

# Imunologia Geral

## 1. Antígenos Induzindo Imunidade

### 1.1 Antígenos e determinantes antigênicos

A imunidade contra as doenças infecciosas se desenvolve em resposta a antígenos. Os antígenos são definidos como moléculas que são reconhecidas pelo sistema imunológico e induzem uma resposta imunológica. O antígeno estimula a produção de anticorpos e/ou resposta imunológica celular que reagirá especificamente com o antígeno. A reação entre o antígeno e o anticorpo é similar àquela que ocorre entre a chave e a fechadura. É específica e os anticorpos produzidos contra um antígeno não reagem, ou reagem fracamente, com outros antígenos.

O antígeno pode ser uma substância solúvel produzida por um microrganismo (por exemplo, toxina ou sua forma desintoxicada, toxóide (Figura 1), ou uma substância presente em uma bactéria, vírus, outra célula de superfície, ou na parede celular. A maioria dos antígenos são proteínas, porém algumas são polissacarídeos de cápsulas bacterianas, ou glicolípídeo.

A parte do antígeno à qual o anticorpo se liga é denominada de determinante antigênico, local antigênico, ou epitopo. Os antígenos normalmente contêm muitos determinantes que podem ser diferentes entre si ou podem ser estruturas moleculares repetidas.

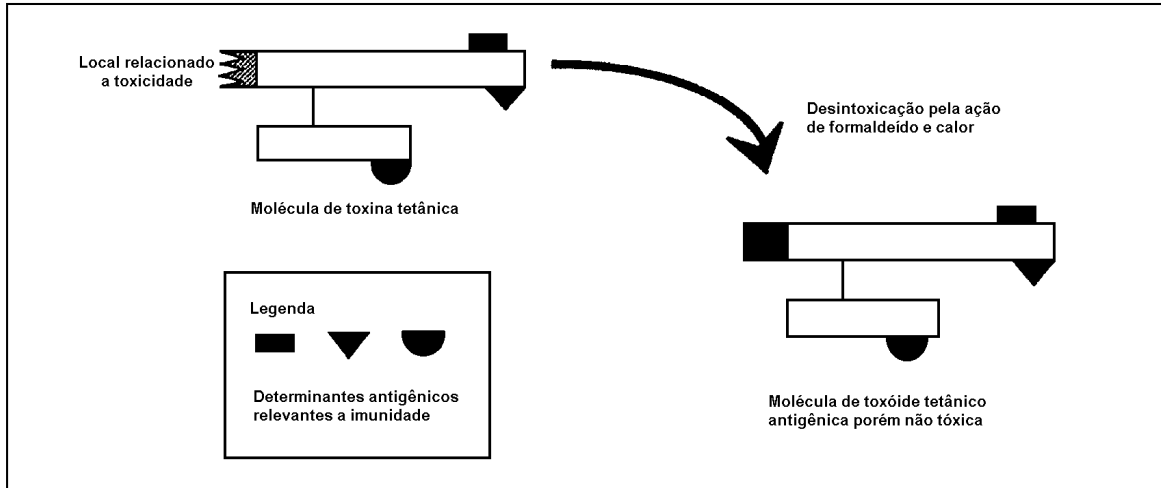
Um determinado microrganismo contém muitos antígenos diferentes. O protozoário, fungo e bactéria contém centenas de milhares de antígenos. Os vírus contêm de poucos antígenos (o vírus polyoma contém 3 antígenos), a mais de 100 antígenos (hipersvírus e poxvírus). A resposta imunológica se desenvolve para muitos desses antígenos durante a infecção. A resistência a infecção, entretanto, depende principalmente da resposta imunológica a um menor número de antígenos de superfície do microrganismo. Os antígenos de superfície relevantes encontra-se isolados e caracterizados para algumas viroses. Muito pouco se conhece sobre os antígenos que induzem resistência a bactéria, fungo e protozoário. Está claro, entretanto, que as vacinas de bactérias mortas disponíveis induzem um grande número de respostas imunológicas irrelevantes (Mims 1982). A vacina de célula inteira contra pertussis, por exemplo, contém vários componentes, como polissacarídeo, toxina lábil ao calor e citotoxina traqueal que embora sejam ativas antigenicamente, não são importantes na indução da imunidade ao pertussis.

### 1.2 Antígenos T-dependentes e T-independentes

Existem dois grupos de antígenos: T-dependentes e T-independentes. Os antígenos que requerem a intervenção de linfócitos T (ver seção 3.2) para desencadear a produção de anticorpos pelo linfócito B são denominados antígenos T-dependentes. A maioria dos antígenos do tipo proteína está enquadrada nessa categoria. Os antígenos T-independentes

são capazes de estimular os linfócitos B para produzirem anticorpos sem o auxílio dos linfócitos T. Os antígenos T-independentes são normalmente grandes compostos com múltiplas sub unidades repetidas como aqueles da cápsula polissacarídica bactéria da *Neisseria meningitidis*; *Haemophilus influenzae* tipo b, ou *estreptococos* do grupo B.

**Figura 1. Desintoxicação de toxina tetânica em toxóide tetânico inofensivo com perda das propriedades antigênicas**



Os antígenos T-independentes são imunógenos fracos nas pessoas com menos de dois anos de idade. A imunogenicidade dos antígenos T-independentes é aumentada quando eles são transformados em antígenos T-dependentes através de sua junção a uma proteína carreadora. Este fenômeno é utilizada na preparação de vacinas conjugadas, como a vacina contra H. influenzae tipo b, na qual o polissacarídeo relevante (T-independente) é unido ao toxóide diftérico, toxóide tetânico, ou outra proteína carreadora (T-dependente).

## 2. Vacinas Usadas no PAI

### 2.1 Natureza das vacinas do PAI

As vacinas do PAI contêm preparações de tipos muito diferentes (Tabela 1).

Os toxóides diftérico e tetânico são proteínas toxinas que perderam suas toxicidades através de um processo de desintoxicação com formaldeído (Figura 1). Os toxóides fluidos são imunógenos relativamente fracos e, na prática, são usados na forma adsorvida, com a adição de adjuvantes (substâncias que aumentam consideravelmente o poder imunogênico dos antígenos). Para os toxóides diftérico e tetânico o adjuvante comumente usado é um sal de alumínio.

As vacinas contra pertussis disponíveis contêm a bactéria *Bordetella pertussis* inteira morta e normalmente são usadas como componentes da vacina contra difteria-tétano-coqueluche (DTP). O componente pertussis da vacina DTP também tem um efeito adjuvante para os toxóides diftérico e tetânico.

A vacina inativada contra hepatite B (HB) contém antígeno de superfície HB (HBsAg) derivado do plasma de portadores HBsAg ou obtido através de tecnologia de DNA recombinante.

Todas as vacinas mortas contêm um preservativo, o qual é normalmente o mertiolate, um composto que contém mercúrio, em uma concentração menor que 0.1 mg por ml.

Outras são vacinas vivas, vacinas atenuadas. A vacina de Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) contém a bactéria BCG viva, uma forma atenuada do microorganismo *Mycobacterium bovis*. A vacina BCG não contém preservativos e após sua reconstituição pode ser facilmente contaminada. Devido a isto, deve ser usada rapidamente, durante uma sessão de imunização.

A vacina contra sarampo contém vírus vivo do sarampo de inúmeras cepas atenuadas (Schwarz, Edmonston-Zagreb, Moraten, L-16, CAM-70, AIK-C). Estas cepas foram atenuadas através de diferentes maneiras, porém todas elas induzem anticorpos anti-sarampo similarmente. A vacina contra o sarampo normalmente contém uma pequena quantidade de antibiótico (neomicina, polimixina, ou kanamicina, porém nunca a penicilina) como preservativo.

