicações vacinais por deficiente preparação das vacinas, defeituosa administração ou por causas dependentes do animal, como parasitismo, malnutrição, doença em período de incubação. As complicações vacinais podem ser por falha de imunidade, quando não se estabelece resposta protetora, ou acidentes vacinais, que são reações adversas após a vacinação.

A falha de imunidade pode ocorrer por administração incorreta da vacina, como erros na via de inoculação, utilização de álcool em excesso, administração a um animal passivamente imunizado ou, ainda, por má conservação da vacina ou administração de antimicrobianos conjuntamente com uma vacina viva. Mesmo em situações em que a administração é correta, pode haver falha de imunidade por problemas da vacina, como antígeno não adequado ou insuficiente, ou falha na resposta do animal, por estar imunodeprimido (parasitado, malnutrido), ser muito jovem ou ter sido submetido a prévia imunização passiva.

Uma grande variedade de acidentes vacinais pode ocorrer. Porém, é conveniente salientar que acontecem muito raramente, em cerca de 1:1000 000 indivíduos. Para além da reação inflamatória causada pela toxicidade normal da vacina, são por vezes reportadas reações de hipersensibilidade (tipo I - alergia, anafilaxia, tipo III - vasculite, púrpura, alopecia por dermatite isquémica ou tipo IV - granulomas), doenças auto-imunes, reações neurológicas, osteodistrofia e fibrossarcoma.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacinação continua a ser a única forma segura, fiável e eficiente para proteger humanos e animais contra doenças infecciosas de difícil controlo através de planos profiláticos baseados em medidas sanitárias. Graças à inteligência e perspicácia de dois grandes cientistas, Edward Jenner e Louis Pasteur, e ao trabalho de muitos outros a partir daí, podemos contar com esta arma preciosa contra as doenças infecciosas - as vacinas. O avanço do conhecimento e o domínio de tecnologia avançada para a produção de vacinas têm evoluído muito, permitindo produzir vacinas cada vez mais seguras em curtos períodos.

O objetivo desta aula, no programa da UC Imunologia Veterinária, é tratar este assunto de forma aplicada à realidade e proporcionar aos estudantes do 2º ano do MIMV uma visão mais enriquecida sobre os conteúdos anteriormente lecionados.

Para o público exterior, esta lição pode fornecer informação atualizada sobre um assunto que tem sido alvo de muita investigação e que tem evoluído imensamente. O processo contínuo de aprendizagem é um requisito para os bons profissionais e há consciênciadesse facto por parte dos profissionais de saúde. Outras pessoas interessadas podem também valorizar este conhecimento e aproveitar para melhor entenderem o processo da vacinação e se tornarem impenetráveis à desinformação abundante sobre este tema, em variados meios de informação e disseminação.

7 – BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Hills, R. A., Tan, T. K., Cohen, A. A., Keeffe, J. R., Keeble, A. H., Gnanapragasam, P. N. P., Storm, K. N., Rorick, A. V., West, A. P., Jr., Hill, M. L., Liu, S., Gilbert-Jaramillo, J., Afzal, M., Napier, A., Admans, G., James, W. S., Bjorkman, P. J., Townsend, A. R., & Howarth, M. R. (2024). Proactive vaccination using multiviral Quartet Nanocages to elicit broad anti-coronavirus responses. *Nat Nanotechnol.* <https://doi.org/10.1038/s41565-024-01655-9>
- Kohler, H., Pashov, A., & Kieber-Emmons, T. (2019). The Promise of Anti-idiotype Revisited. *Front Immunol*, 10, 808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00808>
- M. J. Day, Horzinek, M. C., Schultz, R. D., & Squires, R. A. (2016). GUIDELINES FOR THE VACCINATION OF DOGS AND CATS *Journal of Small Animal Practice*, 57.
- Nooraei, S., Bahrulolum, H., Hoseini, Z. S., Katalani, C., Hajizade, A., Easton, A. J., & Ahmadian, G. (2021). Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnology*, 19(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00806-7>
- Organization, W. H. (1999). Guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines. In *WHO Technical Report Series* (Vol. 889).
- Rappuoli, R. (2001). Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine*, 19, 2688–2691.
- Rappuoli, R., Bottomley, M. J., D'Oro, U., Finco, O., & De Gregorio, E. (2016). Reverse vaccinology 2.0: Human immunology instructs vaccine antigen design. *J Exp Med*, 213(4), 469-481. <https://doi.org/10.1084/jem.20151960>
- Sette, A., & Rappuoli, R. (2010). Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics. *Immunity*, 33(4), 530-541. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.09.017>
- Squires, R. A., Crawford, C., Marcondes, M., & Whitley, N. (2024). 2024 guidelines for the vaccination of dogs and cats - compiled by the Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). *Journal of Small Animal Practice*, 65(5), 277-316. <https://doi.org/10.1111/jsap.13718>
- Thanawastien, A., Cartee, R. T., Griffin, T. J. t., Killeen, K. P., & Mekalanos, J. J. (2015). Conjugate-like immunogens produced as protein capsular matrix vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(10), E1143-1151. <https://doi.org/10.1073/pnas.1425005112>
- Tizard, I. (2018). *Veterinary Immunology* (Elsevier, Ed. 10th ed.).