



Bases Imunopatológicas das Vacinas

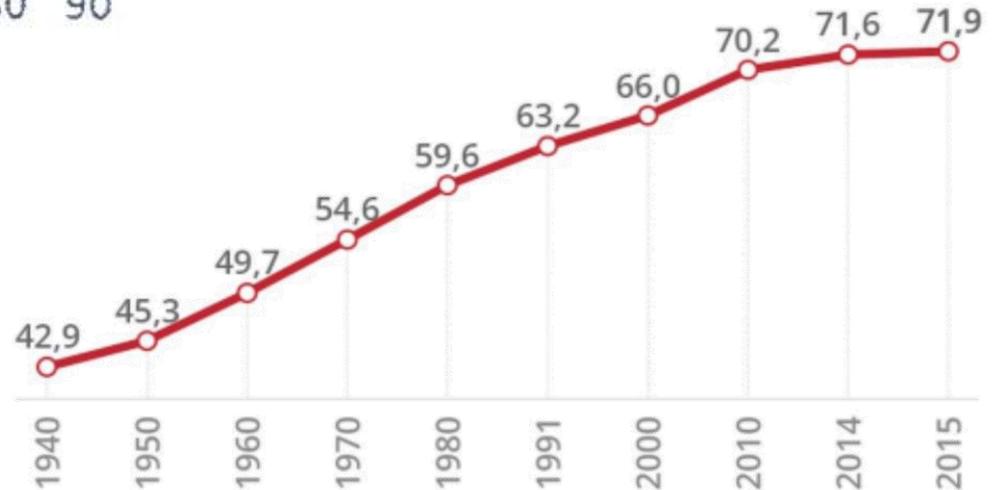
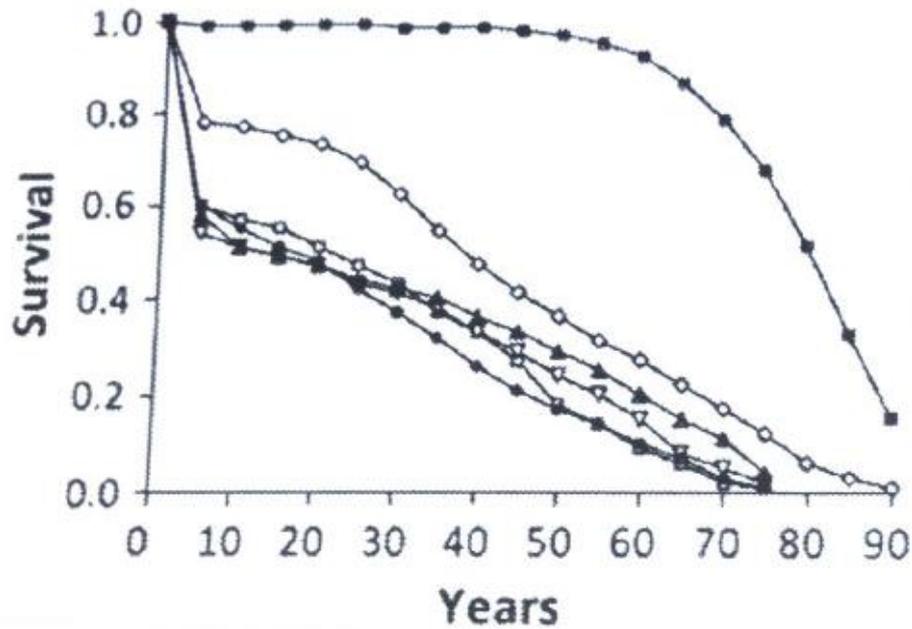
Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



