

Como os anticorpos maternos interferem com a imunização?



Os protocolos vacinais dos cães e gatos filhotes geralmente envolvem uma série de doses para atingir a imunização. Por que isso é necessário? Por que não apenas uma aplicação de vacina? Duas razões contribuem para a adoção de um protocolo com doses sequenciais. A primeira é que o sistema imunológico de filhotes é **imaturo** para responder a uma vacinação única contra as principais enfermidades infecciosas, sendo requeridas doses administradas a intervalos regulares para se atingir o grau de imunidade protetora. A segunda é que os **anticorpos maternos** presentes em filhotes que receberam o colostro podem interferir com a vacinação em geral até os 4 meses de vida.

Os anticorpos maternos possuem efeito protetor (imunidade passiva), porém sofrem declínio após o parto e, em certo ponto, atingem níveis considerados não protetores. Existe um período da vida do filhote em que os níveis de anticorpos maternos estão abaixo do nível protetor, mas acima de um nível de interferência com a vacinação. Esse é o chamado período de **janela de suscetibilidade imunológica**, que se situa aproximadamente entre 8 e 12 semanas de idade, na dependência dos níveis dos anticorpos maternos para cada doença e suas meias-vidas.

Há 3 mecanismos distintos pelos quais os anticorpos maternos podem interferir com a imunização: inibição da replicação de agentes vivos, neutralização ou mascaramento de antígenos vacinais e retroalimentação negativa sobre a produção de anticorpos.^{1,2} No processo de **inibição da replicação de agentes vivos**, os anticorpos maternos ligam-se aos antígenos virais, ocorrendo um fenômeno chamado opsonização, pelo qual os vírus ficam “marcados” pelo sistema imune para destruição. Esta destruição pode ocorrer por fagocitose (macrófagos, neutrófilos ou células *natural killer*) ou por ativação do sistema complemento. Desta forma, os vírus não são capazes de infectar uma célula-alvo, etapa indispensável para o desenvolvimento de imunidade por vacinas vivas modificadas. Outro processo importante é a **neutralização** ou **mascaramento de antígenos** solúveis, no qual os antígenos são “impedidos” de serem apresentados ao sistema imunológico. Por fim, na **retroalimentação negativa**, quantidades excessivas de anticorpos maternos podem sinalizar aos linfóci-

tos B que existe nível suficiente de anticorpos do tipo IgG na circulação. De forma resumida, os antígenos vacinais unem-se aos anticorpos maternos, formando-se complexos antígeno-anticorpo. Esses complexos podem ligar-se aos receptores de linfócitos B presentes na membrana, advindo um sinal inibitório para o núcleo celular com o objetivo de impedir a produção de mais anticorpos.³ Geralmente, anticorpos maternos contra uma determinada doença interferem com a produção de mais anticorpos apenas contra aquela doença (efeito antígeno específico). No entanto, é possível que anticorpos contra certa doença atrapalhem a produção de anticorpos contra outra enfermidade (efeito antígeno inespecífico). As **Figuras 1 a 3** mostram os mecanismos pelos quais os anticorpos maternos podem interferir com a imunização.



Figura 1 – Inibição da replicação de agentes vivos. Em **A**, nota-se o vírus com seus antígenos, representados em vermelho. Anticorpos maternos (em azul claro) podem ligar-se aos antígenos, causando opsonização (**B**). Por fim, o vírus é destruído (**C**), sendo impedido de replicar-se.

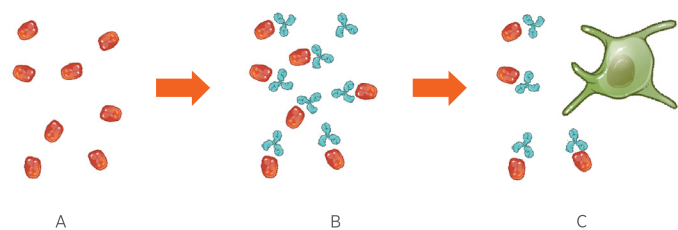


Figura 2 – Neutralização ou mascaramento de antígenos. Em **A**, observam-se os antígenos solúveis. Em **B**, anticorpos maternos ligam-se aos antígenos, neutralizando-os. Com isso, esses antígenos não podem ser apresentados às células do sistema imune, como a dendrítica mostrada em **C**.