A vacina oral trivalente contra pólio (OPV) representa uma mistura de três tipos distintos de poliovírus atenuados (tipos, 1, 2 e 3). Uma proporção adequada entre os três diferentes tipos de poliovírus é essencial para assegurar a indução de anticorpos contra todos os três tipos. A OPV é estabilizada com cloreto de magnésio ou sacarose.

A vacina contra febre amarela contém vírus vivo atenuado produzido em embrião de galinha a partir da cepa 17 D do vírus da febre amarela.

Existem diferenças importantes entre as vacinas vivas e mortas. A quantidade de antígenos em uma vacina morta é um parâmetro importante para sua eficácia. As vacinas mortas devem ser administradas em doses repetidas para induzir uma resposta imunológica adequada. O microorganismo nas vacinas vivas, por outro lado, multiplicam-se no hospedeiro após vacinação. A massa antigênica na vacina viva é pequena, porém é aumentada milhares de vezes seguinte ao crescimento do organismo no corpo, se existirem condições favoráveis para esse crescimento.

Outras vacinas são usadas em alguns países. Elas incluem a vacina polissacarídica contra meningococo e a vacina contra encefalite japonesa.

## **2.2 Estabilidade das vacinas do PAI**

Em muitas situações, as vacinas não são armazenadas e transportadas de forma adequada, e resulta em discussões frequentes sobre o que fazer com estoques de vacinas que foram expostos a temperaturas elevadas por vários períodos. Infelizmente, não existe método direto e de baixo preço que possa ser usado no campo para avaliar se a vacina que foi exposta a temperaturas ambiente retém pelo menos a potência mínima exigida. Isto pode ser determinado apenas em ensaios laboratoriais de alto custo, os resultados frequentemente demoram vários meses. Esses testes são apenas justificados quando um alto número de doses (10.000 ou mais) foi exposto a temperaturas elevadas. As instruções específicas sobre quando solicitar testes de potência para vacinas expostas ao calor e como enviar as vacinas para esses testes estão contidas no módulo de treinamento do PAI intitulado “Administração da Rede de Frio” (Documento WHO/EPI/MLM/91.4).

**Tabela 1. Dados básicos sobre as vacinas do PAI listada pela ordem de estabilidade ao calor**

Vacina contra	Natureza da vacina	Potência por dose	Quantidade por dose	Forma	Adjuvante	Conservante	Modo de administração	Estabilidade ao calor
Difteria	Toxóide (toxina desintoxicada)	No mínimo 20 30 IU*	10 20 Lf**	Fluido	Al(OH) <sub>3</sub> ou AIPO <sub>4</sub>	Normalmente mertiolate	Injeção intramuscular***	Alta
Tétano	Toxóide (toxina desintoxicada)	No mínimo 40IU em TT e 60 IU em DTP	5 a 10 Lf	Fluido	Al(OH) <sub>3</sub> ou AIPO <sub>4</sub>	Normalmente mertiolate	Injeção intramuscular***	Alta
Hepatite B	Antígeno de superfície HB (HBsAg)	2.5 a 20 mcg de HBsAg		Fluido	Al(OH) <sub>3</sub>	Normalmente mertiolate	Injeção intramuscular***	Alta
Pertussis	Bactéria pertussis inteira morta	No mínimo 4 IU	10-20 x 10 <sup>9</sup> de bactéria	Fluido	Al(OH) <sub>3</sub> ou AIPO <sub>4</sub>	Normalmente mertiolate	Injeção intramuscular***	Média
Sarampo	Vírus vivo atenuado	No mínimo 1000TCID <sub>50</sub> ou PFU****		Seca-congelada	Nenhum	Pequena quantidade de antibióticos	Injeção subcutânea	Alta na forma , baixa na forma reconstituída
Febre amarela	Vírus vivo atenuado	No mínimo 1000 LD <sub>50</sub> em rato ou o equivalente em PFU		Seca congelada	Nenhum	Substâncias estabilizantes	Injeção subcutânea	Alta na forma seca, baixa na forma reconstituída
Tuberculose	Bactéria BCG viva atenuada	50.000 a um milhão de partículas vivas		Seca congelada	Nenhum	Nenhum	Injeção intradérmica	Média na forma seca, baixa na forma reconstituída
Poliomielite	Vírus vivos atenuados dos três tipos	Tipo 1: mínimo de 1 milhão Tipo 2: mínimo de 100.000 Tipo 3: mínimo de 600.00 TCID <sub>50</sub>		Fluido	Nenhum	Estabilizante: cloreto de magnésio ou sacarose	Oral	Baixa

\*IU = Unidades internacionais de potência determinada em teste animal.  
 \*\*Lf = Valor de floculação, a quantidade de toxóide que quando misturada a uma unidade internacional de antitoxina produz uma mistura de floculação ideal.  
 \*\*\* Em alguns países, são usadas injeções subcutâneas profundas.  
 \*\*\*\*TCID<sub>50</sub> = Cultura de tecido 50% infectante; a quantidade de uma suspensão de vírus que infectará 50% de culturas celulares.  
 PFU = Unidades em forma de placas; a quantidade menor de uma suspensão de vírus que produzirá uma placa em cultura celular em reprodução única.

Já existem indicadores (monitores) térmicos individuais de frascos. Esses indicadores, colocados em frascos individuais de vacinas, mudam de cor quando expostos a uma determinada temperatura por um dado período de tempo. A mudança de cor irá mostrar aos trabalhadores da saúde que um determinado frasco ou ampola foi exposto a temperatura elevada potencialmente danosa.

As informações sobre a estabilidade da vacina e especialmente sobre o percentual de perda de potência sob uma dada temperatura, pode ser de utilidade na decisão se a vacina deve ser usada, enviada para teste, ou destruída.

Os dados sobre a estabilidade das vacinas foram revistos recentemente (Galazka, 1989). A Tabela 2 mostra, de forma resumida, os dados de estabilidade para as vacinas do PAI em várias temperaturas de armazenamento. A estabilidade das vacinas do PAI varia consideravelmente. Baseado na resposta ao armazenamento a 37°C elas podem variar de vacinas com estabilidade relativamente alta (toxóide diftérico e tetânico e vacina contra hepatite B), àquelas com estabilidade relativamente baixa (OPV, vacina BCG reconstituída, vacina contra o sarampo reconstituída e vacina contra febre amarela reconstituída). Trabalhos estão em andamento para melhorar a estabilidade da OPV. As vacinas apresentadas na forma seca-congelada têm estabilidade alta ou moderada, porém após a reconstituição essas vacinas não são estáveis. Algumas vacinas, como o toxóide tetânico ou vacina contra hepatite B, podem resistir por períodos longos de exposição sem perda significativa da potência. Essa característica poderá ser importante no futuro para o uso dessas vacinas em sistemas extra-muros para imunizar crianças ou mulheres em áreas onde a rede de frio não possa ser mantida. Estão em planejamento estudos para examinar o possível uso da vacina contra hepatite B e toxóide tetânico sem refrigeração em situações especiais.

Cada exposição de uma vacina a uma temperatura elevada resulta em alguma degradação, mesmo se a potência residual ainda exceder àquela considerada como a potência mínima para imunização. Além do mais, cada exposição a temperatura ambiente tem um efeito cumulativo na redução da potência da vacina. As recomendações atuais são de que todas as vacinas do PAI devem ser armazenadas rotineiramente em temperaturas recomendadas pelos fabricantes e o PAI nacional.

### **2.3 Uso das vacinas do PAI**

O princípio básico de orientação para uso das vacinas do PAI é que a proteção contra as doenças do PAI devem ser alcançadas antes do momento em que as crianças estejam sob risco para essas doenças. Para os países onde a coqueluche, poliomielite e sarampo representam graves problemas de saúde em crianças jovens, o PAI recomenda o esquema vacinal contido na Tabela 3.

Em países onde o tétano neonatal é uma importante causa de mortalidade infantil, a imunização de mulheres em idade fértil, e mulheres especificamente gestantes, é recomendada.