burns@usp.br

Sobrevida ao longo do ano



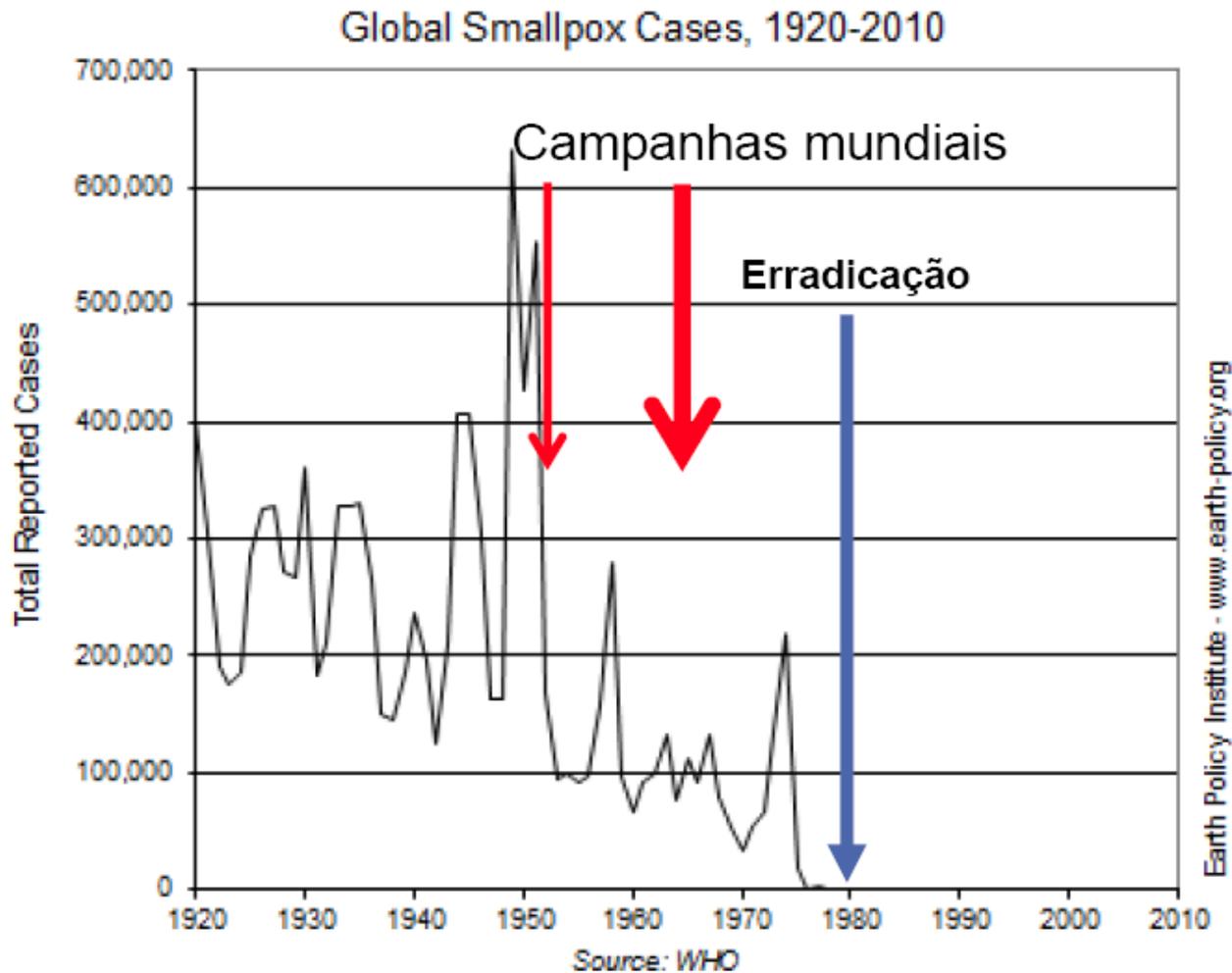
Sobrevida ao longo do ano



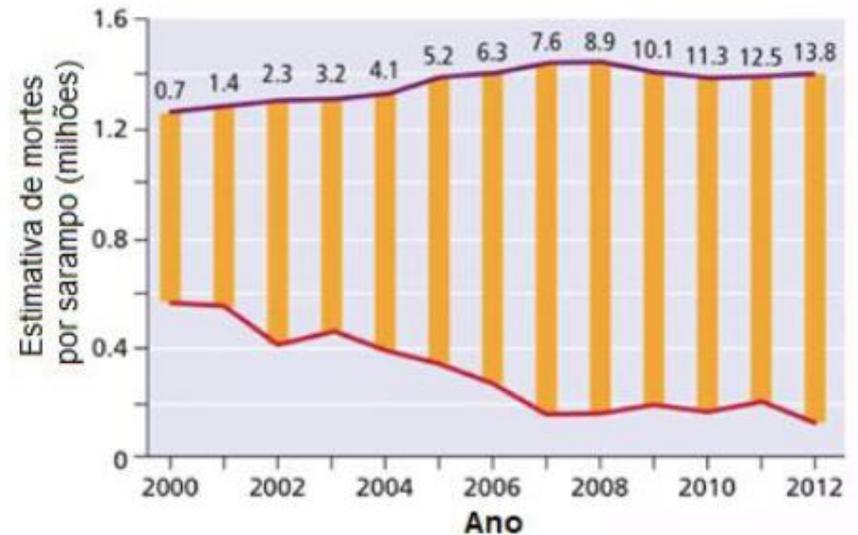
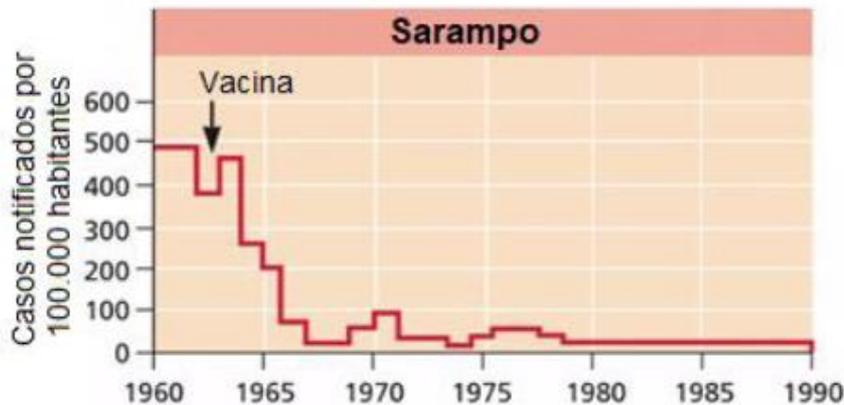
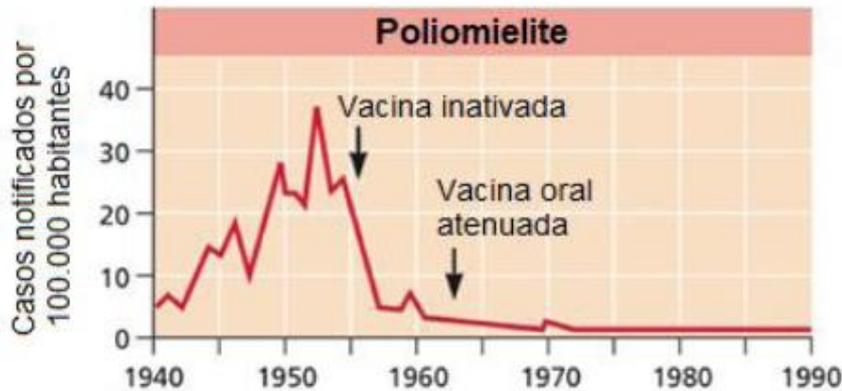
Vacinas

