

IMUNIZAÇÃO:

Estado atual, progressos e perspectivas



Dr. Marcelo Genofre Vallada

Unidade de Vacinas e Imunobiológicos Especiais
Instituto da Criança - HCFMUSP

AGENDA

- Introdução
 - Breve histórico
 - Conceitos básicos
 - Objetivos da vacinação
 - Classificação das vacinas
 - Princípios Gerais
 - Reações adversas
 - Calendários vacinais
 - Inovação em vacinas:
 - Vacina contra os meningococo ACWY
 - Vacina contra o meningococo B
 - Vacina contra a dengue
-

Introdução

- Doenças infecciosas e parasitárias são responsáveis por cerca de 25% da mortalidade mundial, especialmente em crianças menores de 5 anos.
 - A vacinação é a ação em saúde com maior impacto na diminuição da mortalidade e morbidade, ao lado do saneamento básico:
 - Não há vacinas para um número significativo de patógenos.
 - Algumas vacinas não protegem completamente.
-

Breve histórico

Primeiros passos no ocidente:

- Lady Mary Montague introduz na Inglaterra a técnica chinesa de variação (1721).
 - Jenner utiliza o vírus da *vaccinia* para proteger contra a varíola, após observar que camponesas que lidavam com o gado ficavam protegidas da doença.
-



The Cow-Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation! — vide the Publications of the Anti-Vaccine Society.

Breve histórico

- Estudos com anthrax e cólera aviária (Pasteurelose) levam ao desenvolvimento de microrganismos atenuados artificialmente.
- 6 de julho de 1885: primeira vacinação contra a raiva em um menino de 9 anos mordido por um cachorro raivoso.
- Cunhado de vacinação (Vacca = vaca) em homenagem ao trabalho de Jenner



Breve histórico

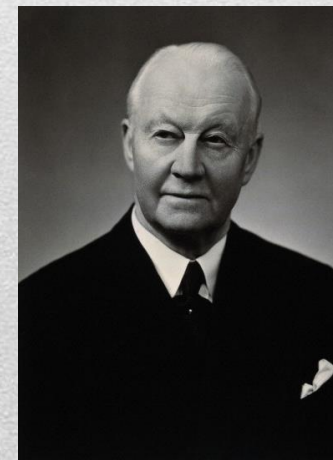
- 1890 – vacina de tétano
- 1921 – uso em humanos pela primeira vez do BCG. Uso disseminado após a II Guerra Mundial
- 1923 – vacina de difteria
- 1925 – vacina de coqueluche



Albert Calmette
(1863-1933)

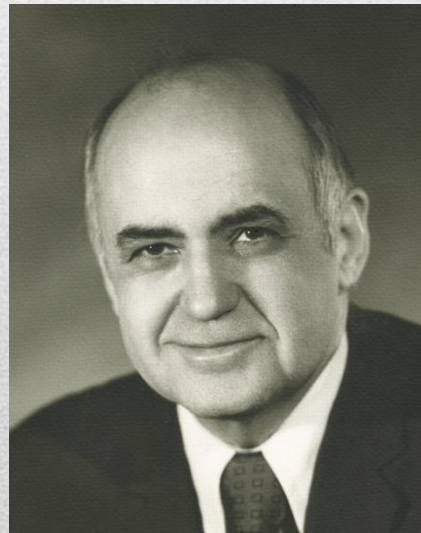
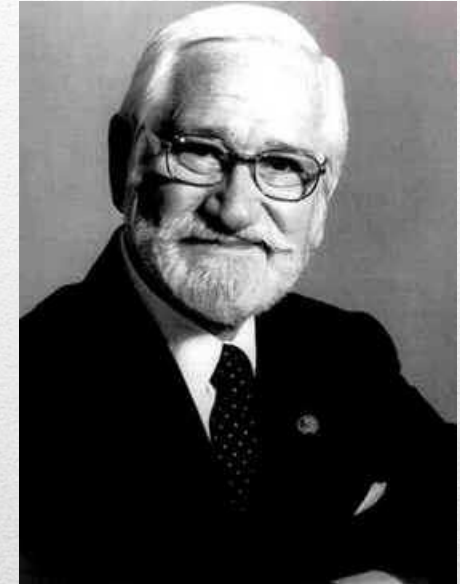


Camille Guérin
(1872-1961)



Breve histórico

- 1942 – DTP
- 1952 – Polio (Salk)
- 1961 – Polio (Sabin)
- 1963 – Sarampo
- 1967 – Caxumba
- 1970 – Rubéola
- 1981 – hepatite B
- 1985 – *Haemophilus influenzae B*



Breve histórico

1. Utilização de organismos atenuados
 2. Utilização de organismos inativados
 3. Cultura celular de vírus
 4. Engenharia genética
 5. Indução da imunidade celular
 6. Vacinologia reversa
-

Princípios da Imunização

- Imunidade
 - Próprio vs Estranho.
 - Proteção contra doenças infecciosas.
 - Frequentemente reconhecida pela presença de anticorpos.
 - Específica para um determinado antígeno.
-

Conceitos *(muito)* Básicos

- Imunização ativa
 - Proteção desenvolvida a partir da resposta do próprio sistema imune do indivíduo.
 - Pode ou não ser permanente.
 - Imunização passiva
 - Proteção obtida pela transferência de anticorpos obtidos de um outro indivíduo ou de animal.
 - Proteção temporária.
 - A transferência de anticorpos pela placenta durante a gestação é um exemplo de imunização passiva.
-

Fontes de Imunização Passiva

- Praticamente todo produto derivado sanguíneo, variando suas concentrações.
 - Anticorpos humanos (homólogos) de pool de doadores (imunoglobulina).
 - Imunoglobulina hiperimmune humana.
 - Anticorpos monoclonais:
 - Derivados de um único tipo, ou clone, de células produtoras de anticorpos.
 - Proteção do lactente jovem contra o vírus sincicial respiratório.
 - Soro hiperimmune heterólogo (antitoxinas).
-

Vacinação - Objetivos

- Proteção contra doenças infecciosas de importância epidemiológica, com grande morbidade e/ou letalidade
 - Propiciar imunidade ativa.
 - Imunidade e memória imunológica similar a infecção natural, mas sem os riscos inerentes à doença.
-

Classificação das vacinas

- Atenuada
 - microrganismo vivo com potencial diminuído de causar doença
 - Inativada
 - Microrganismo Inteiro
 - Virus
 - Bactéria
 - Componente ou Fração do Microrganismo
 - Proteica
 - Subunidade
 - Toxóide
 - Polissacarídica
 - Pura
 - Conjugada
-

Vacinas de microrganismos atenuados

- Forma atenuada (menor potencial patogênico) de um vírus selvagem ou bactéria.
 - Precisa replicar para ser efetiva.
 - Resposta imune semelhante à infecção natural.
 - Frequentemente eficaz com uma única dose.
-

Vacinas de microrganismos atenuados

- Maior possibilidade de reações graves.
 - Sofre interferência de anticorpos circulantes.
 - Instável, requer maiores cuidados no armazenamento.
-

Vacinas de microrganismos atenuados

- Vírus

- Sarampo
- Caxumba
- Rubéola
- Febre amarela
- Varicela
- Pólio
- Influenza (nasal)
- Rotavírus
- Dengue
- (Vaccinia)

- Bactéria

- BCG
 - Febre tifóide (oral)
-

Vacinas inativadas

- Não podem replicar.
 - Sofre pouca interferência de anticorpos circulantes.
 - Geralmente menos efetivas que vacinas vivas atenuadas.
 - Frequentemente requerem mais que uma dose.
 - Resposta imune predominantemente humoral.
 - Título de anticorpos pode diminuir com o tempo.
-

Vacinas Inativadas

Microorganismo completo

- Hepatite A
- Pólio
- Raiva
- Pertussis

Toxóide

- Difteria
- Tétano

Subunidades

- Hepatite B
- Influenza
- Pertussis acelular
- HPV
- Febre Tifoide
- Meningococo B recombinante

Polissacáride

- Pneumococo
 - Meningococo A C W Y
 - *Haemophilus influenzae B*
-

Princípios Gerais

Regra Geral

Quanto mais semelhantes a vacina em relação à doença natural, melhor será a resposta imune à vacina.

Princípios Gerais

Intervalo entre Vacinas:

- Intervalo entre a administração de derivados sangüíneos contendo anticorpos e vacinas atenuadas.
 - Intervalo entre doses de diferentes vacinas não administradas simultaneamente.
 - Intervalo entre doses subseqüentes da mesma vacina.
-

Interações Anticorpos-Vacinas

- Vacinas inativadas geralmente não são afetadas por anticorpos circulantes contra o antígeno.
 - Vacinas de microrganismos vivos atenuados podem ser afetadas por anticorpos circulantes contra o antígeno.
-

Anticorpos e vacinas de vírus atenuados

Produto administrado primeiro	Conduta
Vacina	Esperar duas semanas antes de administrar hemoderivados
Hemoderivados (anticorpos)	Esperar > 3meses antes de administrar a vacina (tempo variável conforme o produto)

Anticorpos monoclonais para outro agente que não contido na vacina não interferem com a eficácia das vacinas de virus vivo atenuado
Ex.: Palivizumabe

Princípios de vacinação

Regra Geral

- Não há contraindicações para a administração **simultânea** da maioria das vacinas da rotina pediátrica.
 - Exceto entre as vacinas de sarampo e febre amarela.
-

Intervalo entre vacinas diferentes

Tipos de vacinas	Intervalo entre elas	
Inativada-inativada	Nenhum Podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre elas	
Inativada-virus atenuado	Nenhum Podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre elas	
Virus atenuado – virus atenuado	SCR e febre amarela	4 semanas
	Varicela e febre amarela SCR e varicela	Simultânea ou 4 semanas
	OPV e Rotavirus	Simultânea ou 2 semanas
	OPV e demais vacinas atenuadas	Podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre elas

Intervalo entre diferentes doses da mesma vacina

- Um intervalo **maior** do que o recomendado entre as doses de uma mesma vacina não interfere com a eficácia final da mesma:
 - Não é necessário reiniciar as séries ou adicionar doses extras devido a um aumento do intervalo entre as doses.
 - Um intervalo **menor** do que o recomendado entre as doses de uma mesma vacina pode interferir com a resposta de anticorpos e proteção:
 - As doses de uma vacina **não** devem ser administradas antes da idade mínima recomendada ou com intervalo menor que o estabelecido.
-

Doses necessárias para imunização

- Vacinas de microrganismos vivos atenuados geralmente produzem imunidade duradoura com uma ou duas doses.
 - Vacinas inativadas geralmente requerem múltiplas doses, particularmente em crianças pequenas, e podem ser necessários reforços periódicos para manter a imunidade.
-



Reações adversas à vacinação

- **Reação adversa**

- Efeito indesejado causado pela vacina e que não está relacionado com o objetivo primário de proteger o paciente.
- Efeitos colaterais.