As razões para o início da imunização em uma determinada idade, o número de doses e intervalos entre essas doses no calendário recomendado podem ser encontradas nos módulos específicos para cada doença desta série. Nesses módulos também podem ser encontradas discussões sobre esquemas alternativos de imunização.

**Tabela 2. Estabilidade das vacinas do PAI em várias temperaturas (Galazka, 1989).**

Vacina	Estabilidade em diferentes temperaturas de armazenamento			
	0°C a 8°C	22°C a 25°C	35°C a 37°C	Acima de 37°C
Toxóides diftérico e tetânico	3 a 7 anos	Vários meses	Cerca de 6 semanas	2 semanas a 45°C; perda de potência após poucas horas em 60°C a 65°C
Vacina contra pertussis	18 a 24 meses, embora com pequena diminuição contínua da potência	Variável; algumas vacinas permanecem estáveis por 2 semanas	Variável. Algumas vacinas com 50% de perda de potência após uma semana	Cerca de 10% de perda de potência por dia a 45°C; perda de potência rápida a 50°C
Vacina BCG seca congelada	1 ano	Variável; 20% a 30% de perda de potência após 3 meses	Variável; 20% de perda de potência após 3 a 14 dias	Instável; 50% de perda de potência após 30 minutos a 70°C
Vacina BCG reconstituída	A vacina BCG reconstituída não deve ser usada durante mais que uma sessão de trabalho. Esta recomendação é baseada no conceito sobre o risco de contaminação (considerando que a vacina BCG não contém agentes bacteriostático) e conceitos sobre a perda de potência.			
Vacina contra o sarampo seca congelada	2 anos	Retém potência satisfatória por 1 mês	Retém potência satisfatória por no mínimo 1 semana	50% de perda de potência após 2 a 3 dias a 41°C; 80 % de perda de potência após 1 dia a 54°C
Vacina contra o sarampo reconstituída	Instável; deve ser usada em uma sessão de trabalho	Instável. 50% de perda de potência após 1 hora, 70% de perda após 3 horas	Muito instável; os títulos podem estar abaixo do nível aceitável após 2 a 7 horas	Inativação dentro de 1 hora a temperaturas superiores a 37°C
Vacina oral contra pólio	6 a 12 meses	Instável; 50% de perda de potência após 20 dias; algumas vacinas podem reter títulos satisfatórios por 1 a 2 semanas	Muito instável. Perda de títulos satisfatórios após 1 a 3 dias	Muito instável a 41°C. 5-% de perda de potência após um dia, perda de potência completa após 1 a 3 horas a 50°C

Os resultados de estudos disponíveis indicam os benefícios do uso simultâneo de algumas vacinas (ou seja, administradas simultaneamente em diferentes locais) ou o uso de vacinas combinadas (ou seja, a mistura preparada durante a fabricação como as vacinas trivalente OPV e DTP). A administração de várias vacinas simultaneamente simplifica a imunização de rotina infantil e reduz o número de visitas com a finalidade de vacinação. Todas as vacinas do PAI podem ser administradas simultaneamente (Galazka, 1991) e é prática comum se administrar vacina DTP e OPV na mesma visita. A vacina BCG é compatível com a vacina DTP, vacina contra o sarampo e OPV.

A vacina contra hepatite B (HB) é compatível com as vacinas infantis e é usada em vários programas integrados de imunização, simultaneamente com outras vacinas do PAI. Os esquemas vacinais devem ser destinados a fornecer a primeira dose de vacina HB o mais cedo possível, consistente com a epidemiologia da doença e dentro da capacidade do sistema de liberação da vacina. A série primária é composta por 3 doses. Onde a transmissão perinatal do HBV for comum, a primeira dose deve ser administrada logo ao nascer se possível, a segunda dentro de dois meses e a terceira dentro do primeiro ano (Tabela 3, Esquema A). Se a transmissão precoce não for problema, a primeira dose de vacina HB pode ser administrada em seis semanas (ou mais tarde) com a primeira dose de vacina DTP e as demais doses da vacina HB podem ser administradas simultaneamente com cada dose de vacina DTP ou vacina contra o sarampo (Tabela 3, Esquema B). Em qualquer caso, a segunda e terceira doses de vacina HB deve ser aprazada para coincidir com visitas necessárias para outras imunizações infantis.

O PAI recomenda que os países sob risco para febre amarela devem incorporar a vacina contra essa doença nas atividades de rotina do programa nacional de imunização. A vacina contra febre amarela pode ser administrada aos 6 meses de idade ou com a vacina contra o sarampo aos 9 meses de idade. A maioria dos países africanos que incorporaram a vacina contra febre amarela no PAI, faz sua administração aos 9 meses de idade na mesma visita para a vacinação contra o sarampo.

A mistura de vacinas em uma seringa antes da aplicação (por exemplo usando vacina DTP como diluente para a vacina contra o sarampo) não é recomendado devido que a presença de preservativos ou estabilizantes em uma vacina pode interferir com a ação da outra vacina (Galazka, 1991).

A primeira prioridade dos programas de imunização de rotina é assegurar que todas as crianças sejam completamente imunizados contra as doenças alvos, com imunização primária adequada na idade mais jovem possível. Os programas de imunizações, considerando os esquemas vacinais que incluem doses adicionais de vacinas, devem avaliar os padrões epidemiológicos das doenças alvos em seus países. Os recursos adicionais exigidos e qualquer impacto potencial negativo na manutenção da alta cobertura vacinal infantil devem ser considerados primeiramente para implementação desses esquemas.

### **3. Tipos de Imunidade**

Os mecanismos de defesa do corpo humano são complexo. Apesar dos constantes desafios microbianos do meio ambiente, o organismo humano se previne de infecções através de inúmeros mecanismos específicos e inespecíficos, isoladamente ou juntos.

### 3.1 Mecanismos de defesa inespecíficos

Os mecanismos de defesa inespecíficos estão presente em todos os indivíduos normais. Eles são eficazes ao nascimento e funcionam sem exigir exposição anterior a um microorganismo ou a seus antígenos. Eles incluem barreiras físicas (p. ex., pele íntegra e membranas mucosas íntegras), barreiras químicas (p. ex., ácido gástrico, enzimas digestivos, ácidos gordurosos bacteriostáticos da pele), células fagocíticas e o sistema de complemento. O sistema de complemento contém vários enzimas e consiste de pelo menos 19 proteínas sanguíneas. O complemento desempenha o papel principal na iniciação da resposta inflamatória, ajustando os complexos imunológicos, modulando a produção de imunoglobulinas, opsonizando os micróbios patogênicos, e matando determinadas bactérias gram-negativas.

### 3.2 Imunidade Específica

Ao contrário dos mecanismos de defesa inespecíficos, o sistema de defesa imunológico específico não são completamente eficazes quando o indivíduo nasce e requer certo tempo para desenvolver-se após exposição ao agente infectante ou seus antígenos. A imunidade específica pode ser adquirida naturalmente por infecção ou artificialmente pela imunização.