- Substância capaz de gerar uma resposta imune contra antígeno nela contido
- Resultado: destruição/neutralização do agente que contém o antígeno
- Uma vacina contém
 - Antígeno (estrutura a qual se quer induzir uma resposta imune),
 - Adjuvante;
 - Rota/método de aplicação
- Vacinas profiláticas contra
 - Agentes infecciosos que causam infecção aguda
 - Agentes infecciosos que provocam doenças crônicas
- Vacinas terapêuticas (imunoterapia)
 - Câncer
 - Infecções crônicas
 - Doenças Neurodegenerativas
 - Receptores de membrana e mediadores

Varíola



Poliomielite e Sarampo



- Estimativa de mortes na ausência de vacinação
- Estimativa de mortes com a vacinação
- Estimativa de mortes prevenidas com a vacinação contra o sarampo

Características Ideais

- Segura: não causa doença, efeitos colaterais mínimos
- Induz resposta imune protetora com uma ou poucas doses
- A resposta deve ser duradoura
- Baixo custo
- Estável geneticamente
- Fácil de produzir, transportar e guardar
- Via de administração que facilita o uso

Imunidade de “Rebanho”

- Nenhuma vacina protege 100% dos vacinados
- Após um certo percentual de proteção, o agente deixa de circular
- Este limite é variável e específico para cada população
- Exemplos:
 - Varíola – 80 a 85%
 - Sarampo – 93 a 95%

Imunologia e Resposta a Vacinas

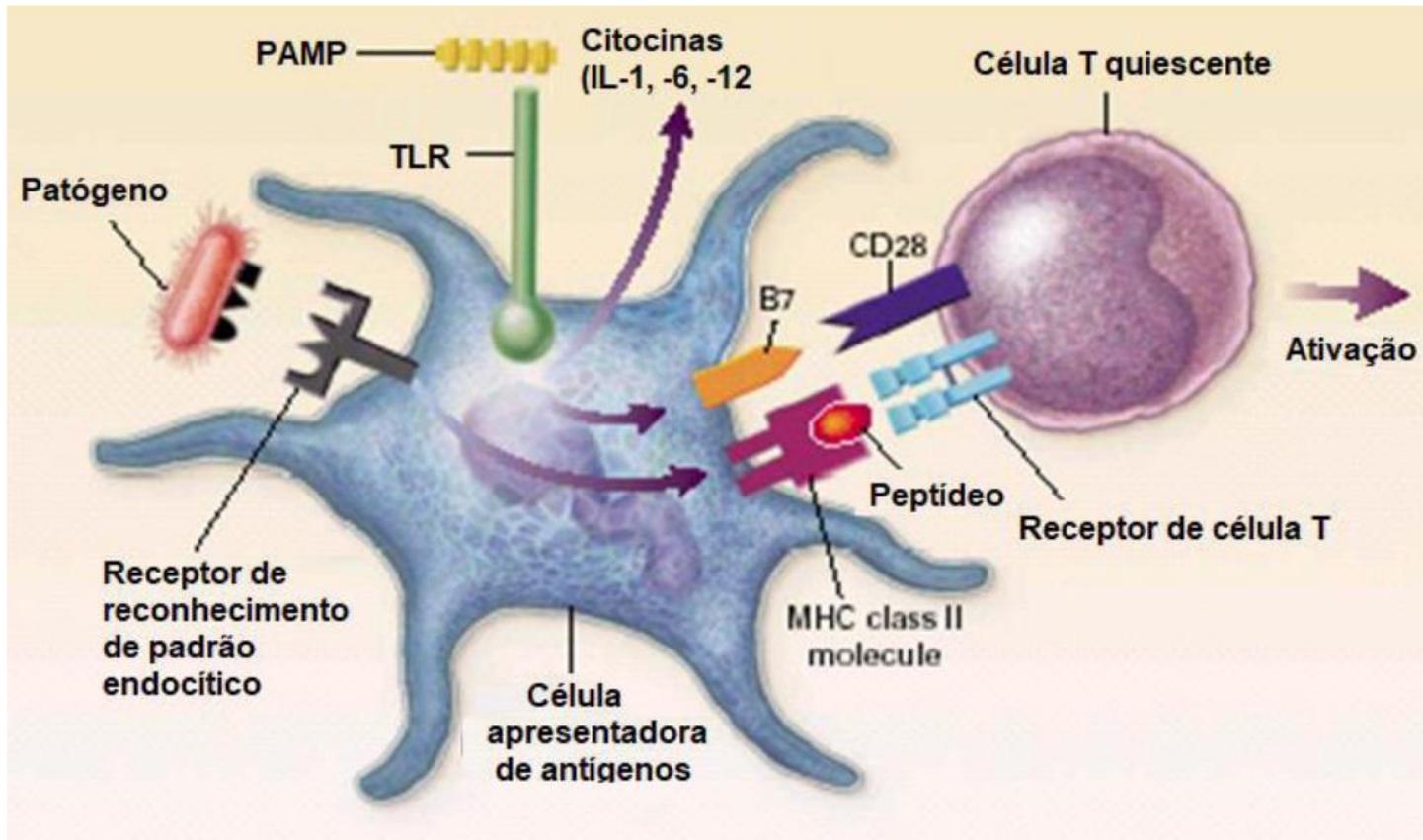
- Respostas Imunes induzidas pela vacina
- Simulação de encontro com patógeno / infecção