- **Evento adverso**

- Qualquer evento após a vacinação.
 - Pode ser uma reação adversa real.
 - Pode ser apenas coincidência.
-

Vacinas e Eventos Adversos

- As **reações locais** são os eventos adversos mais comuns relacionados a vacinação:
 - Dor
 - Hiperemia
 - Edema
 - As **reações sistêmicas** são na sua grande maioria leves/moderadas
 - Febre
 - Mialgia
 - Cefaléia
 - irritabilidade
-

Vacinas e Eventos Adversos

Vacina	Eventos Adversos graves notificados (por 100.000 doses administradas)
Influenza	3
Hepatite B	11,8
MMR	16,3
DTaP	12,5

VAERS 1991-2001

Vacinas e Eventos Adversos

- **NÃO** há evidência clínica ou científica associando a vacinação com:
 - Autismo
 - Asma
 - Esclerose múltipla
 - Doença inflamatória intestinal
 - Síndrome da morte súbita
 - Há evidência limitada associando a vacinação com:
 - Síndrome de Guillain-Barré
-

Reações adversas à vacinação

- Alérgicas
 - Causada pela vacina ou por algum de seus componentes
 - Raras
 - Risco minimizado por anamnese.
 - Tem alergia a drogas ou alimentos?
 - Alguma reação após a última dose?
-

Reações imuno-mediadas

Reação imuno-mediada	Manifestações clínicas frequentes
Mediadas por IgE	Urticária, angioedema, rinoconjuntivite, broncoespasmo, anafilaxia, diarreia, dor abdominal, vômitos
Imuno complexos (IgG)	Vasculite, miocardite
Mediadas por células T	Exantema maculopapular, eczema, pustulose exantemática aguda generalizada, eritema multiforme
Não-IgE mediada (pseudoalergia)	Urticária, angioedema, reações anafilactóides, alterações gastrointestinais
Autoimune e inflamatórias	Trombocitopenia, vasculite, polirradiculoneurite, miofasciitis macrofágica, artrite reumatóide, síndrome de Reiter, sarcoidose juvenil, pênfigo bolhoso, polimialgia, Síndrome de Guillain-Barré.

Principais Alérgenos

ALÉRGENO	VACINAS
- Anfotericina B	Raiva
- Caseína	TDaP, Tdap, TDaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, TDaP/IPV/Hib/HepB, Febre Tifóide
- Lactoalbumina	Tríplice viral (SCR- Serum Institute of India)
- Ovo	Influenza, Tríplice Viral (SCR), Tetra Viral (V-SCR), Febre amarela
- Gelatina	Raiva, Influenza, Tríplice Viral (SCR), Tetra Viral (V-SCR), Varicela, Encefalite Japonesa, febre amarela, DTaP
- Gentamicina	Influenza
- Neomicina	Influenza, hepatite A, Raiva, Tríplice Viral (SCR), Tetra Viral (V-SCR), Varicela, Zoster, TDaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, Hepatite A+B
- Polimixina B	IPV, TDaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, Influenza
- Timerosal	Influenza (frasco multidose), Hib, DT, Hepatite B
- Levedura	Hepatite B, Hepatite A+B, Pneumococo Conjugada, HPV, Meningococo ACWY
- Latex	Como componente da seringa ou da tampa do frasco da vacina

Risco de anafilaxia

	Incidência de reações alérgicas	observações
DTP/DTaP	<ul style="list-style-type: none">- Urticária (3,9/10.000 doses)- anafilaxia (1,3/1.000.000 doses)	<ul style="list-style-type: none">- Eventos adversos mais frequentes com o uso da vacina tríplice de células inteiras do que a tríplice acelular
Influenza	<ul style="list-style-type: none">- Síndrome de Guillain-Barré (1 a 2/1.000.000 doses)- Reação de hipersensibilidade imediata (10,7/1.000.000 doses)-Anafilaxia (0,8/1.000.000 doses)	<ul style="list-style-type: none">- Anafilaxia pode eventualmente estar associada à alergia a ovo.
Sarampo/caxumba/rubéola (SCR)	<ul style="list-style-type: none">Reação de hipersensibilidade imediata (1,06/100.000 doses)-Anafilaxia (1-3,5/1.000.000 doses)	<ul style="list-style-type: none">- Presença de proteína do leite em algumas marcas específicas.
Varicela	<ul style="list-style-type: none">-anafilaxia (1/1.000.000 doses)	<ul style="list-style-type: none">- Anafilaxia frequentemente associada à gelatina.
Hepatite B	<ul style="list-style-type: none">- anafilaxia(1,1/1.000.000 doses)	<ul style="list-style-type: none">-Relação causal entre anafilaxia e a vacina possível, mas não comprovada.
Haemophilus influenzae B	<ul style="list-style-type: none">-	<ul style="list-style-type: none">- Não há descrição de reação anafilática associada à vacina
Papilomavirus Humano	<ul style="list-style-type: none">- Prurido, exantema, urticária (1 a 9 /1.000.000 doses)- anafilaxia (1,7-2,5/1.000.000 doses)	<ul style="list-style-type: none">- Reação de hipersensibilidade imediata eventualmente associada a traços de levedura presentes na vacina ou ao polissorbato 80.
Febre amarela	<ul style="list-style-type: none">- anafilaxia (0,8-1,8/100.000 doses)	<ul style="list-style-type: none">- Anafilaxia pode eventualmente estar associada à alergia a ovo.

Contraindicações e Precauções em Imunização

- **Contraindicação**

- Condição inerente ao paciente a qual aumenta significativamente o risco de uma reação adversa grave.

- **Precaução**

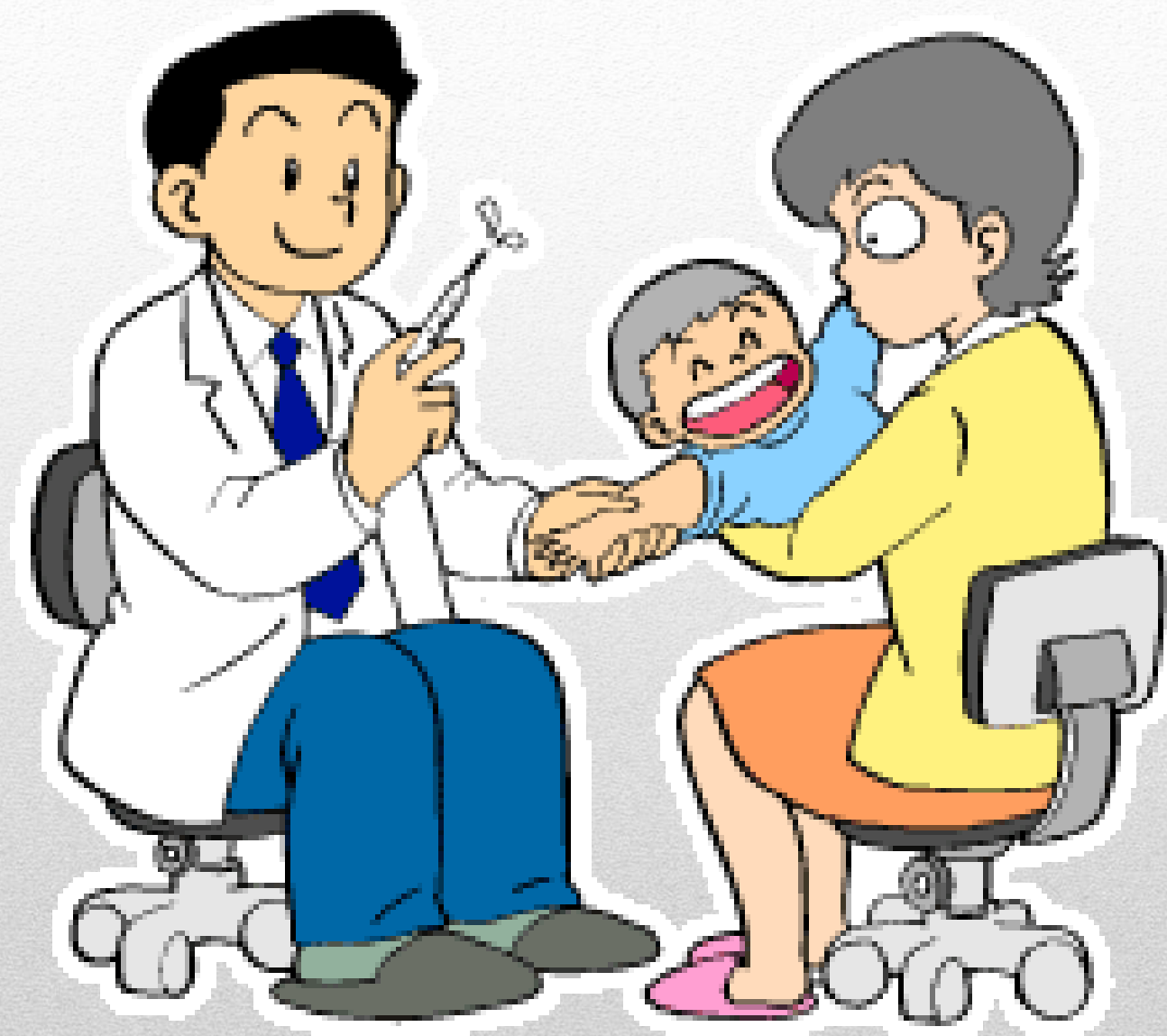
- Condição inerente ao paciente a qual pode aumentar o risco de uma reação adversa ou a gravidade da mesma.
 - Condição que pode comprometer a capacidade da vacina em gerar proteção.
-

Contraindicações e Precauções em Imunização

Condição	Atenuada	Inativada
Alergia a componente	C	C
Encefalopatia	---	C
Gravidez	C	V
Imunossupressão	C	V
Doença grave	P	P
Transfusão	P	V
C=Contraindicada	P=precaução	V=vacinar se indicado

NÃO CONSTITUI CONTRAINDICAÇÃO PARA VACINAÇÃO

- Doença leve
 - Antibioticoterapia
 - Exposição a doença ou convalescença
 - Gravidez em parentes
 - Amamentação (exceto febre amarela)
 - Nascimento prematuro
 - Alergia a substâncias não presentes na vacina
 - Necessidade de realizar PPD
 - Necessidade de realizar múltiplas vacinas.
-



Calendário de Vacinação

Programa Nacional de Imunização

IDADE	VACINAS
1º mês	BCG + Hepatite B
2 meses	Pentavalente (DPT / Hib / Hepatite B) + Pólio (IPV) + Rotavirus
3 meses	Meningococo C + Pneumococo Conjugada 10v
4 meses	Pentavalente (DPT / Hib / Hepatite B) + Pólio (IPV) + Rotavirus
5 meses	Meningococo C + Pneumococo Conjugada 10v
6 meses	Pentavalente (DPT / Hib / Hepatite B) + Pólio (IPV)
9 meses	Febre amarela
12 meses	SCR + Meningococo C + Pneumococo Conjugada 10v
15 meses	Hepatite A + DPT + SCR-V + Pólio (OPV)
4 a 6 anos	DPT + Pólio (OPV) + Varicela

Calendário de Vacinação

Programa Nacional de Imunização

IDADE	VACINAS
6 meses – 5 anos	Gripe trivalente anual
9 anos	HPV (2 doses)
12 anos	Meningococo C
15 anos	Td (tétano, difteria, tipo adulto)

Calendário de Vacinação - SBP e SBIm

IDADE	VACINAS ALTERNATIVAS AO PNI
2 meses	Hexavalente (DPaT/Hib/Hepatite B/IPV) + Rotavirus 5v + Pneumococo13v
3 meses	Meningococo ACWY + Meningococo B
4 meses	Pentavalente (DPaT / Hib / IPV) + Rotavirus 5v + Pneumococo 13v
5 meses	Meningococo ACWY + Meningococo B
6 meses	Hexavalente (DPaT/Hib/Hepatite B/IPV) + Rotavirus 5v + Pneumococo13v
9 meses	Febre amarela
12 - 15 meses	SCR + Varicela + Meningococo ACWY+ Hepatite A
15 meses	Pentavalente (DPaT / Hib / IPV) + SCR-V+ Pneumococo 13v
18 meses	Hepatite A + Meningococo B
4 a 6 anos	DPT + Pólio (OPV) + Meningococo ACWY

Calendário de Vacinação - SBP e SBIm

IDADE	VACINAS ALTERNATIVAS AO PNI
6 meses em diante	Gripe Quadrivalente (anual)
9 anos	Dengue (apenas com sorologia +)
11 anos	Meningococo ACWY
15 anos	Tdap (Tríplice acelular de reforço)
A partir 50 anos	Pneumococo 13-valente, Pneumococo 23-valente, Zoster

As vacinas funcionam DE VERDADE???????