**Tabela 3. O calendário de imunização recomendado pelo PAI.**

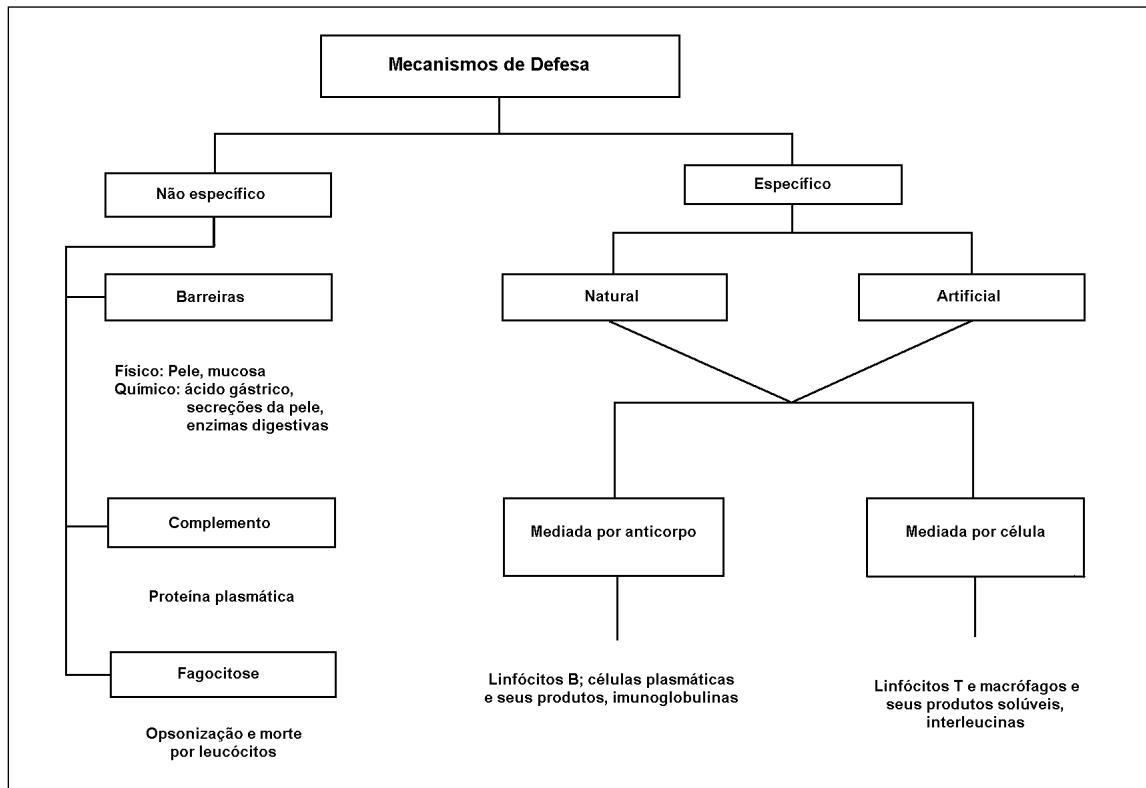
Idade	Vacinas	Vacina contra hepatite B (HB)	
		Esquema A	Esquema B
Ao nascer	BCG, OPV0*	HB1	
6 semanas	DTP1, OPV1	HB2	HB1
10 semanas	DTP2, OPV2		HB2
14 semanas	DTP3, OPV3	HB3	
9 meses	Sarampo, febre amarela **		HB3
Mulheres em idade fértil, e especialmente as gestantes	TT1 – o mais breve possível na gestação ou nos anos de idade fértil		
	TT2 – no mínimo 4 semanas após TT1		
	TT3 – no mínimo 6 meses após TT2		
	TT4 e TT5 – no mínimo um ano após a dose anterior de TT		
* OPV ao nascer (OPV0) é recomendada em países não existe o controle da poliomielite.			
** A vacina da febre amarela é recomendada em países sob risco para a doença.			

A imunidade específica é dividida em componentes mediados por anticorpos e mediados por célula. As reações efetuadas pelos anticorpos são denominadas reações imunológicas humorais. O indicador mais conveniente de imunidade é o anticorpo, como os anticorpos são os mais conhecidos dos muitos produtos do sistema imunológico. A imunidade mediada pelos anticorpos são relacionadas aos linfócitos B (ou células B), e seus descendentes diretos, conhecidos como células do plasma. As células do plasma produzem imunoglobulinas (anticorpos) quando uma célula B encontra um antígeno, reconhecido pelo antígeno expresso no antígeno de superfície, a célula B é estimulada a se proliferar. Isto leva a expansão do número de linfócitos capazes de secretar anticorpos a este antígeno. A replicação e diferenciação das células B nas células plasmáticas é regulada pelo contato com antígeno e pelas interações com células T, macrófagos e complementos.



Os linfócitos B se desenvolvem no fígado fetal e subsequentemente na medula óssea. O nome célula “B” é originário da bursa de Fabricius, um órgão especializado nos pássaros que atua como local de desenvolvimento das células B. Os mamíferos não possuem este órgão. Aproximadamente 10% dos linfócitos sanguíneos são células B; a maioria das células e aproximadamente todas as células plasmáticas residem nos órgãos linfóides periféricos, p. ex.: o baço, gânglios linfáticos, amígdalas e apêndice.

**Figura 2. Mecanismos de defesa do corpo**



A imunidade mediada por célula é conferida pelos linfócitos T e produzida por linfócitos e macrófagos. Este tipo de imunidade envolve a função dos linfócitos T (células T) de vários tipos e seus produtos solúveis, linfocinas (interleucinas), que atuam como sinais para comunicação entre os diferentes tipos de células envolvidas na resposta imunológica.

Estes dois componentes de imunidade específica estão intimamente relacionados entre si. As células T interagem com as células B na produção de anticorpo contra a maioria dos antígenos. Os anticorpos específicos e CMI são induzidas em todas as infecções, porém a magnitude e qualidade desses dois componentes varia nas diferentes infecções.

## 4. Imunidade Mediada por Anticorpo

### 4.1 Imunoglobulinas

#### 4.1.1 Classes de Imunoglobulinas

Os anticorpos compreendem uma família de proteínas globulares denominadas imunoglobulinas (Ig). Cinco classes diferentes de imunoglobulinas estão identificadas

(IgG, IgM, IgA, IgD e IgE), baseado nas diferenças estruturais na composição de suas cadeias pesadas.

Algumas das classes de imunoglobulinas contêm subclasses. Por exemplo, a IgG tem 4 subclasses: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 que mostram diferenças em suas cadeias pesadas. Cada subclasse de IgG tem propriedades físico-química e biológica diferentes. Por exemplo, a IgG3 tem uma vida média no sangue muito mais curta que a IgG1, IgG2 ou IgG4. A IgG1 e a IgG3 ativam o complemento, enquanto a IgG4 não é capaz disso. As respostas de anticorpo a maioria dos antígenos protéicos são encontrados primariamente na subclasse IgG1, embora quantidades significativas de anticorpos antivirais ocorrem na IgG3 também. Pequenas quantidades de anticorpos antiproteicos também ocorrem na IgG4.

Existem duas subclasses de IgA: IgA1 é a forma predominante no sangue (90% do total); IgA2 é a forma predominante nas secreções (60% do total).

As imunoglobulinas mais abundantes são IgG, IgM, e IgA. Os anticorpos IgE representam um papel principal nas reações alérgicas e a participação dos anticorpos IgD ainda não está completamente esclarecido.

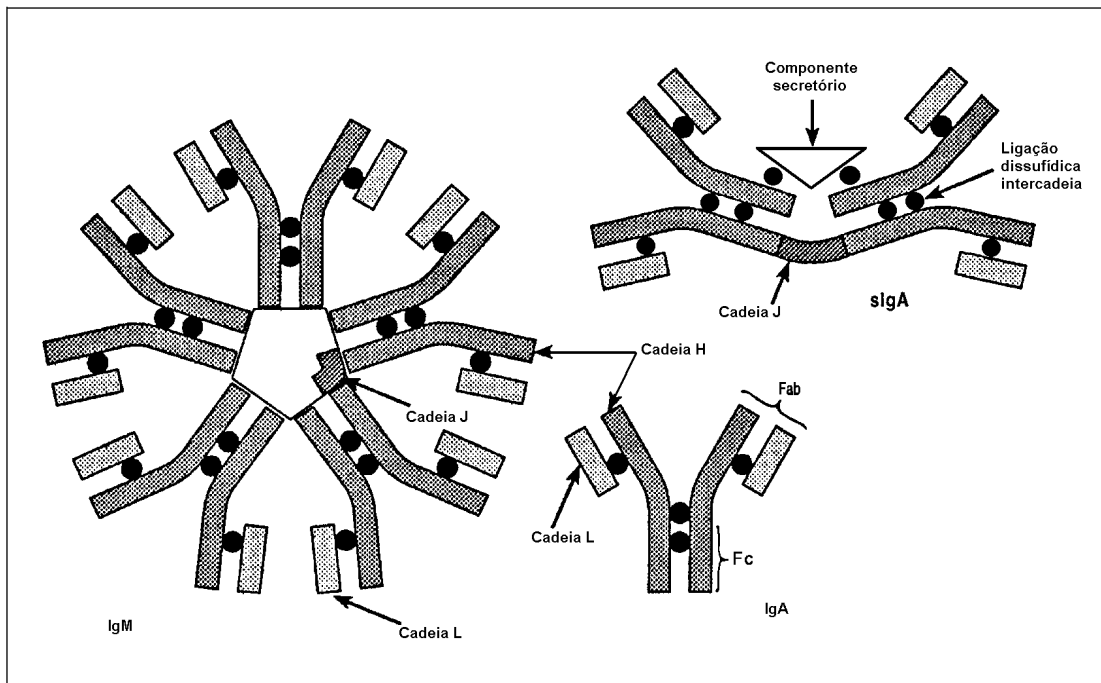
#### **4.1.2 Estrutura básica das imunoglobulinas**