Adjuvantes

- Substâncias formuladas com algumas vacinas para estimular o reconhecimento imune
 - Reduzem a quantidade de antígeno necessário
 - Liberação lenta do antígeno no local da injeção
 - Inflamação
 - Licenciados
 - Alum
 - AS04, ligante do TLR4 (Cervarix)
 - MF59
 - Muitos outros em desenvolvimento

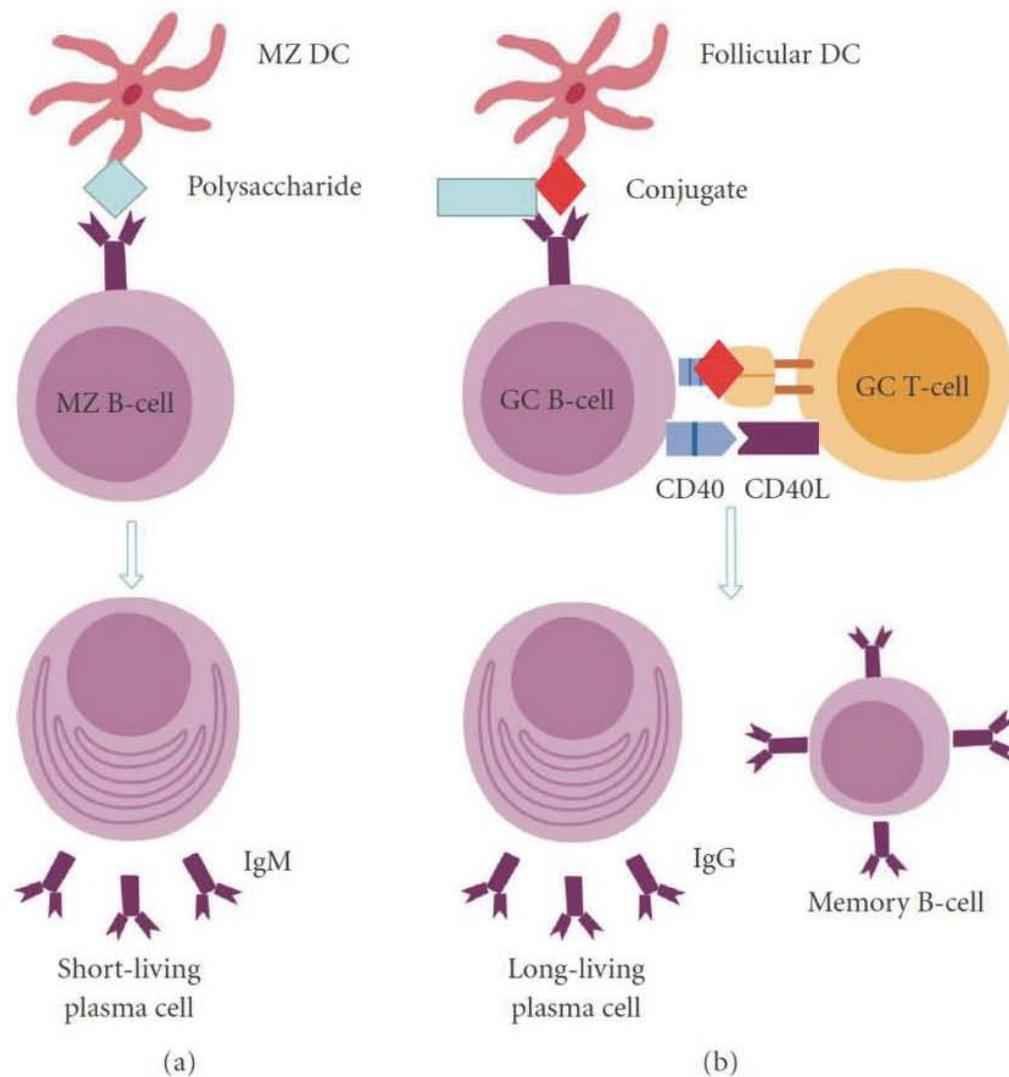
Adjuvantes

- Estimulam
 - Imunidade Inata
 - Células dendríticas

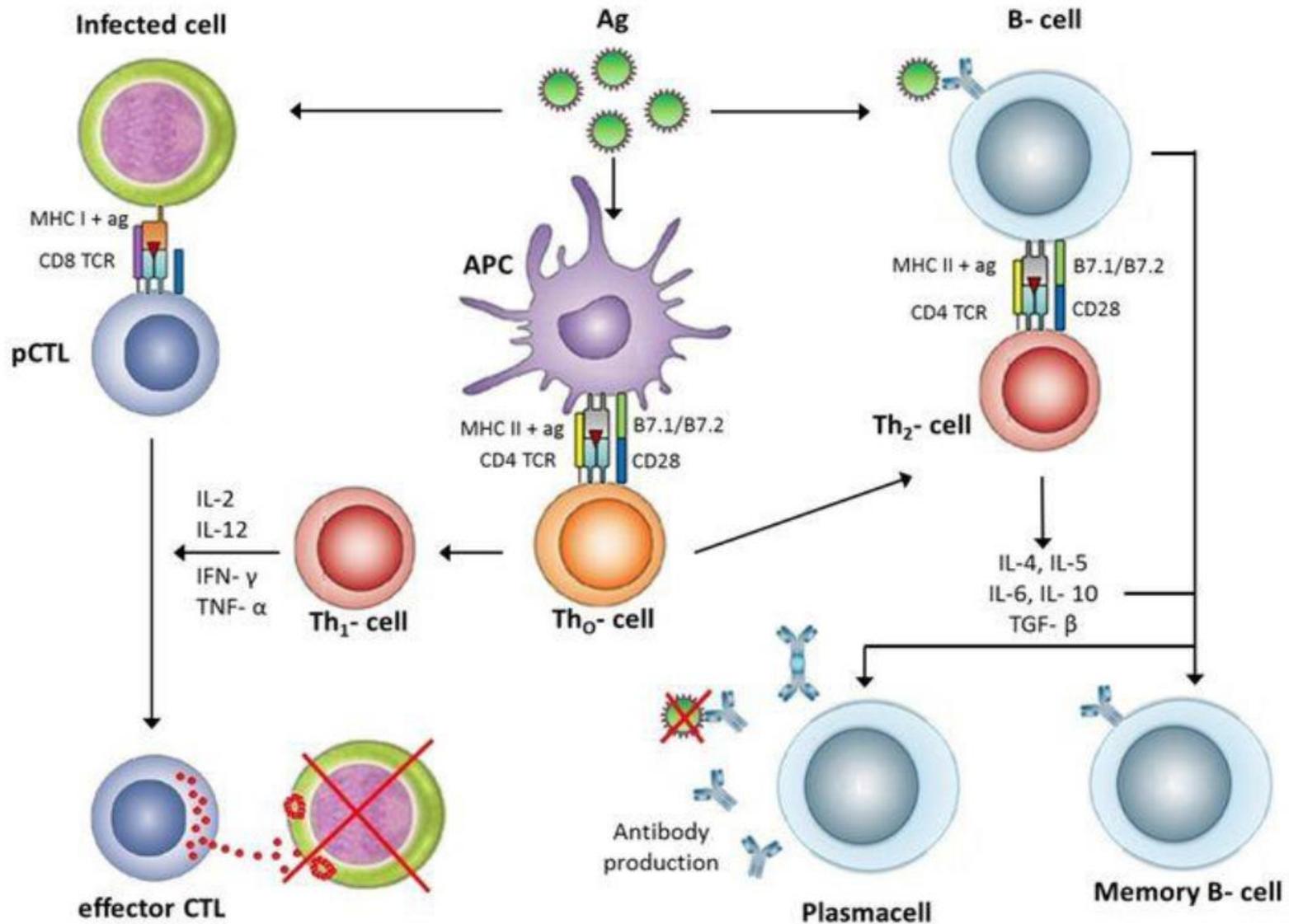


Prevenção e Imunidade

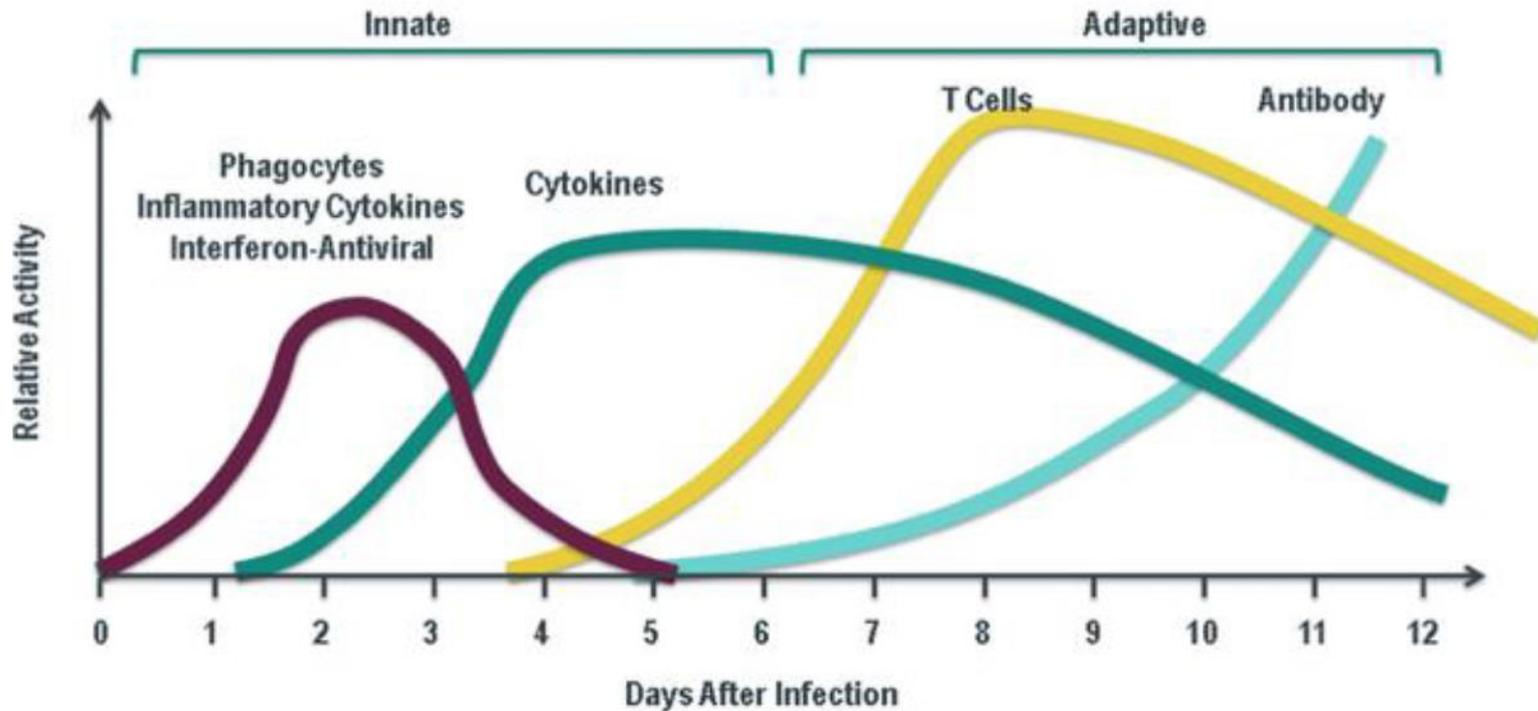
Resposta Imune a Vacina PS e Conjugada (PS-Proteína)