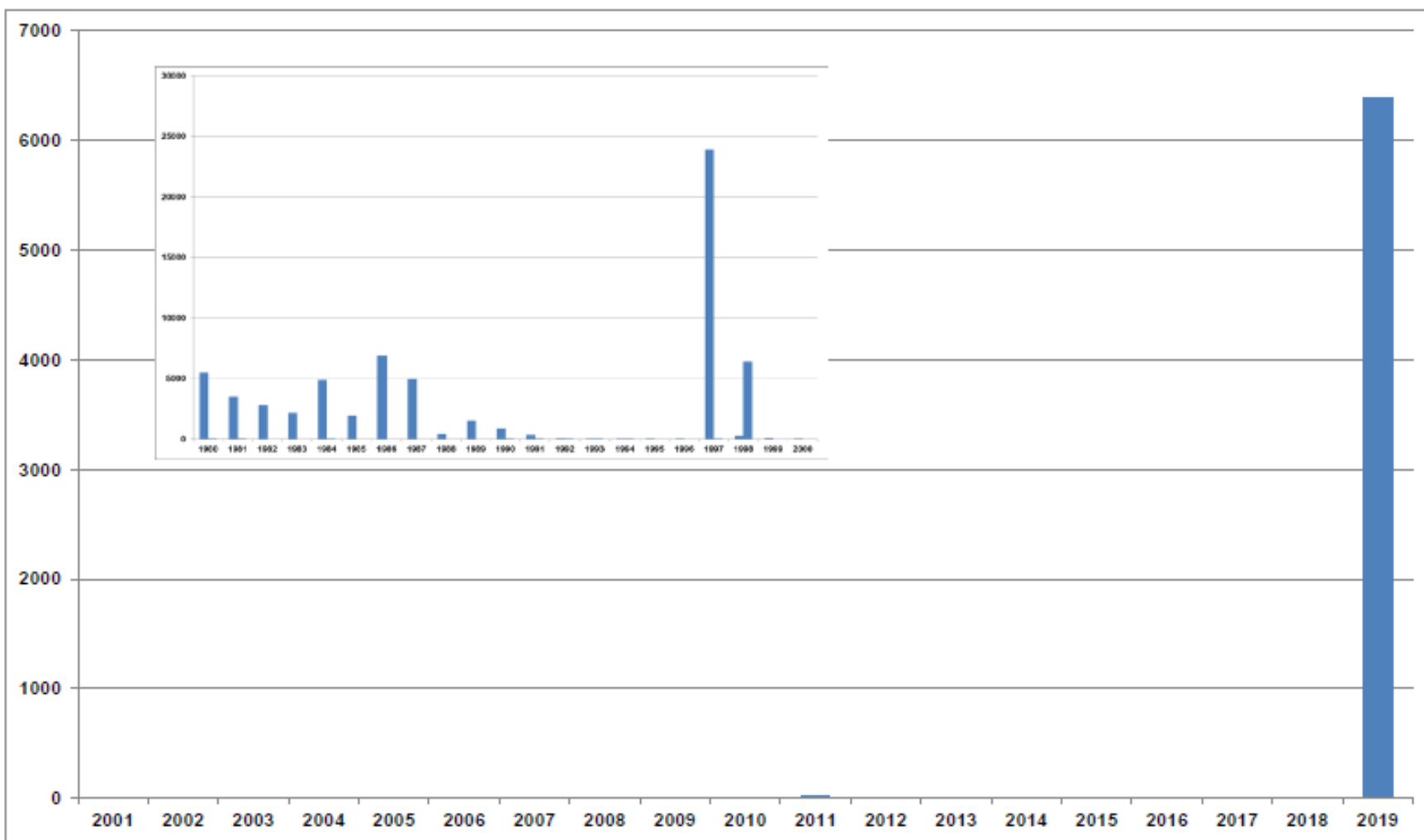
SARAMPO

CASOS CONFIRMADOS, COEFICIENTES DE INCIDÊNCIA e DE LETALIDADE (por 100.000 hab) e ÓBITOS, ESTADO DE SÃO PAULO , 1980 A 2019*

ANO	CASOS	COEF	ÓBITOS	LETAL
1980	5508	22,14	831	15,09
1981	3489	13,54	511	14,65
1982	2818	10,57	554	19,66
1983	2167	7,85	236	10,89
1984	4865	17,18	644	13,24
1985	1921	6,57
1986	6864	23,48
1987	4928	17,05	33	0,67
1988	419	1,42	1	0,24
1989	1503	4,99	4	0,27
1990	873	2,83	8	0,92
1991	339	1,08	0	0
1992	39	0,12	0	0
1993	24	0,07	0	0
1994	13	0,04	0	0
1995	11	0,03	0	0
1996	24	0,07	0	0
1997	23909	68,80	23	0,1
1998	252	0,71	0	0
1999	94	0,26	0	0
2000	10	0,03	0	0

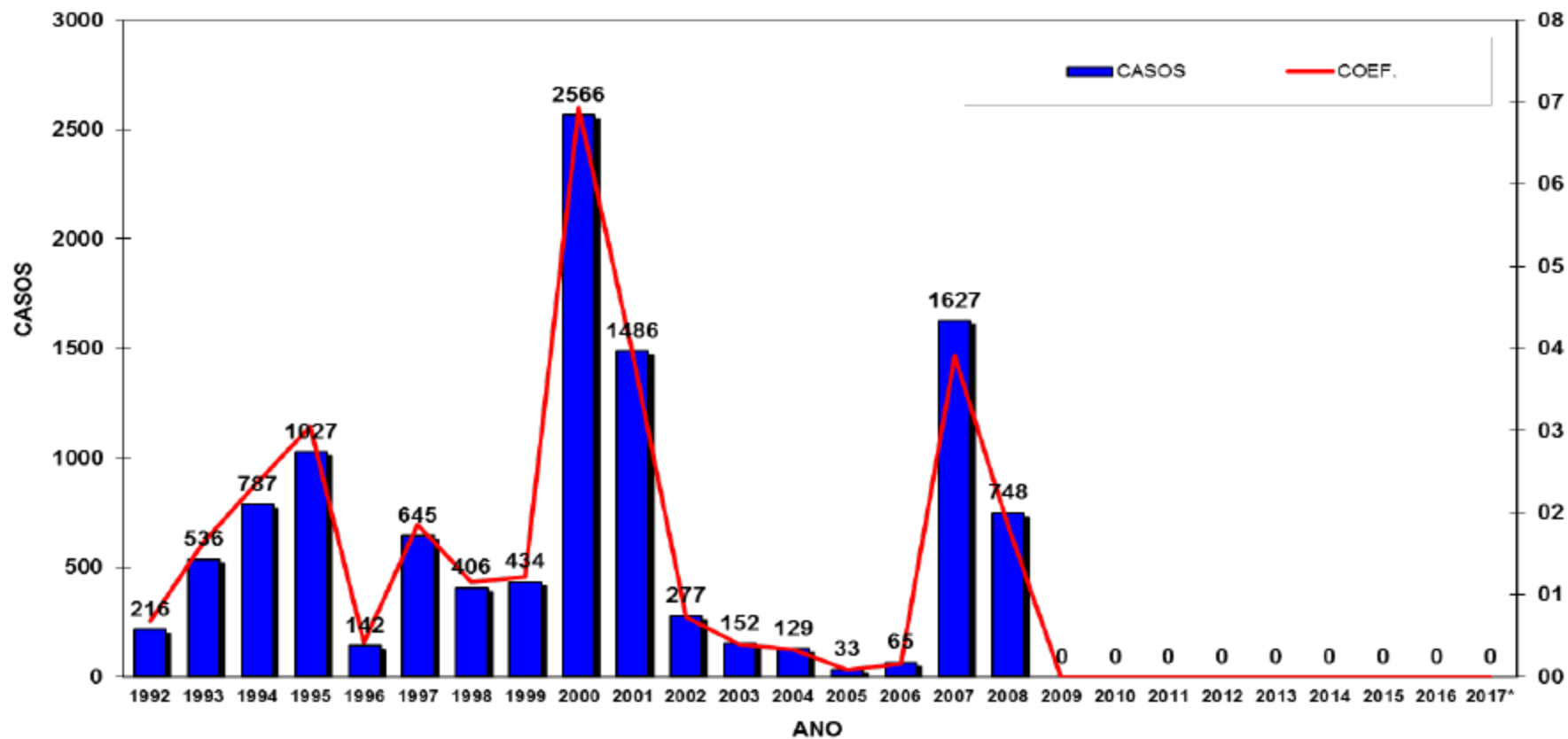
2001	1	0,00	0	0
2002	1	0,00	0	0
2003	0	0,00	0	0
2004	0	0,00	0	0
2005	2	0,00	0	0
2006	0	0,00	0	0
2007	0	0,00	0	0
2008	0	0,00	0	0
2009	0	0,00	0	0
2010	0	0,00	0	0
2011	27	0,07	0	0
2012	1	0,00	0	0
2013	5	0,01	0	0
2014	7	0,02	0	0
2015	2	0,00	0	0
2016	0	0,00	0	0
2017	0	0,00	0	0
2018	5	0,01	0	0
2019	6387	14,40	9	0,14

Fonte: SINANnet / DDTR / CVE (*DADOS EM 03/10/2019)



Sarampo, nº de casos por ano, Estado de São Paulo, 2000-2019*

fonte: SVS/MS; DDTR/CVE/CCD/SES-SP, *dados em 03/10/2019



Rubéola: Casos confirmados e coeficientes de incidência (por 100.000 hab.), Estado de São Paulo, 1992 a 2017*

Fonte:SVS/MS (Guia de Vigilância, 2014), DDTR/CVE/CCD/SES, * dados em 22/08/2017

TÉTANO ACIDENTAL

Frequência de Casos, Coeficiente de Incidência, Número de Óbitos e Letalidade segundo Ano de Início de Sintomas - Estado de São Paulo - período de 1979 a 2016