Cada classe Ig tem uma unidade estrutural básica similar consistindo de duas cadeias peptídicas mais longas, conhecidas como cadeias “pesadas” ou H, ligadas por pontes dissulfídicas a duas cadeias peptídicas mais curtas, conhecidas como cadeias “leves” ou L (Figura 3). As cadeias pesadas são de cinco tipos principais ( $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$ ) que determinam a classe de anticorpo. As cadeias leves são de dois tipos principais ( $\kappa$  e  $\lambda$ ).

A IgG é um monômero com quatro cadeias. A IgM é um pentâmero composto de cinco unidades básicas mais uma cadeia adicional, a J ou cadeia de junção. Concomitantemente, o peso molecular da IgM é cerca de 6 vezes mais que o peso da IgG. A IgA existe sob duas formas, uma no sangue e outra nas secreções. A IgA do sangue é um monômero, com uma única unidade básica. A IgA secretória (sIgA) é dimérica, composta de duas unidades, mais a cadeia J e um componente secretório (Figura 3).

As imunoglobulinas podem ser divididas em fragmentos ativos por digestão enzimática. O fragmento principal,  $F(ab')_2$ , é a “cabeça” de uma estrutura em forma de Y e é composto por dois subfragmentos, Fab. O termo Fab é usado devido ser este fragmento que se une ao antígeno. Cada fragmento Fab tem um local de união, de forma que existem dois locais de ligação na molécula IgG. A IgM tem dez locais de união (2 x 5). O fragmento Fc (a “perna” da estrutura em Y) não possui locais reativos ao antígeno, porém dá a molécula determinadas atividades biológicas, incluindo a habilidade de ativar o complemento e se combinar com receptores e macrófagos. Estas propriedades são importante para a atividade opsonizante. Os microorganismos invasores são envolvidos por anticorpos específicos, opsoninas, as quais tornam os microorganismos mais fáceis de ataque pelos macrófagos. Os macrófagos trazem os microorganismos envolvidos pelo anticorpo através do processo de fagocitose. O fragmento Fc é também responsável pelo transporte da IgG através da placenta.

Figura 3. Modelos estruturais de IgG, sIgA e IgM



#### 4.1.3 Funções das imunoglobulinas

A função principal das imunoglobulinas é servir como anticorpos. Isto é executado pela porção de ligação da molécula do antígeno (Fab).

O tamanho da molécula de imunoglobulina é um dos fatores determinantes de sua distribuição tissular. A IgG é a principal imunoglobulina na circulação sanguínea e representa cerca de 80% da imunoglobulina total circulante. A IgG está também presente nos espaços tissulares. Passa facilmente pela placenta (Tabela 4). A IgG é responsável pela neutralização de vírus e toxinas bacterianas, facilitando a fagocitose e lisando (destruindo) as bactérias.

A IgM, a maior imunoglobulina, está confinada principalmente na corrente sanguínea e é menos capaz de passar através das paredes capilares. A IgM não atravessa a barreira placentária. Com seu local de combinação com o antígeno de valência 10, a IgM tem uma alta afinidade, ou seja, uma grande habilidade em unir-se firmemente com antígeno. A IgM é particularmente eficaz nas lises de microorganismos mediadas por complemento.

A IgA é a segunda imunoglobulina mais abundante no sangue. A IgA é a imunoglobulina predominante nas secreções dos tratos gastrointestinal e respiratório, como também no colostro e leite humanos. A IgA promove imunidade mucosa local contra vírus e limita o crescimento bacteriano nas superfícies mucosas. A IgA também funciona no trato gastrointestinal e mostra uma resistência maior a enzimas proteolítica que outras classes de anticorpos.

**Tabela 4. Propriedades das imunoglobulinas.**

Propriedade	IgG	IgM	IgA*
Peso molecular	150.000	900.000	385.000 (170.000)
Vida média em dias	25	5	(6)
Concentração no sangue adulto, mg/dl	1.000	100	(250)
% de Igs totais	80	6	(130)
Proporção no sangue (%)	50 a 60	90	0
Proporção no fluido extracelulas (%)	40 50	<10	0
Proporção nas secreções (5)	0	0	100
Fixação de complemento	++	++++	0
Atividade opsônica	++++	+	0
Atividade lítica	++	++++	0
Neutralização viral	+++	++	+++
Transferência ao feto	Via placenta	Não se transfere	Via colostro/leite
*dados para IgA secretória; dados para IgA sanguínea entre parênteses.			

#### 4.1.4 Transferência transplacentária das imunoglobulinas

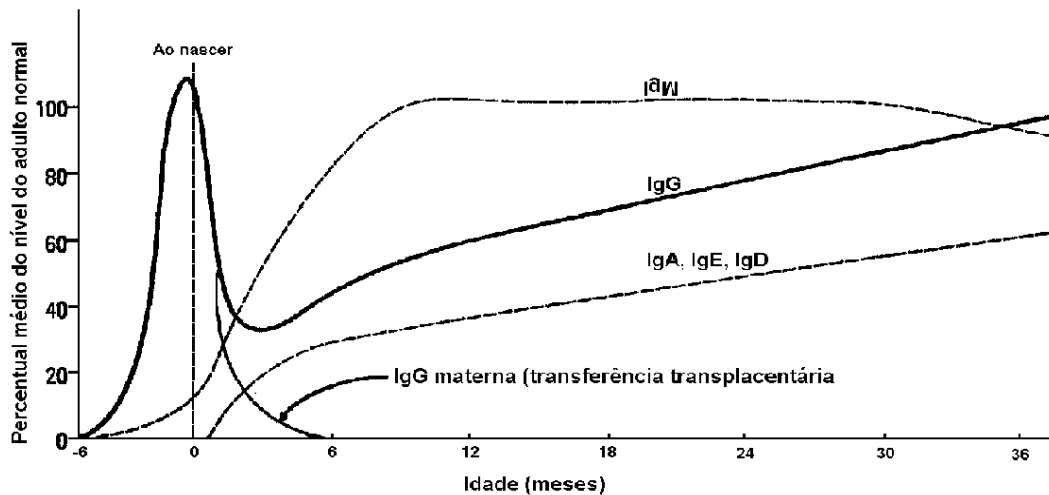
A IgG materna (porém não a IgM ou IgA) é transportada através da placenta a partir da 16ª semana. Isto reflete o transporte passivo, o qual aumenta progressivamente com a gestação e é proporcional a concentração de IgG materna. Também reflete o transporte ativo, o qual tende a normalizar a concentração IgG neonatal, sugerindo que valores maternos baixos estimulam e que altos valores maternos inibem o transporte. Em termos completos, os níveis de IgG no cordão umbilical podem ser iguais, ou mesmo mais altos que os níveis maternos. Os recém-nascidos prematuros têm níveis de IgG mais baixos que os à termo. Os anticorpos IgG passivamente adquiridos são responsáveis pela proteção dos recém-nascidos e crianças menores contra doenças virais e bacterianas.