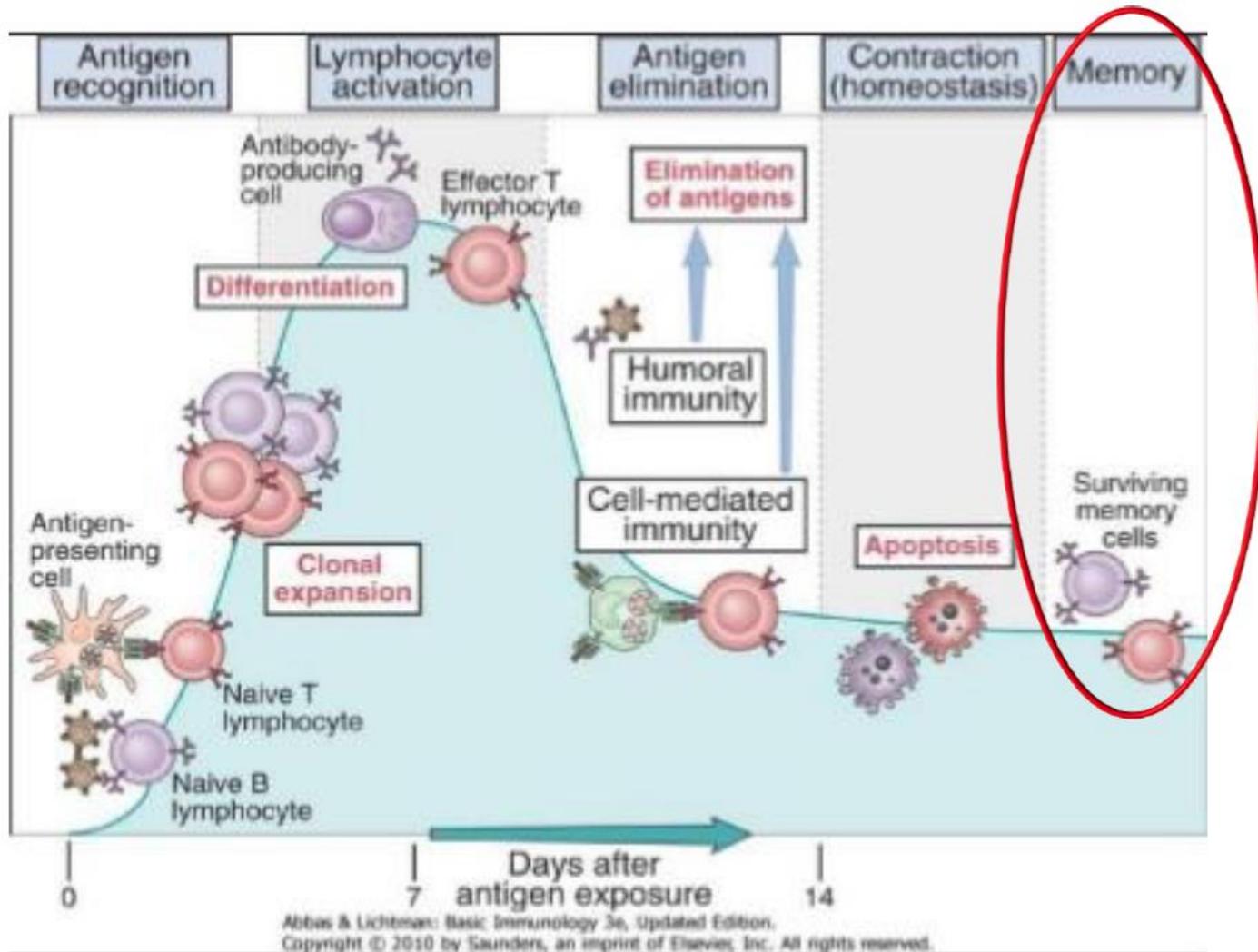
Estimulando a Imunidade Adquirida



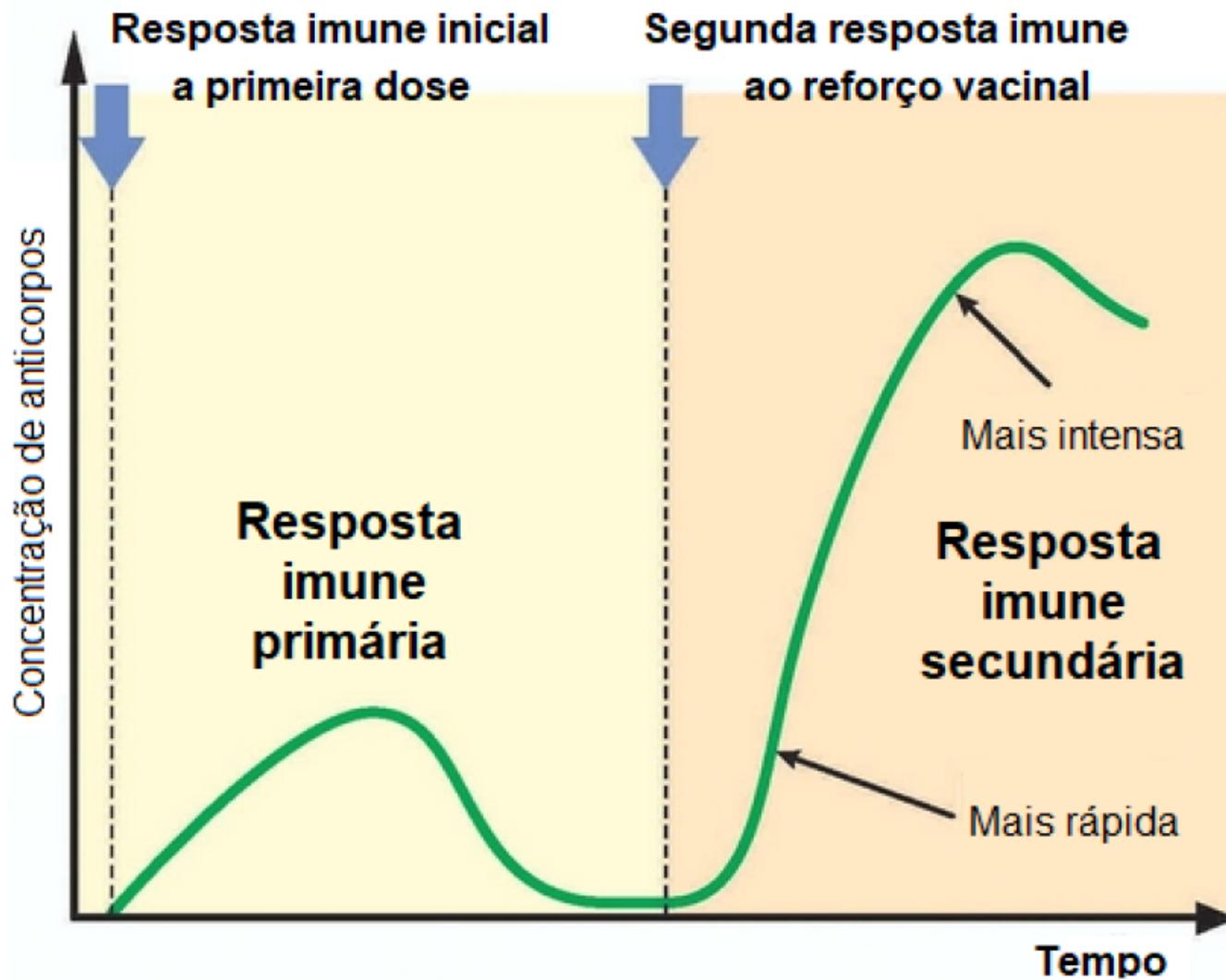
Cinética das reações imunes



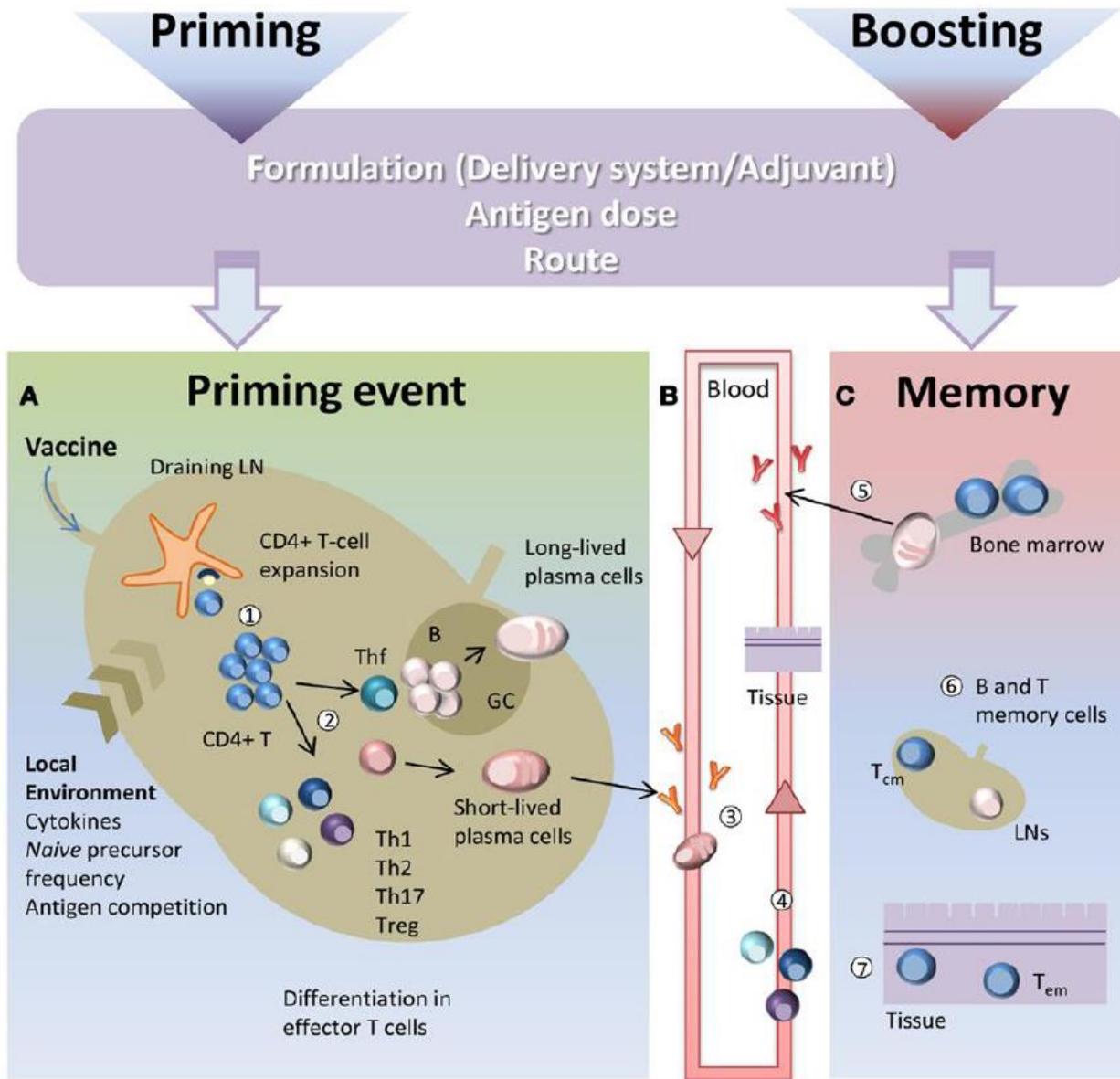
Fases da resposta imune primária



Reforço Vacinal



Imunização e Reforço



Prevenção e Imunidade

Problemas na Imunização com PS Bacterianos