ANO	FREQUÊNCIA DE CASOS	COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA	NÚMERO DE ÓBITOS	LETALIDADE
1979	188	0,81	74	39,4
1980	172	0,69	53	30,8
1981	174	0,68	63	36,2
1982	132	0,5	45	34,1
1983	160	0,6	63	39,4
1984	191	0,7	71	37,2
1985	132	0,47	51	38,6
1986	132	0,46	46	34,8
1987	160	0,55	71	44,4
1988	154	0,52	67	43,5
1989	133	0,44	59	44,4
1990	133	0,43	48	36,1
1991	114	0,36	31	27,2
1992	111	0,35	49	44,1
1993	109	0,33	41	37,6
1994	114	0,34	39	34,2
1995	105	0,31	32	30,5
1996	88	0,26	32	36,4
1997	72	0,21	31	43,1
1998	57	0,16	26	45,6
1999	66	0,18	22	33,3
2000	33	0,09	13	39,4
2001	47	0,12	16	34,0
2002	46	0,12	14	30,4
2003	30	0,08	12	40,0
2004	34	0,09	14	41,2
2005	35	0,09	16	45,7
2006	31	0,08	9	29,0
2007	21	0,05	7	33,3
2008	31	0,08	10	32,3
2009	31	0,07	10	32,3
2010	18	0,04	4	22,2
2011	27	0,06	10	37,0
2012	19	0,05	9	47,4
2013	25	0,06	8	32,0
2014	16	0,04	5	31,3
2015	22	0,05	11	50,0
2016	4	0,01	0	0

Fonte: SINAN - Divisão de Zoonoses CVE/CCD/SES-SP

Casos autóctones confirmados de tétano acidental no ESP de 2007 a 2019* por faixa etária e vacinação prévia

Fx Etaria (13)	Ign/Branco	UMA	DUAS	TRES	TRES + REFORÇO	TRES + 2 REFORÇOS	NUNCA VACINADO	Total
1 a 4 anos	0	0	1	0	0	0	0	1
5 a 9 anos	0	1	0	0	0	0	0	1
10 a 14 anos	2	0	0	1	1	3	0	7
15 a 19 anos	0	0	0	1	2	1	1	5
20 a 29 anos	7	2	1	0	3	1	4	18
30 a 39 anos	15	2	2	0	0	2	5	26
40 a 49 anos	22	7	0	1	0	1	9	40
50 a 59 anos	32	6	1	1	1	0	9	50
60 a 69 anos	23	8	0	1	0	1	21	54
70 a 79 anos	24	5	2	2	1	0	15	49
80 anos e mais	11	1	0	0	1	0	9	22
Total	136	32	7	7	9	9	73	273

Fonte: SINAN-NET

*dados provisórios até 03-09-2019

TETANO NEONATAL Frequência de Casos, Incidência*, Número de Óbitos e Letalidade no Período de 1979 a 2019** no ESP

Ano	Frequência	Incidência	No. de óbitos	Letalidade
1979	17	0,026	12	70,6
1980	24	0,033	15	62,5
1981	21	0,028	12	57,1
1982	18	0,023	13	72,2
1983	21	0,029	14	66,7
1984	11	0,016	6	54,5
1985	0	0	0	0
1986	6	0,009	3	50
1987	3	0,004	1	33,3
1988	5	0,007	5	100
1989	1	0,001	1	100
1990	2	0,003	0	0
1991	1	0,002	0	0
1992	1	0,002	1	100
1993	2	0,003	2	100
1994	0	0	0	0
1995	1	0,001	1	100
1996	1	0,001	0	0
1997	2	0,003	1	50
1998	1	0,001	1	100
1999	1	0,001	1	100
2000	0	0	0	0
2001	0	0	0	0
2002	0	0	0	0
2003	0	0	0	0
2004	0	0	0	0
2005	0	0	0	0
2006	0	0	0	0
2007	0	0	0	0
2008	0	0	0	0
2009	0	0	0	0
2010	0	0	0	0
2011	0	0	0	0
2012	0	0	0	0
2013	0	0	0	0
2014	0	0	0	0
2015	0	0	0	0
2016	0	0	0	0
2017	0	0	0	0
2018	0	0	0	0
2019	0	0	0	0

Fonte: SINAN-NET - Divisão de zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

*Coeficiente de incidência por 1.000 nascidos vivos

**Dados atualizados em 03/09/2019



ORIGINAL ARTICLE

The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme

Tim R H Read,¹ Jane S Hocking,² Marcus Y Chen,¹ Basil Donovan,³ Catriona S Bradshaw,⁴ Christopher K Fairley¹



RESEARCH ARTICLE

Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain

Jordi Càmera¹, José María Marimón^{2,3}, Emilia Cercenado^{3,4}, Nieves Larrosa⁵, María Dolores Quesada^{3,6}, Dionisia Fontanals⁷, Meritxell Cubero^{1,3}, Emilio Pérez-Trallero^{2,3}, Asunción Fenoll⁸, Josefina Liñares^{1,3}, Carmen Ardanuy^{1,3*}

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

ORIGINAL ARTICLE



Rapid Decrease in Rates of Hospitalization Resulting From Invasive Pneumococcal Disease and Community-Acquired Pneumonia in Children Aged <60 Months After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction in Argentina

Eduardo L. López,¹ Eduardo Glatstein,² Gustavo C. Ezcurra,² Marisa Iacono,⁴ Eduardo Teplitz,⁵ Analia V. Garnerio,² Daniela L. Lazzarini,¹ Miryan Vázquez,¹ and Maria M. Contrini¹

¹Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez," Buenos Aires, Argentina; ²Hospital de Niños "Santísima Trinidad," Córdoba, Argentina; ³Hospital de Niños "Dr. Juan B. Habert," Santa Fe, Argentina; ⁴Hospital de Niños "Dr. Juan B. Habert," Santa Fe, Argentina; ⁵Hospital de Niños "Dr. Juan B. Habert," Santa Fe, Argentina; ⁶Hospital de Niños "Dr. Juan B. Habert," Santa Fe, Argentina; ⁷Hospital de Niños "Dr. Juan B. Habert," Santa Fe, Argentina; ⁸Hospital de Niños "Dr. Juan B. Habert," Santa Fe, Argentina

RESEARCH ARTICLE

Reduction in all-cause otitis media-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil

Ana L. Sartori^{1,2}, Ruth Minamisava³, Ana L. Bierrenbach¹, Cristiana M. Toscano¹, Eliane T. Afonso⁴, Otaliba L. Morais-Neto¹, José L. F. Antunes⁵, Elier B. Cristo⁶, Ana Lucia Andrade^{1*}

RESEARCH ARTICLE

Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis

Ana Lucia Andrade^{1*}, Eliane T. Afonso^{1,2,3}, Ruth Minamisava⁴, Ana Luiza Bierrenbach¹, Elier B. Cristo⁵, Otaliba L. Morais-Neto¹, Gabriela M. Policena¹, Carla M. A. S. Domingues⁶, Cristiana M. Toscano¹

Vaccine 35 (2017) 2025–2033



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

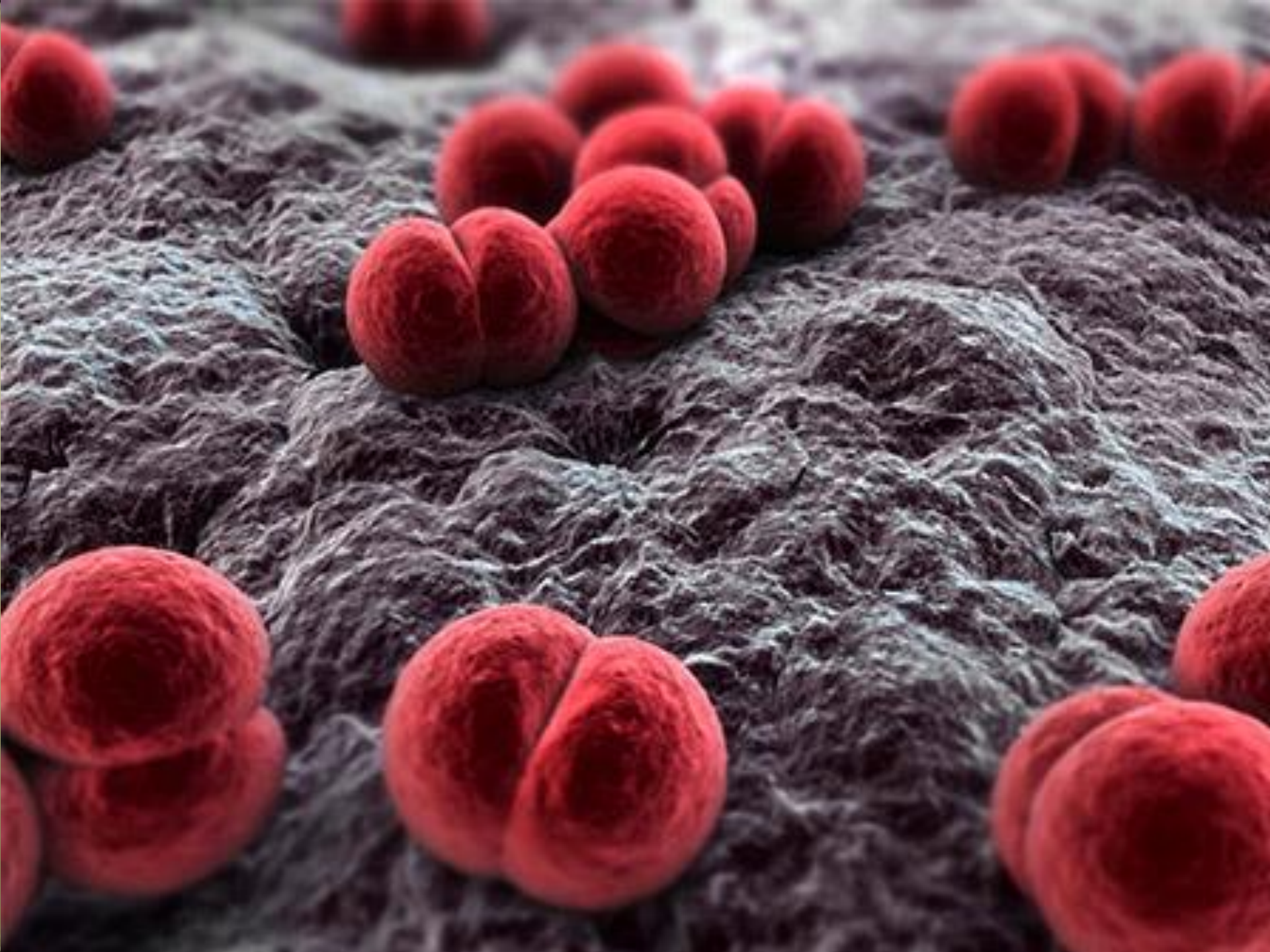


Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil



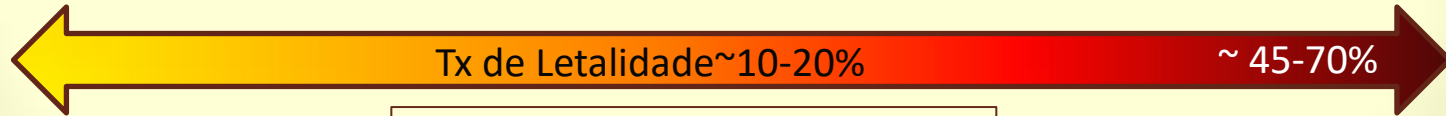
Ana Lucia Andrade^{a,*}, Ruth Minamisava^b, Lisia Moura Tomich^a, Ana Paula Lemos^c, Maria Cecilia Gorla^c, Maria Cristina de Cunto Brandileone^c, Carla Madga S. Domingues^d, Camile de Moraes^d, Gabriela Policena^a, Ana Luiza Bierrenbach^{a,e}, Meningococcal Study Group