A transferência de anticorpos IgG da mãe para o feto através da placenta fornece uma porção da experiência imunológica materna para o recém-nascido. Esta experiência é diferentes em áreas onde os agentes infecciosos circulam em níveis altos na população e os adultos são imunes naturalmente, comparada com áreas onde a circulação de agentes infecciosos é limitada e os adultos têm baixos níveis de imunidade. Em países em desenvolvimento, a transferência passiva ocorre para anticorpos para a difteria, sarampo, pólio e rubéola. Também os anticorpos para o tétano induzidos através da imunização materna pelo toxóide tetânico atravessa facilmente a barreira placentária, promovendo proteção contra o tétano para o recém-nascido. Nos países desenvolvidos, onde as mulheres em idade fértil podem ter baixos níveis de anticorpos para pólio e difteria, a transferência desses anticorpos não são do tipo IgG, como é normalmente o caso de patógenos gram-negativos, como a *Escherichia coli* e *Salmonella*, o feto não recebe anticorpos da mãe e o neonato não é passivamente protegido contra essas infecções.

#### 4.1.5 Desenvolvimento normal das imunoglobulinas sangüíneas

A síntese da imunoglobulina começa antes do nascimento. A IgM tem se mostrado presente na 10<sup>a</sup> semana, a IgG na 12<sup>a</sup> semana e a IgA na 30<sup>a</sup> semana de gestação. A maior parte dos anticorpos sintetizados pelo feto é IgM. Não obstante, o feto cresce em meio estéril e a produção de imunoglobulinas pela feto saudável é extremamente limitado até o nascimento. Em alguns fetos a síntese de imunoglobulina pode ser retardada ou pode não ocorrer.

Figura 4. O desenvolvimento normal dos níveis de imunoglobulina sangüínea



No primeiro ano de vida os níveis de imunoglobulina aumentam rapidamente sob a influência das provocações antigênicas do meio ambiente (infecções) e através do contato com antígenos de vacinas (Figura 4). A um ano de idade, os valores das concentrações de IgG, IgM e IgA são aproximadamente 60%, 100% e 30%, respectivamente, daqueles nos adultos.

O recém-nascido é capaz de responder a inúmeros antígenos, porém em nível mais reduzido que o adulto. Existe pouca ou não resposta a antígenos polissacarídicos. A ineficiência relativa da resposta imunológica humoral do feto e recém-nascido reflete a imaturidade na produção de anticorpos pelas células B e células plasmáticas e baixa cooperação células T-células B.

Os anticorpos passivamente transferidos, especialmente em altos níveis, podem suprimir transientemente a resposta do lactente a antígenos específicos. Este fenômeno tem influenciado o calendário para algumas imunizações. A imunização contra o sarampo, por exemplo, é adiada até 9 meses de idade quando os anticorpos transferidos através da placenta têm caído a baixas concentrações. Um alto nível de anticorpos para a difteria, tétano e coqueluche, passivamente adquiridos, podem inibir a resposta a todos os componentes da vacina DTP durante as primeiras semanas de vida. Esta é a razão para o retardo da administração da primeira dose da vacina DTP até a 6<sup>a</sup> semana de idade. Este efeito inibitório é transiente e diminui seguinte as doses subsequentes de vacina DTP.

Os recém-nascidos prematuros e crianças menores para a idade gestacional respondem a imunização tão bem como os recém-nascidos à termo de uma idade pós-natal similar.

## **4.2 Mensuração da atividade dos anticorpos – ensaio sorológico**

### **4.2.1 Quando são de utilidade os estudos sorológicos?**

Considerando que é mais fácil estimular a imunidade pela mensuração dos anticorpos circulantes, existe uma tendência para a identificação de anticorpos com imunidade. Entretanto, o nível de anticorpos não reflete a imunidade total do corpo (Ipsen, 1961). A presença de anticorpos sanguíneos nem sempre significa que existe imunidade, porém indica que o indivíduo teve contato prévio com o microorganismo. Além disso, para a maioria das doenças do PAI o nível de anticorpos considerado protetor é definido de forma arbitrária ou é baseado em modelos artificiais de laboratório. O nível de proteção depende não apenas da quantidade de anticorpo analisado, porém também da afinidade dos anticorpos (ver seção 4.3.3), suas classes e subclasses e suas capacidades de fixação de complemento – propriedades não mensuradas em testes de rotina. A concentração de anticorpos que existe em um indivíduo não reflete o grau de aceleração por uma resposta de reforço após exposição subsequente ao microorganismo.

Finalmente, as técnicas sorológicas disponíveis atualmente não podem distinguir entre anticorpos induzidos pelo contato com microorganismos circulantes ou suas toxinas (imunidade natural) e anticorpos induzidos por imunização. Todos esses fatores levam a um valor limitado dos métodos sorológicos no monitoramento rotineiro dos programas de imunizações em países em desenvolvimento. Outras ferramentas, como os inquéritos de cobertura vacinal, ou técnicas diferentes de vigilância para as doenças alvos, podem ser de mais utilidade para esta finalidade.

Por outro lado, as técnicas sorológicas podem ser muito úteis para fornecer respostas para definir claramente as questões sobre epidemiologia das doenças alvos ou a eficácia dos programas de imunizações. Elas têm sido usadas com sucesso para a avaliação de soroconversão seguinte a administração de várias vacinas contra o sarampo em diferentes grupos etários, para determinar os títulos de anticorpos seguintes a diferentes vacinas e calendários de imunização contra poliomielite e tétano. Para avaliar o estado de imunidade contra difteria em vários grupos etários em áreas onde a circulação do *Corinebacterium diphtheriae* é reduzida, para avaliar a taxa de declínio de anticorpos passivamente adquiridos e para avaliar a duração da imunidade induzida por vacina contra as diferentes doenças alvo.

### **4.2.2 Métodos para mensurar os anticorpos antivirais**

Os anticorpos antivirais podem ser mensurados por teste de neutralização ou cultura tissular, o teste de inibição da hemaglutinação (HI) e o ensaio imunoabsorvente de ligação enzimática (ELISA).

A base do teste de neutralização é a propriedade dos vírus em se propagarem e para produzirem mudanças morfológicas degenerativas (efeitos citopáticos) na cultura célula suscetível. Se o anticorpo estiver presente na amostra, o vírus será neutralizado e devolvido inativo e não produzirá efeito citopático. Embora a neutralização do anticorpo seja o mais importante para a resolução da infecção e o estabelecimento da imunidade, os testes de neutralização não são realizados rotineiramente porque são dispendiosos e demorados.

Alguns vírus têm propriedade de hemaglutinação, ou seja, o vírus tem a habilidade de se ligar aos eritrócitos e formar um entrelaçamento de eritrócitos hemaglutinados no final de um tubo ou reservatório. O bloqueamento seletivo de hemadsorção por anticorpos é a base do teste de inibição de hemaglutinação comumente usado.

No teste de ELISA indireto, o anticorpo na solução teste é permitido reagir e formar um complexo com o antígeno, um antígeno específico a um vírus ou a um vírus o qual é passivamente absorvido a uma superfície de poliestireno microporosa ou manto plástico. Um anticorpo denominado enzima contra anticorpo humano envolto (normalmente anti-IgG) é então unido ao completo antígeno-anticorpo. O entendimento de classificação da fase sólida mostra a quantidade de anticorpo na amostra teste e pode ser mensurada pelo grau de degradação do substrato enzimático apropriado. Normalmente, o substrato é escolhido de forma que o resultado final seja uma mudança de cor que pode ser avaliada visualmente ou fotometricamente.