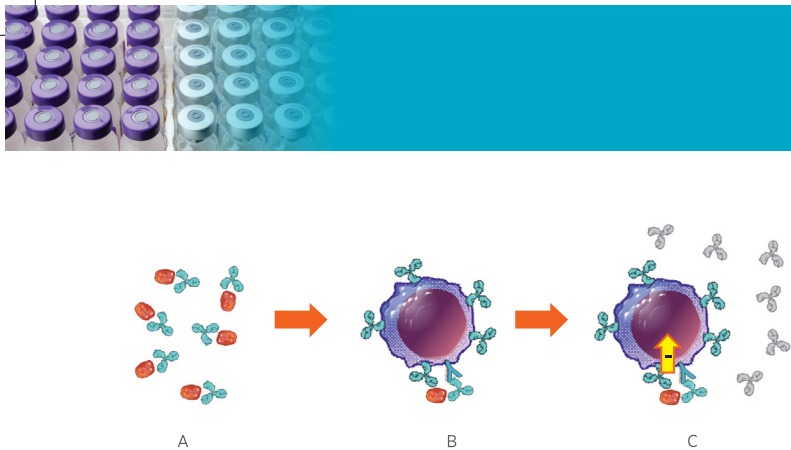


Figura 3 – Retroalimentação negativa sobre a produção de IgG. Complexos antígenos vacinais-anticorpos maternos são formados (A). A seguir, tais complexos ligam-se aos receptores de linfócitos B, como ilustrado em B. Por fim, essa ligação gera uma sinalização ao núcleo para impedir a produção de mais anticorpos (C).

Todas as vacinas são passíveis de interferência pelos anticorpos maternos. A **Tabela 1** mostra os tipos de vacinas potencialmente afetadas pelos diferentes mecanismos de interferência e as respostas imunes comprometidas.

Tabela 1 - Interferência dos anticorpos maternos conforme o tipo de vacina*

Mecanismo	Tipo de vacina e respostas imunes comprometidas		
	Vacina viva modificada	Vacina morta	Vacina recombinante
Inibição da replicação de agentes vivos	Sim (respostas celular e humoral)	Não	Não
Neutralização ou mascaramento de antígenos	Sim (resposta celular e humoral)	Sim (respostas celular e humoral)	Sim (respostas celular e humoral)
Retroalimentação negativa sobre a produção de IgG	Sim (resposta humoral)	Sim (resposta humoral)	Sim (resposta humoral)

*Adaptado de Roth e Brown (ref. 2).

Para contornar os efeitos negativos dos anticorpos maternos sobre a imunização, algumas estratégias podem ser úteis. Uma delas é a utilização de vacinas com **alta massa antigênica e baixa passagem de atenuação**. Grandes quantidades de antígenos vacinais permitem “neutralizar” os anticorpos maternos em excesso, resultando em sobra de antígenos livres para imunização. Esse é o caso da tecnologia HTLP (*high titer low passage*) para a cepa de parvovírus canino presente em **Vanguard® Plus e Vanguard® HTLP 5/CV-L**. Outra maneira envolve a admi-

nistração de **vacinas por vias alternativas**, como a intranasal. Como exemplo, têm-se as vacinas vivas atenuadas contra *Bordetella bronchiseptica*, adenovírus canino tipo 2 e parainfluenzavírus em cães. Como os anticorpos maternos geralmente constituem-se de IgG presente no sangue e tais vacinas desencadeiam uma proteção predominantemente local na mucosa respiratória, o efeito dos anticorpos sistêmicos é minimizado. A última forma seria a utilização de **vacinas recombinantes**, nas quais um vetor vivo contendo sequências de DNA é capaz de infectar uma célula (sem se replicar nela) e induzir a uma resposta celular e humoral. Tais vacinas não são afetadas pelo mecanismo de inibição de replicação viral, porém podem sofrer efeito negativo dos demais descritos.

Por fim, cabe enfatizar que nenhuma das vacinas pode imunizar todos os filhotes com altos níveis de anticorpos maternos, mesmo com todas as estratégias disponíveis; pode ser possível imunizar mais cedo (dias ou semanas), mas não imunizar todos os filhotes em qualquer idade.¹ Por essa razão, e até pelo fato de os níveis de anticorpos maternos raramente serem conhecidos em cada um dos pacientes, a atenção rigorosa ao início e fim do protocolo vacinal deve ser levada em conta para que taxas elevadas de imunização sejam obtidas.

Pontos-chave:

- Os anticorpos maternos podem interferir com a imunização por 3 mecanismos distintos: inibição da replicação de agentes vivos, neutralização ou mascaramento de antígenos vacinais e retroalimentação negativa sobre a produção de anticorpos do tipo IgG
- A utilização de vacinas com alta massa antigênica e baixa atenuação, a administração por vias alternativas (como a intranasal) e o emprego de vacinas recombinantes podem contribuir para reduzir, mas não eliminar, o efeito negativo dos anticorpos maternos
- Todas as vacinas são passíveis de interferência pelos anticorpos maternos, por um ou mais mecanismos de interferência

Vanguard® com você

As vacinas da linha **Vanguard®** empregam a tecnologia HTLP para o parvovírus canino, o que contribui para reduzir o efeito dos anticorpos maternos sobre a imunização.

Referências: 1 - Welborn LV, DeVries JG, Ford R, Franklin RT, Hurley KF, McClure KD, Paul MA, Schultz RD. 2011 AAHA Canine Vaccination Guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(5):1-42, 2011. 2 - Roth JA, Brown GB, Flaming K. *Veterinary Immunology and Principles of Vaccination online course*. Iowa State University, v. 2.2. 3 - Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia, Elsevier, 7ª ed., 2012.

SAC ZOETIS: 0800 011 1919

Vanguard® HTLP 5/CV-L

VANGUARD® Plus