Doença meningocócica

Variabilidade de Manifestações Clínicas



**Portador
assintomático**

**Meningococemia
Meningite
Doença oculta (FSSL)
Outras apresentações**

**Meningococemia
fulminante**

~10–35% das pessoas portadoras em algum momento, variando com a idade e o contexto¹⁻⁵



Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed, 2008

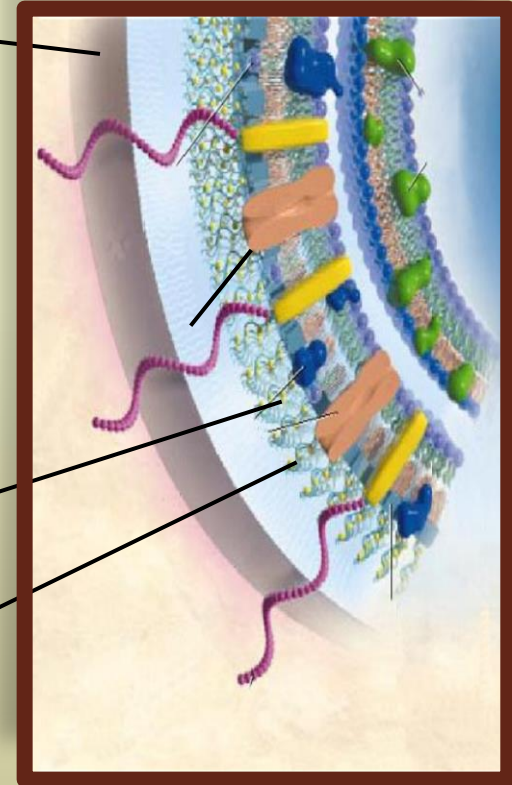
DM – Rápido acometimento e progressão

Progressão dos sintomas não específicos iniciais até a morte em 24 horas.



Classificação da *N. meningitidis* baseada nas estruturas de superfície

- Cápsula Polissacarídica
 - *N. meningitidis* é classificada em 12 sorogrupos de acordo com a cápsula polissacarídica
 - A maioria das doenças ocorre graças aos sorogrupos A, B, C, W-135, X e Y
- Proteínas da membrana externa (PMEs)
 - PME B (sorotipo) and PME A (sorosubtipo)
- Lipooligossacarídeo (LOS)
 - Imunotipo

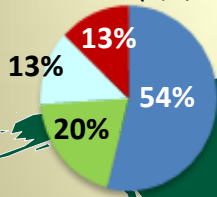


Distribuição Global por Grupo e Incidência da DM

Canadá² 2006

N=210

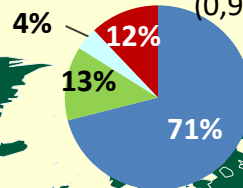
(0,5/100.000 em 2008)²



União Européia¹ 2009

N=4.487

(0,9/100.000 em 2009)²



EUA 2008²

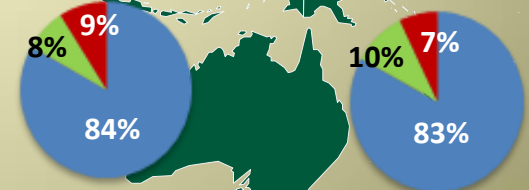


„Epidemiologia flutuante“

Zelândia³ 2007

N=105

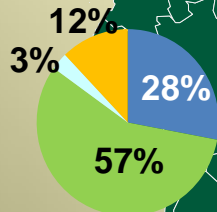
(2,4/100.000 em 2010)²



Cinturão Africano de Meningite² 2006

N=2.192

(10–1.000/100.000 durante epidemias)²



América Latina/Caribe 2010²

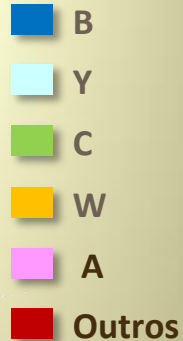
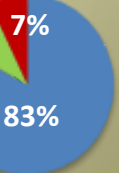
N=989

(0,5–0,6/100.000 em 2008–2010)²

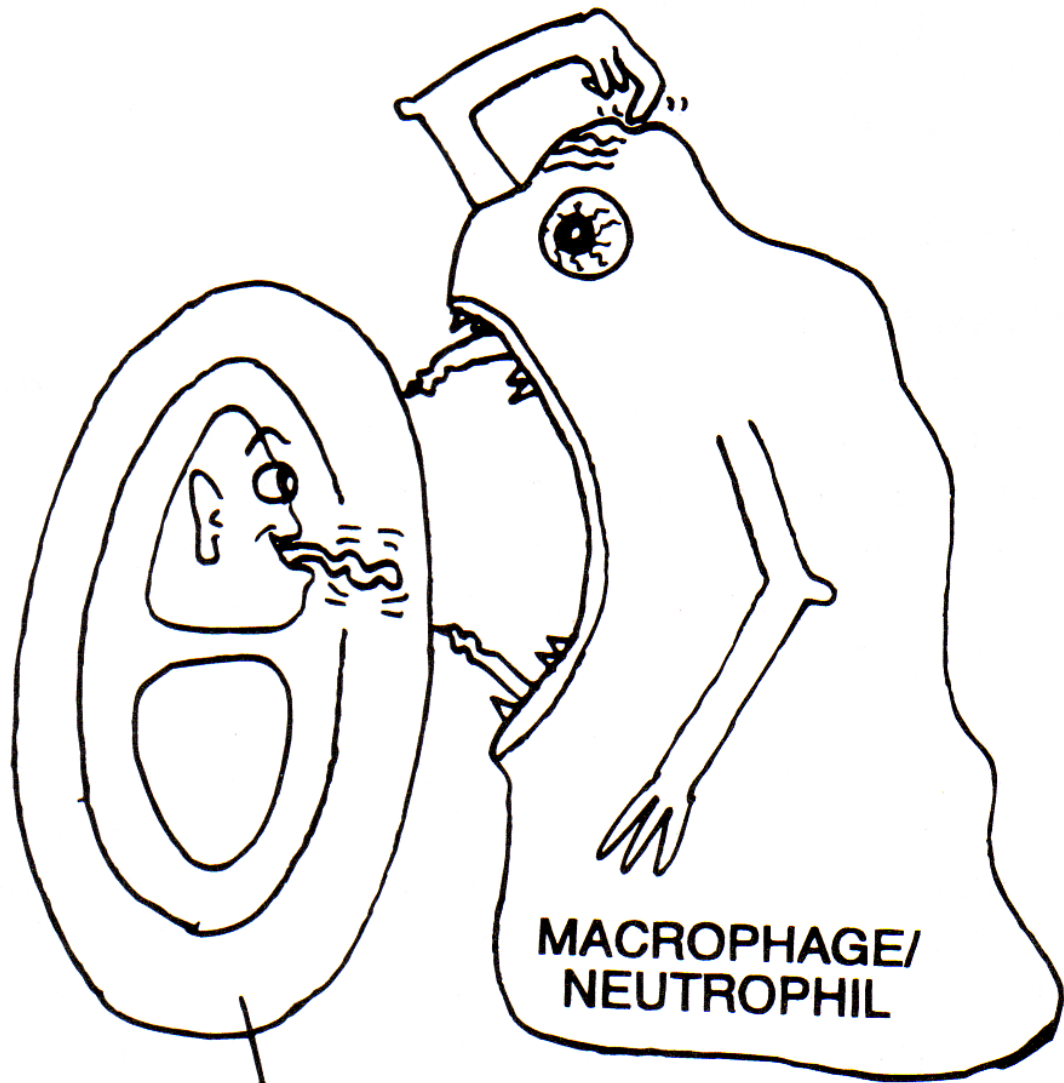
Austrália² 2007

N=267

(1,2/100.000 em 2009)²

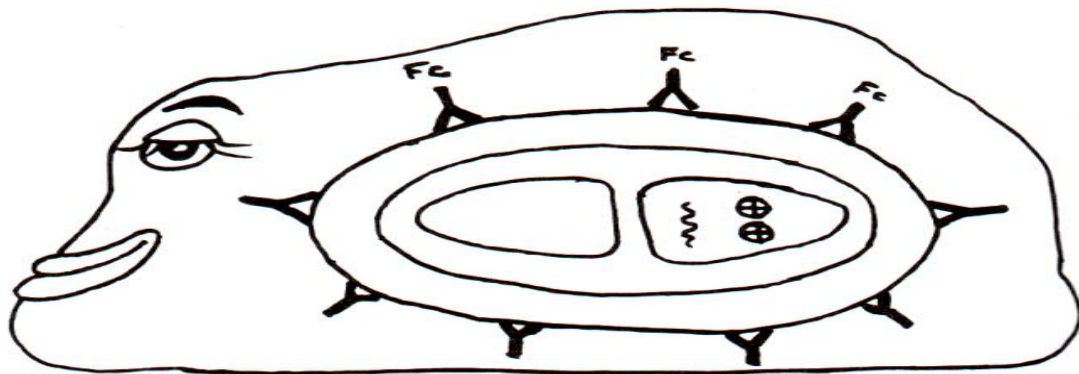
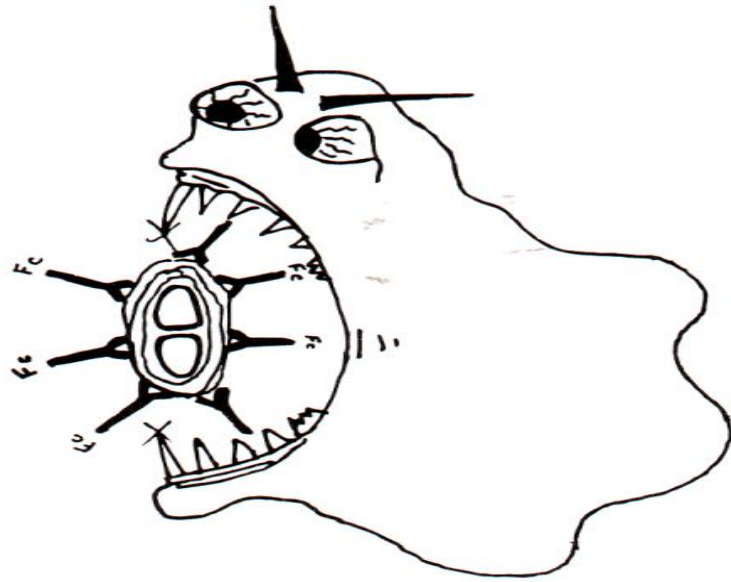
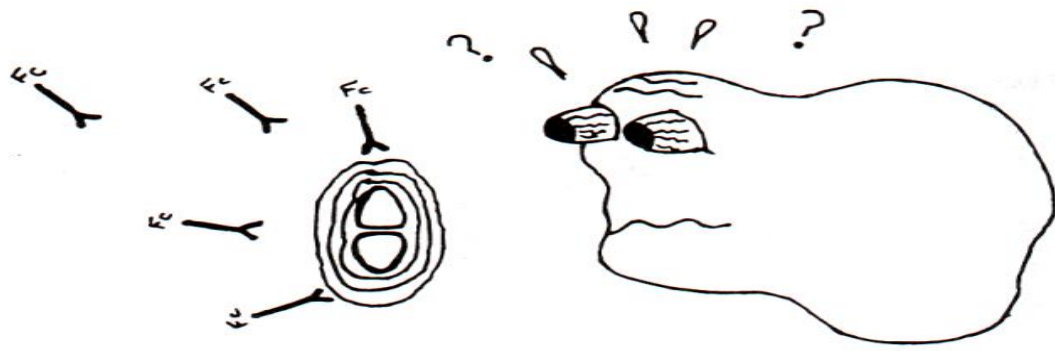


1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. 2. Halperin S, et al. *Vaccine* 2012; suppl 30:B26–36. 3. <http://www.health.govt.nz/your-health/conditions-and-treatments/diseases-and-illnesses/meningococcal-disease> (last accessed May 2013).