#### **4.2.3 Métodos par mensurar anticorpos antibacterianos**

Os anticorpos antibacterianos são determinados por dois grupos principais de testes: teste de neutralização *in vivo* e técnicas *in vitro*.

As propriedades diferentes de toxinas bacterianas são utilizadas para os testes de neutralização *in vivo*. A propriedade dermonecrótica da toxina diftérica é usada para demonstrar a presença de anticorpo neutralizante para a difteria na pele de porcos da guiné ou coelho. Uma alternativa é o teste Schick em pele humana. A toxina tetânica não tem efeito dermonecrótico e a proporção de ratos que sobrevivem após a injeção de um preparado de toxina e amostra testes é usada para mensurar os anticorpos neutralizantes.

Os testes de neutralização *in vivo* são sensitivos e mostram a capacidade funcional dos anticorpos – a neutralização de toxinas – e não apenas uma razão relevante e não relevante entre os sistema antígeno-anticorpo, como ocorre com os testes *in vitro*. Entretanto, os testes *in vivo* são laboriosos, dispendiosos, requerem pessoal bem treinado, utilizam um grande número de animais caros e necessitam de uma quantidade relativamente alta de sangue para a determinação de baixas concentrações de anticorpos.

Os anticorpos neutralizantes da difteria também podem ser testados *in vitro* em culturas microcelulares. Os anticorpos neutralizantes da toxina pertussis podem ser mensurados em cultura em microplacas de células ovarianas de hamster chinês.

Muitos outros testes *in vitro* são usados para mensurar anticorpos antibacterianos. Os mais comuns são: hemaglutinação passiva (HÁ) e ELISA para anticorpos para a difteria, tétano e pertussis; e aglutinação bacteriana para aglutininas pertussis. Em geral, esses testes são simples, sensíveis, rápidos (por exemplo, os resultados de um teste HÁ para tétano pode ser conhecido após uma hora), e de baixo custo. Entretanto, os testes *in vitro* são menos específicos que os testes de neutralização *in vivo*, os quais são mais sensíveis na detecção de anticorpos IgM que IgG, particularmente nos períodos precoces da resposta primária a imunização ou infecção. Por conseguinte, os resultados de técnicas *in vitro* devem ser bem interpretadas cuidadosamente e verificados contra testes de neutralização *in vivo*.

Os detalhes de técnicas em particular podem ser encontradas nos módulos relevantes para as doenças específicas.

### **4.3 Resposta imunológica**

#### **4.3.1 Resposta específica por classe**

A imunização e infecção natural induzem a produção de anticorpos das classes IgG, IgM e IgA. Durante a infecção aguda o anticorpo IgM normalmente aparece dentro dos primeiros dias após o início dos sintomas e alcança seu pico de concentração em torno de 7 a 10 dias. A IgM gradualmente declina para níveis não detectáveis durante os próximos meses com resolução da infecção. Então, a presença de anticorpo IgM no sangue indica uma infecção atual ou recente, embora existam exceções para esta regra.

Na infecção natural ou após a imunização, o anticorpo IgG sanguíneo aparece simultaneamente com a IgM, ou dentro de um ou dois dias após. A IgG aumenta sua concentração rapidamente depois disso (Figura 5). O anticorpo IgG normalmente persiste por anos em níveis baixos, os quais são detectáveis com testes adequados de sensibilidade suficiente. Diante de uma reinfecção ou revacinação, ocorre uma resposta de reforço (seção 4.3.2).

A via de imunização ou infecção determina se a resposta de anticorpo IgA será principalmente sistêmica ou mucosa. Com injeção de vacina por via parenteral ou infecções por microrganismos que replicam e se disseminam aos órgãos internos e ao sistema circulatório ocorre uma resposta de anticorpo IgA sistêmica. A resposta de anticorpo IgA circulante varia no início, nível e duração e é menos prognosticável que as respostas de anticorpo IgM e IgG.

#### **4.3.2 Resposta imunológica primária verso secundária**

Na primeira introdução de um antígeno no corpo, a resposta de anticorpo leva 10 dias para se desenvolver. Esse período é denominado tempo de retardo, ou fase de retardo. As células linfóides encontram o antígeno, dividem-se rapidamente para formar um clone de células com reatividade similar, diferenciam-se e iniciam a síntese de anticorpo. Os níveis de anticorpos se elevam abruptamente, alcançam um platô e então declinam.

A resposta de anticorpo seguinte ao primeiro (primário) encontro com o antígeno difere do contato seguinte (secundário). A resposta primária tem uma fase de retardo maior, alcança um platô mais baixo e declina mais rapidamente que a resposta secundária. Uma proporção de pessoas imunizadas com uma vacina morta (toxóide tetânico, por exemplo) será “preparada”, porém não mostrará uma resposta de anticorpo. Diante de re-exposição ao antígeno, ocorre uma resposta acelerada com um período de retardo mais curto, um platô mais alto e níveis de anticorpos persistentes.

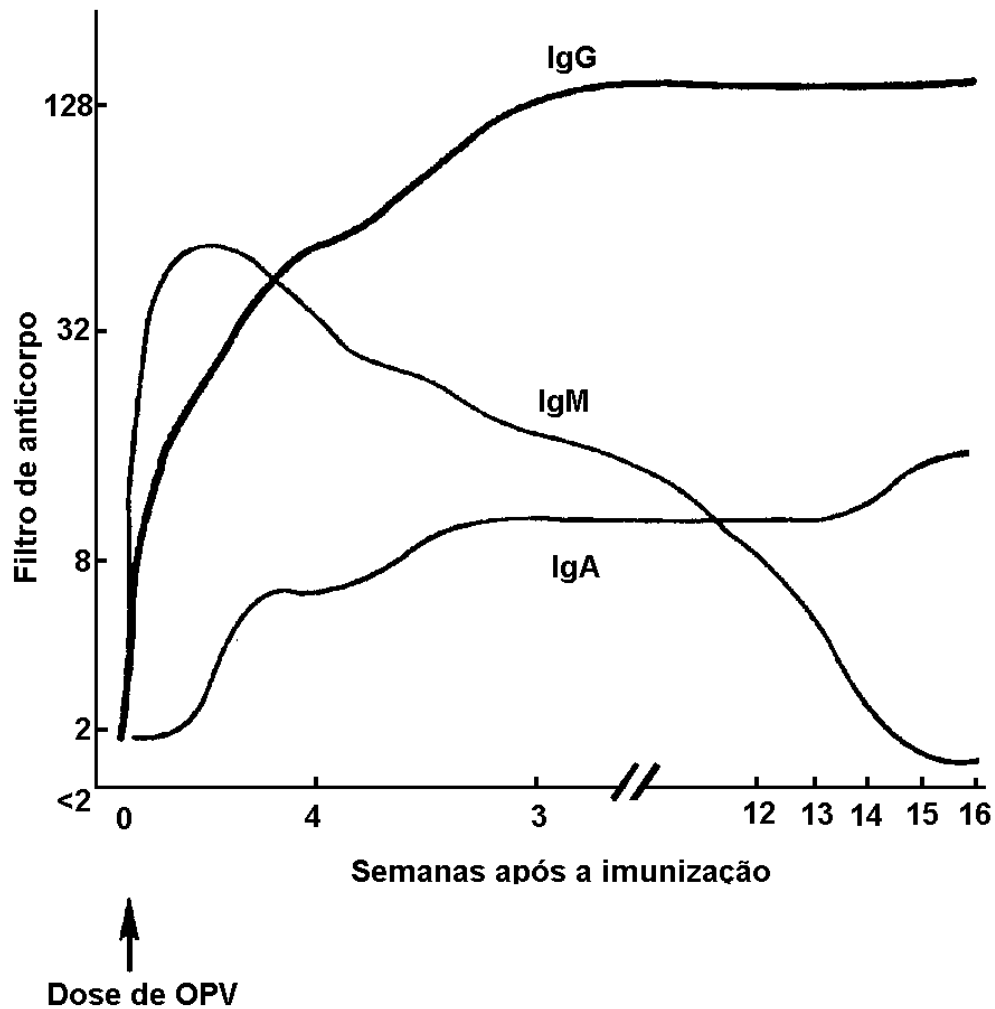
O principal componente da resposta imunológica primária é a IgM, enquanto que a IgG é a principal classe de imunoglobulina representada na resposta imunológica secundária. A diferença entre a resposta primária e secundária é mais marcante quando o antígeno estimula os linfócitos B e linfócitos T (antígenos T-dependentes).