MACROPHAGE/
NEUTROPHIL

CAPSULE OF
Streptococcus
pneumoniae



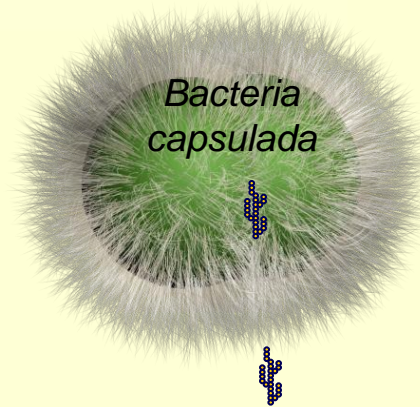
Vacinas conjugadas

Vacina de polisacárideos capsulares

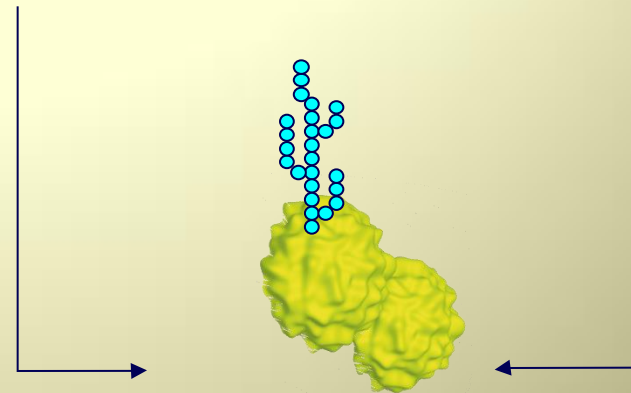
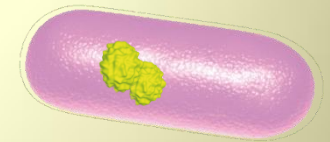
Conjugada com uma proteína carreadora

Toxóide tetânico
Toxóide diftérico
Proteína D

- ✓ Vacina imunogênica para criança de baixa idade
- ✓ Induz resposta imune celular com memória imunológica



Proteína



Ligação química
Polissacarídeo+Proteína

Vacina Quadrivalente contra o Meningococo

- **Nimenrix (GSK → Pfizer)**
 - Licenciada para uso em crianças a partir de 2 meses de idade
 - Dose única na bula para crianças maiores de 1 ano
 - Recomendado um reforço após 6 anos e pelo menos uma dose na adolescência (SBP)
 - 1ª dose entre 2 e 11 meses – 2 doses + reforço após 1 anos
 - Bem tolerada, baixa frequência de reações.
- **Menveo (Novartis → GSK)**
 - Licenciada para uso em crianças a partir de 2 meses de idade
 - Dose única na bula para crianças maiores de 2 anos
 - Recomendado um reforço após 6 anos e pelo menos uma dose na adolescência (SBP)
 - 1ª dose entre 2 e 6 meses – 2 doses + reforço após 1 anos
 - 1ª dose entre 7 e 24 meses – 2 doses, sendo a segunda após um ano de idade
 - Frequência um pouco maior de eventos adversos locais.
- **Menactra (Sanofi)**
 - Licenciada para uso em crianças a partir de 9 meses de idade
 - Dose única na bula para crianças maiores de 2 anos
 - Recomendado um reforço após 6 anos e pelo menos uma dose na adolescência (SBP)
 - 1ª dose entre 9 e 24 meses – 2 doses, sendo a segunda após um ano de idade
 - Frequência um pouco maior de eventos adversos locais.

TODAS COM BOA IMUNOGENICIDADE E EFICÁCIA

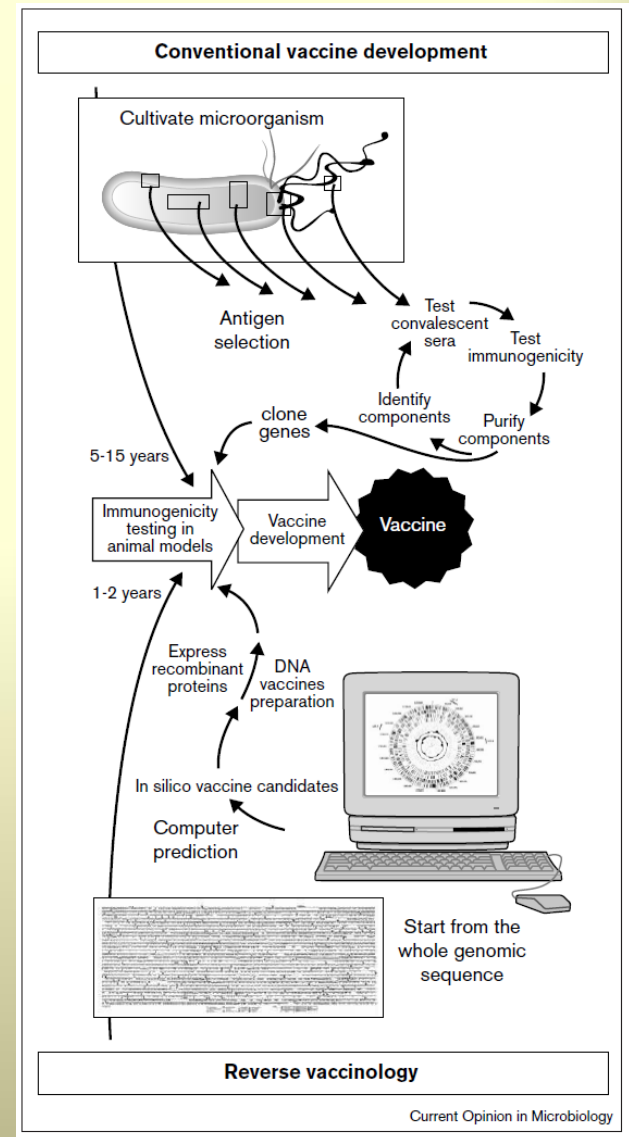
Vacina contra o meningococo B

Dificuldades no desenvolvimento

- A cápsula polissacarídica do meningococo B é estruturalmente idêntica à moléculas das células fetais cerebrais
 - Induz a uma resposta imune fraca.
 - Pode induzir à produção de autoanticorpos.
- Vacina da membrana da vesícula externa (vacina cubana VaMenGoc)
 - PorA específica para cada cepa e muito variável entre diferentes cepas.
 - Cada surto/epidemia necessita sua própria vacina.
 - As vacinas necessitariam incorporar múltiplas PorA.

Vacinologia Reversa

- Identificação *in silico* de candidatos promissores para novas vacinas.
- Não há necessidade de crescimento do patógeno.
- A partir da decodificação do genôma de determinados patógenos, a comparação entre eles e mecanismos já conhecidos de doenças, permitem a seleção de produtos genômicos (proteínas) com potencial de ser imunogênicos.

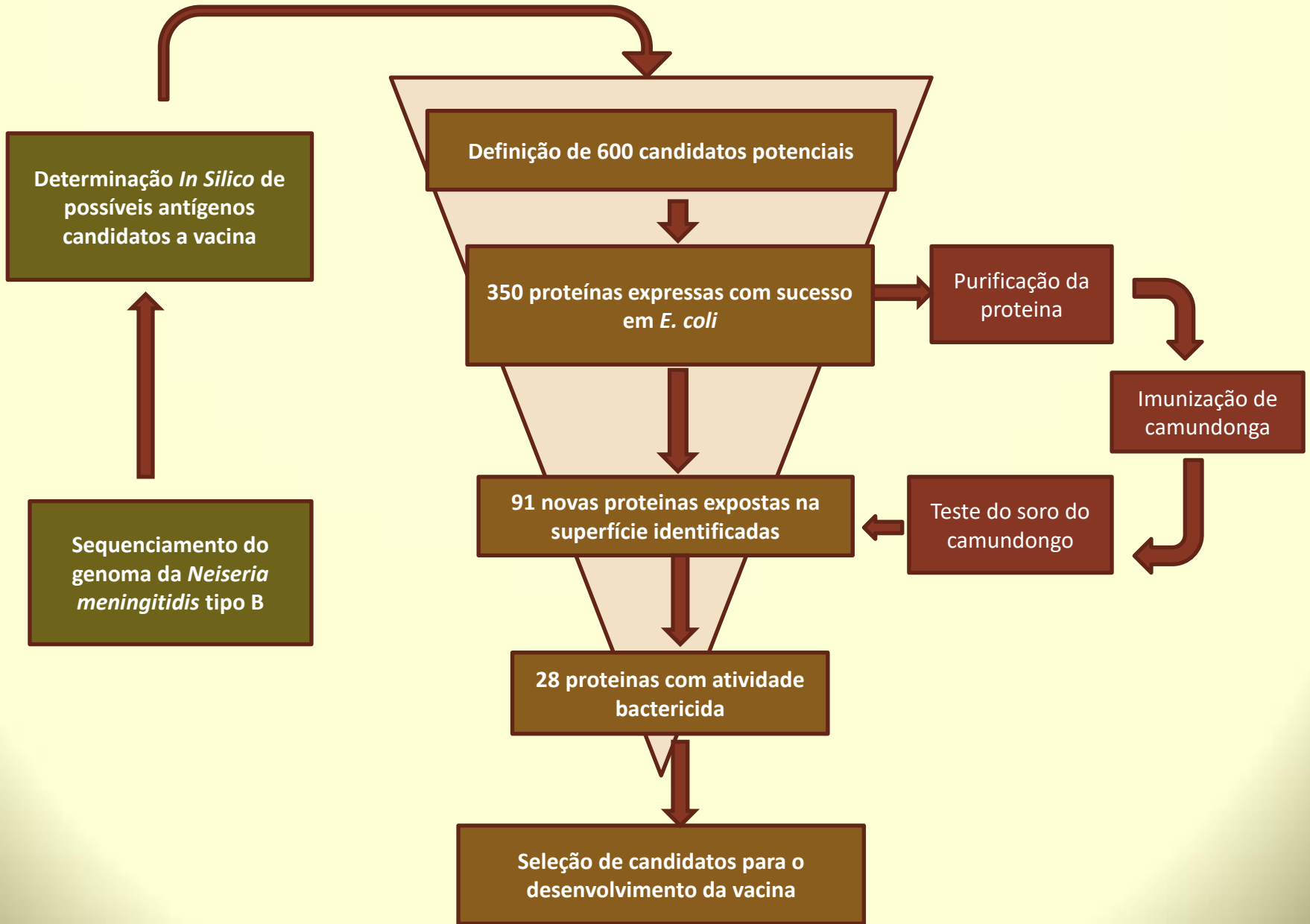


Vacinologia Reversa

- Utilização de programas especiais de computador que permitem a identificação sistemática de proteínas com probabilidade de estarem expostas na superfície do patógeno.
- Esta estratégia geralmente identifica centenas de potenciais candidatos.
- Estas proteínas são então expressas em *Escherichia coli*, as proteínas recombinantes purificadas e então utilizadas na imunização de ratos.
- Os anticorpos do ratos são avaliados quanto a especificidade, acesso à proteína de superfície do patógeno e atividade bactericida.

Vacinologia Reversa

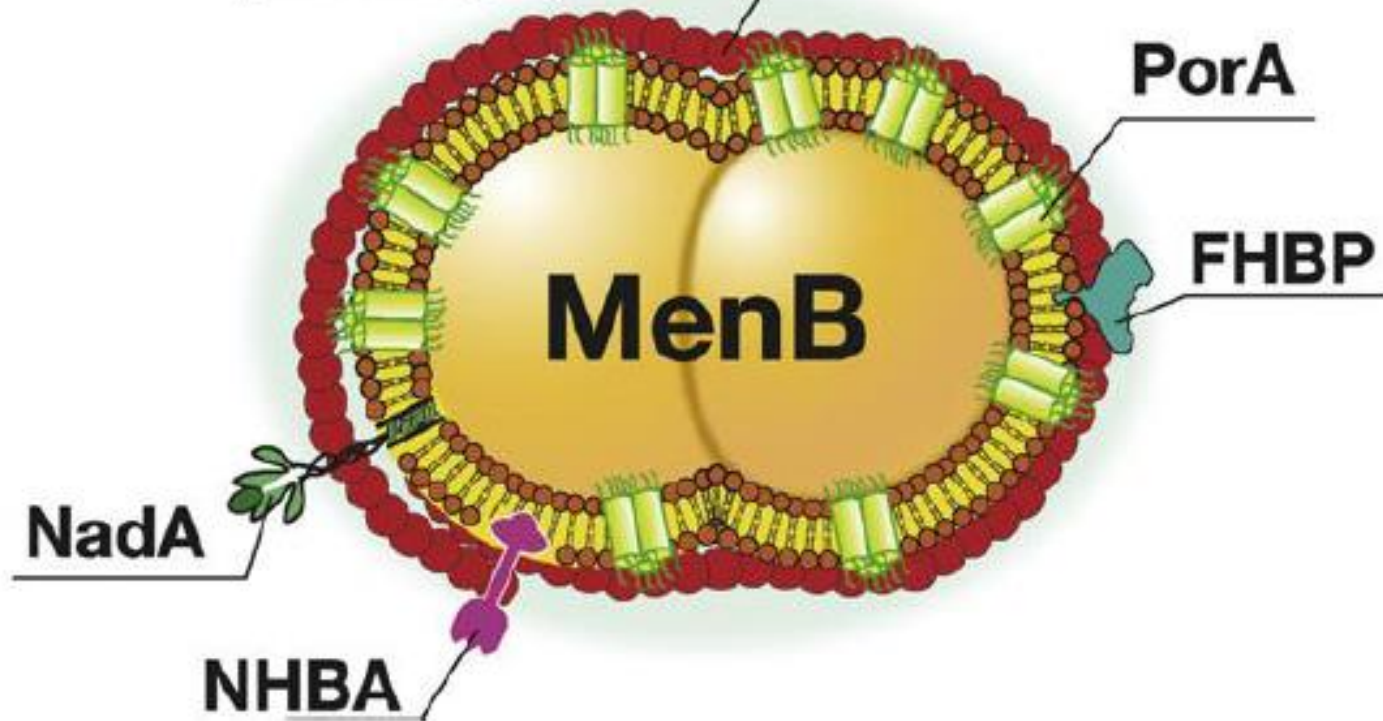
- Cada passo do processo reduz o número de potenciais candidatos a uma vacina, restando um grupo seleto de proteínas que satisfaz a todos os critérios, aumentando a probabilidade de sucesso no desenvolvimento de uma nova vacina.
- Seleção de candidatos que sejam comuns a diferentes sorotipos de um mesmo patógeno.

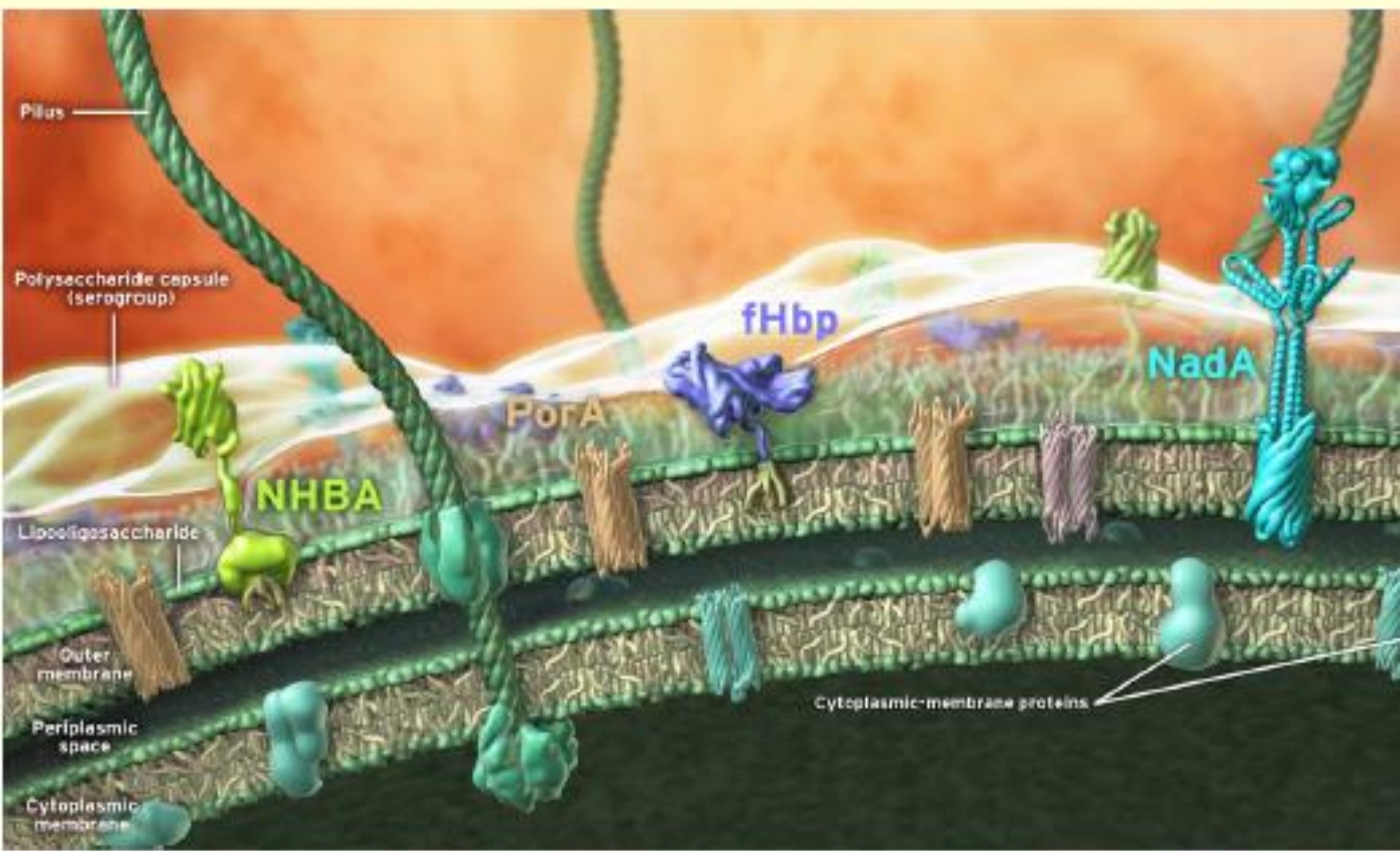


VACINOLOGIA REVERSA

Capsular polysaccharide

(self antigen)





Pilus

Polysaccharide capsule (serogroup)