Uma denominada “fase negativa”, com um declínio transiente nos níveis de anticorpos por um curto período após um estímulo secundário, tem sido observado. São necessárias mais pesquisas para determinar a importância e magnitude desse fenômeno. Seguinte a uma



dose de reforço de toxóide tetânico, um estudo não mostrou mudança no nível de antitoxina tetânica; entretanto, a resistência a toxina tetânica iniciou imediatamente (*Ipsen 1961*). Isto pode estar relacionado a um aumento na atividade da antitoxina produzida (seção 4.3.3).

**Figura 5. Surgimento temporal de classes diferentes de anticorpos seguintes a imunização primária com vacina oral viva contra poliomielite**



#### 4.3.3 Maturação da resposta imunológica – atividade de anticorpos

A resposta imunológica é caracterizada não apenas pela quantidade de anticorpos produzidos, porém também pela qualidade do anticorpo. Uma das medidas de qualidade é a força da união entre um local de combinação simples do antígeno do anticorpo e um determinante antigênico do antígeno. Esta propriedade é denominada afinidade do anticorpo e a soma de todas as forças das ligações é denominada avides do anticorpo. A avides do anticorpo amadurece durante a resposta imunológica. Os linfócitos B produtores de alta afinidade de anticorpos são mais prováveis de serem provocados na nova disputa, de forma que a média de produção de afinidade do anticorpo aumenta seguinte a exposição subsequente ao antígeno. O anticorpo de alta afinidade com grande capacidade de produção é muito mais eficaz na neutralização de viroses ou toxinas bacterianas que os anticorpos de baixa afinidade.

## **5. Imunidade Mediada por Célula**

### **5.1 A natureza da imunidade mediada por célula**

Em muitas infecções a resposta imunológica do hospedeiro inclui não apenas a síntese de anticorpos contra vários determinantes antigênicos, porém também o desenvolvimento de imunidade mediada por célula a alguns dos componentes do microorganismo. O termo imunidade mediada por célula é uma designação genérica para as respostas imunológicas que podem ser transferidas a um receptor não imunizado pelas células linfóides, porém não por anticorpo.

### **5.2. O linfócito T – uma célula chave na resposta imunológica**

A imunidade mediada por célula é mediada por uma subclasse de linfócitos denominados linfócitos T, ou células T. Essas células circulam na corrente sanguínea e vasos linfáticos e também migram através do espaço intracelular. Os linfócitos T imunologicamente reativos controlam as respostas imunológicas; cada resposta imunológica é controlada por diferentes linfócitos. As células T mediam três principais funções: auxílio, supressão e citotoxicidade. Os linfócitos T denominados células auxiliaadoras estimulam a resposta imunológica de outras células (ou seja, as células T estimulam as células B para produzirem anticorpos). A função das auxiliaadoras são mediadas primariamente por um subconjunto de auxiliaadores que expressam o antígeno de superfície CD4.

Outros linfócitos T, denominados células supressoras, desempenham um papel inibitório e controlam o nível e qualidade da resposta imunológica. Uma outra função das células T é reconhecer e destruir células infectadas e ativar os fagócitos para destruírem os agentes patógenos que surgirem. As funções de supressão e citotoxicidade são mediadas primariamente pelas células T que expressam antígeno de superfície CD8.

### **5.3 Sinais entre as células do sistema imunológico – linfocinas**

Quando um linfócito T encontra um antígeno estranho, ele se une ao antígeno ou células contendo antígeno. As células T ativadas por antígeno respondem secretando linfocinas, proteínas que atuam como sinais moleculares para comunicação entre as células do sistema imunológico (interação célula B – célula T) e como mediadores sistêmicos da resposta do hospedeiro a infecção. O grupo de linfocinas inclui algumas interleucinas, células B com fatores de crescimento e diferenciação, e interferon gama.

Citocina é um termo mais geral. As citocinas incluem linfocinas produzidas por células T como também substâncias similares produzidas por outros tipos de células, particularmente fagócitos mononucleares. As linfocinas auxiliam as células B a produzirem anticorpos e os fagócitos atuam mais eficazmente com os agentes patógenos.

## **6. Hipersensibilidade**

O termo hipersensibilidade é usado quando uma resposta imunológica ocorre de uma forma exagerada ou inadequada causando dano tissular. Quatro tipos de reação de hipersensibilidade são conhecidos; as três primeiras são mediadas por anticorpos, a Quarta é mediada principalmente por células T e macrófagos.

- Tipo I, ou hipersensibilidade imediata, é caracterizada por uma reação alérgica imediatamente seguinte ao contato com o antígeno (o qual é denominado de alérgeno). A reação de hipersensibilidade imediata é dependente do alerta específico das células IgE sintetizadas pelo antígeno, resultando na liberação de mediadores farmacológicos de inflamação (por exemplo, histamina). Um exemplo de hipersensibilidade imediata é a reação ao veneno da abelha. As doenças atópicas, como asma, eczema, febre do feno e urticária, também pertencem a essa categoria.
- Tipo II, ou hipersensibilidade citotóxica anticorpo-dependente, ocorre quando o anticorpo liga-se ao antígeno nas células e isto leva a fagocitose, atividade de células *killer*, ou lise mediada por complemento. O melhor exemplo de uma reação tipo II é a resposta de um indivíduo às células vermelhas sanguíneas em uma incompatibilidade de transfusão sanguínea.
- Tipo III, ou hipersensibilidade mediada por complexo imunológico, se desenvolve quando os complexos antígeno-anticorpo são formados em grandes quantidades, ou não podem ser eliminados adequadamente pelo sistema retículo endotelial, levando a reações tipo doença do soro. A formação de complexo imunológico crônico, com a deposição de complexos nos tecidos, ocorre na endocardite estreptocócica e estafilocócica, malária e infecção pelo vírus da hepatite B. As reações neurológicas seguintes a hiper-imunização com toxóide tetânico pertencem a essa categoria e são devido a complexos imunológicos que são formados entre os anticorpos formados e o toxóide injetado. Esses complexos imunológicos atraem complementos e leucócitos, os quais produzem dano vascular localizado. A doença do soro seguinte a injeção de soro heterólogo é um outro exemplo de hipersensibilidade do tipo III.
- Tipo IV, ou hipersensibilidade do tipo retardada, se desenvolve quando o antígeno envolto em um macrófago não pode ser eliminado. Os linfócitos T são então estimulados a colaborar com as linfocinas, as quais mediam uma gama de respostas inflamatórias. A hipersensibilidade tardia é vista com uma variedade de infecções virais, bacterianas, por protozoas, fungos e helmintos. A reação de hipersensibilidade cutânea tardia a tuberculina é uma exemplo clássico. A tuberculina é a lipoproteína obtida de *Mycobacterium tuberculosis*. A fração minúscula de células T (menos que 1 em 1000) naturalmente reativa a tuberculina prolifera para formar um clone de células reativas após a exposição inicial (um clone é um grupo de células derivadas de uma única célula original). Um indivíduo que foi exposto ao bacilo da tuberculose ou imunizado com BCG tem linfócitos T que são sensibilizados a tuberculina. Quando esses indivíduos recebem uma injeção intradérmica de tuberculina, ocorre uma reação inflamatória positiva no local da injeção 24 horas a 48 horas após.