fHbp

NadA

PoFA

NHBA

Lipooligosaccharide

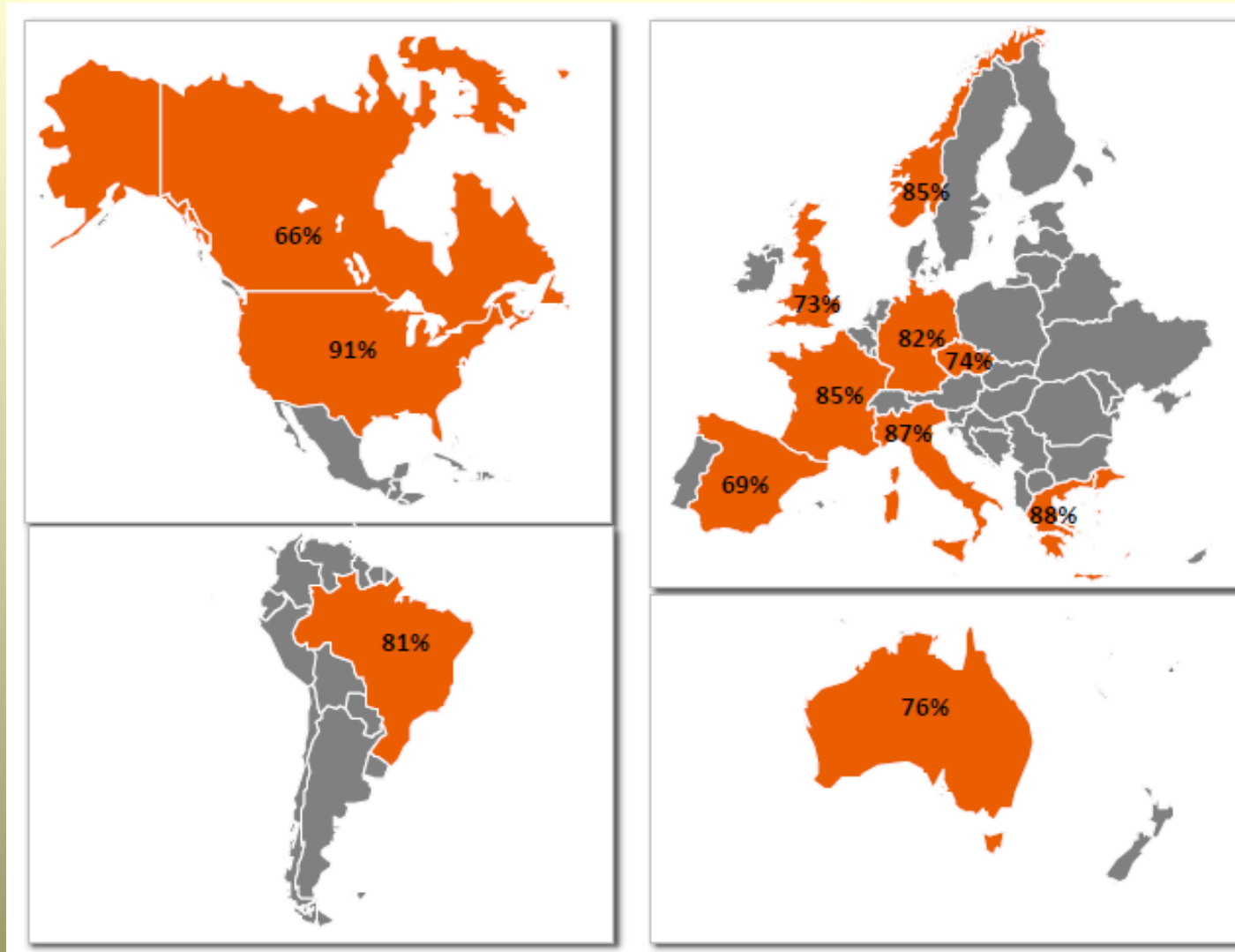
Outer membrane

Periplasmic space

Cytoplasmic membrane

Cytoplasmic-membrane proteins

Previsão de cobertura vacinal para as cepas circulantes de meningococo B em diferentes regiões





Virus da Dengue

- Arbovirus: transmitido por mosquitos
- RNA-virus de fita simples, da família FLAVIVIRIDAE (Febre Amarela, Encefalite Japonesa, Virus do Nilo Ocidental)
- Quatro sorotipos virais (DEN-1, 2, 3, 4)

Virus da Dengue

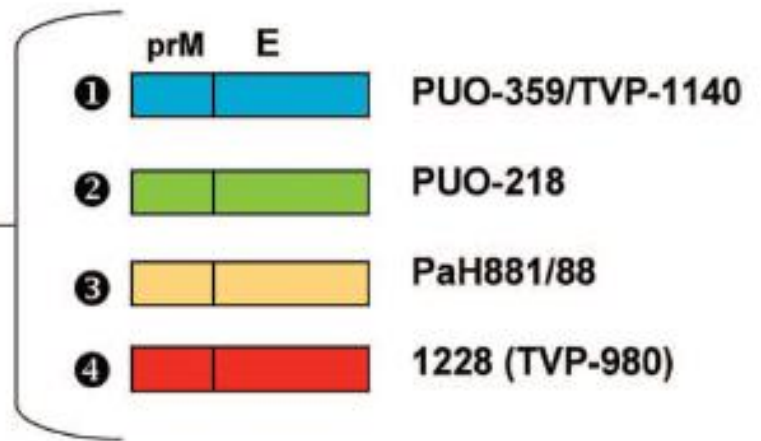
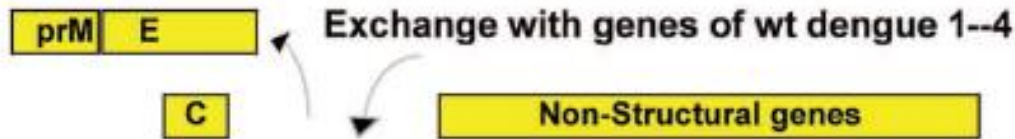
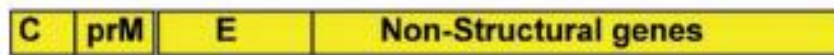
- Cada sorotipo propicia imunidade específica permanente e imunidade cruzada de curta duração.
- Todos os sorotipos podem causar doença grave ou fatal.
- Há uma variação genética entre os sorotipos; alguns parecem ser mais virulentos ou ter um potencial maior para causar epidemias.
- Podem ocasionar surtos ou epidemias em áreas urbanas.

Características requeridas de uma vacina de vírus vivo atenuado para a dengue

- Estabilidade genética e fenotípica.
- Não ser transmitida por vetores (artropodes)
- Não haver reversão para a forma virulenta
- Não ser susceptível a recombinação com um flavivirus selvagem
- Sem risco de viscerotropismo
- Sem risco de potencialização de doença (via anticorpos) em infecções pelo vírus selvagem.
- Immunogenicidade simultânea para os quatro tipos virais (humoral e celular).
- Pouco reatogênica e segura.



Yellow fever V 17D cDNA



4 chimeric cDNAs

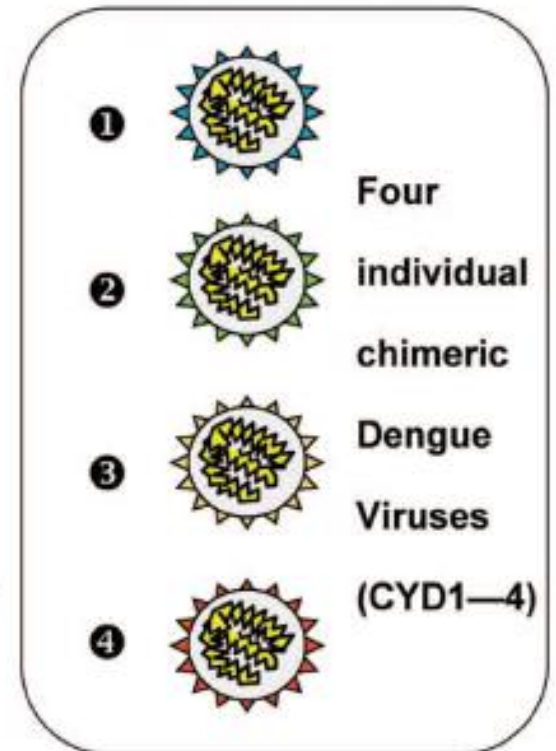


Individually transcribed to RNA

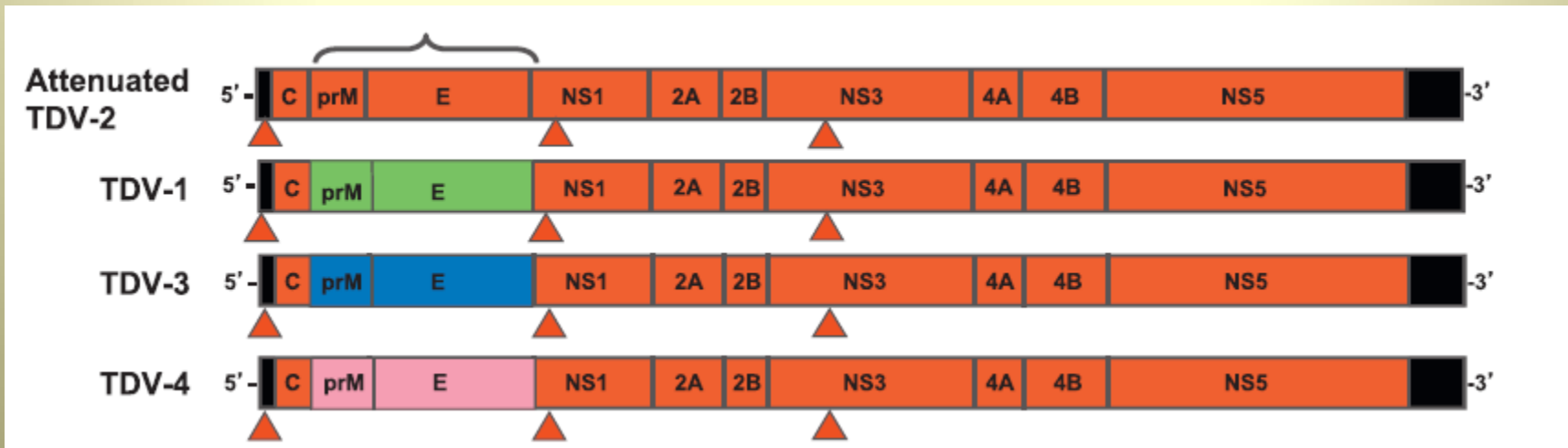


RNA transfection

Virus grown
in Vero cells



TAK-003 é baseada no vírus da dengue completo (tipo 2) modificado para expressar antígenos dos demais tipos (1,3,4)



Vacina recombinante atenuada quadrivalente (NIH – Butantan)

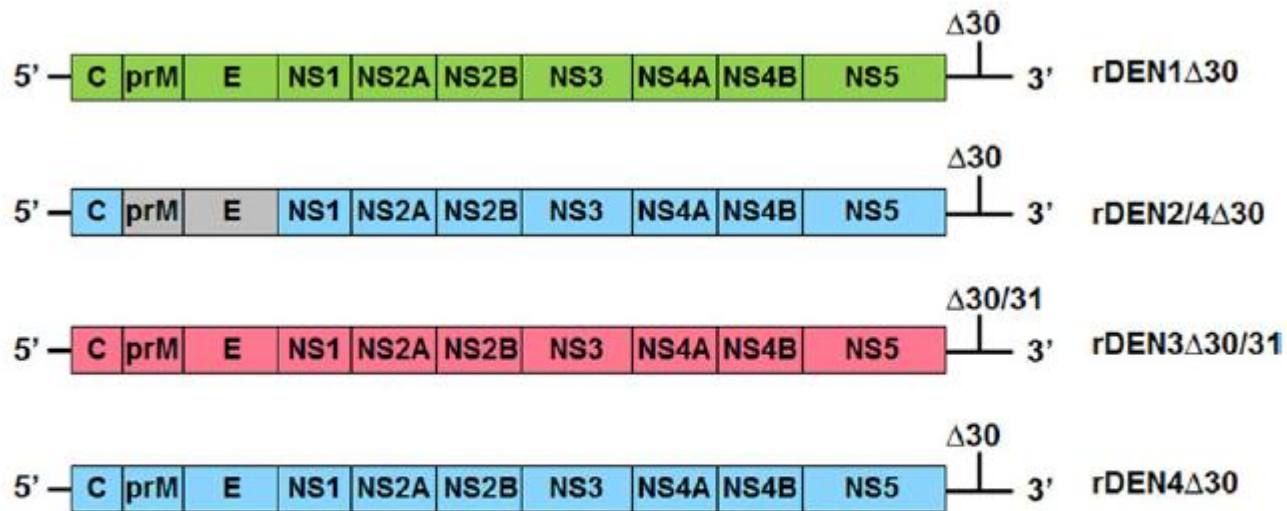


Figure 1. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) TetraVax-DV-TV003 candidate (TV003). Recombinant attenuated DENV vaccine candidates were constructed by deletion of nucleotides from the 3' UTR ($\Delta 30$ and $\Delta 30/31$) or by chimerization of genomic regions from different serotypes (prM and E genes from DENV-2 chimerized into DENV-4 $\Delta 30$). Provided courtesy of NIAID.

OBRIGADO



marcelo.vallada@hc.fm.usp.br