- ✓ Cels B Zona Marginal do baço são deficitárias em neonatos e crianças até 2 anos
- ✓ IgG2-mais eficiente ab- demora a atingir níveis de adulto (aos 5-10 anos)
- ✓ Neonatos e crianças jovens têm deficiência de Complemento e CD21 (C3d)
- ✓ Resposta a Ags TI-2 necessita auxílio de citocinas de cels T, que não são abundantes
- ✓ APCs de neonatos e crianças produzem pouca IL-1 e IL-6
- ✓ APCs de neonatos e crianças expressam baixos níveis de TLR2 e TLR4

◆ Problemas parcialmente resolvidos pelo uso de vacinas conjugadas Proteína-PS

Prevenção e Imunidade

Redução de Doenças Pneumocócicas nos EEUU após Vacina Conjugada

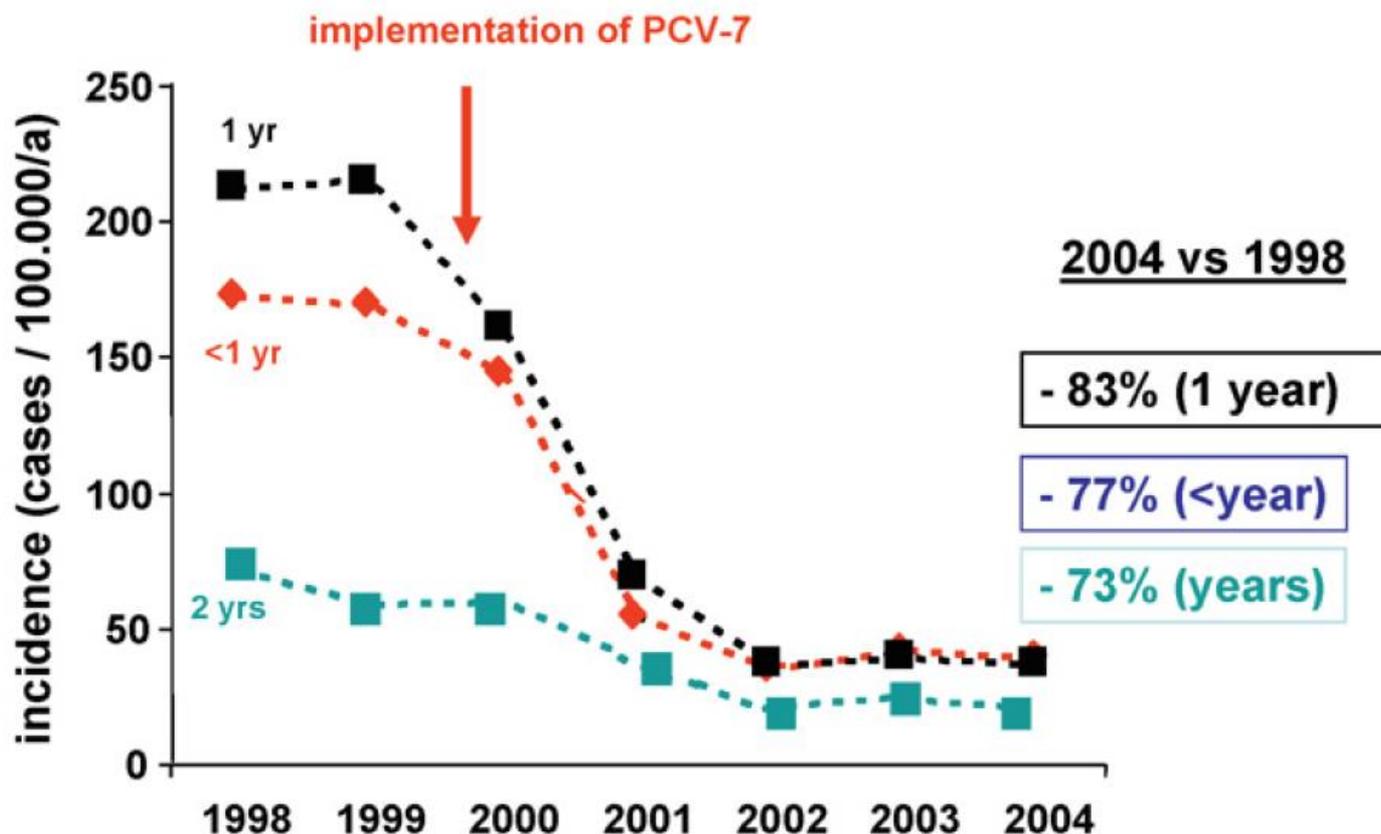
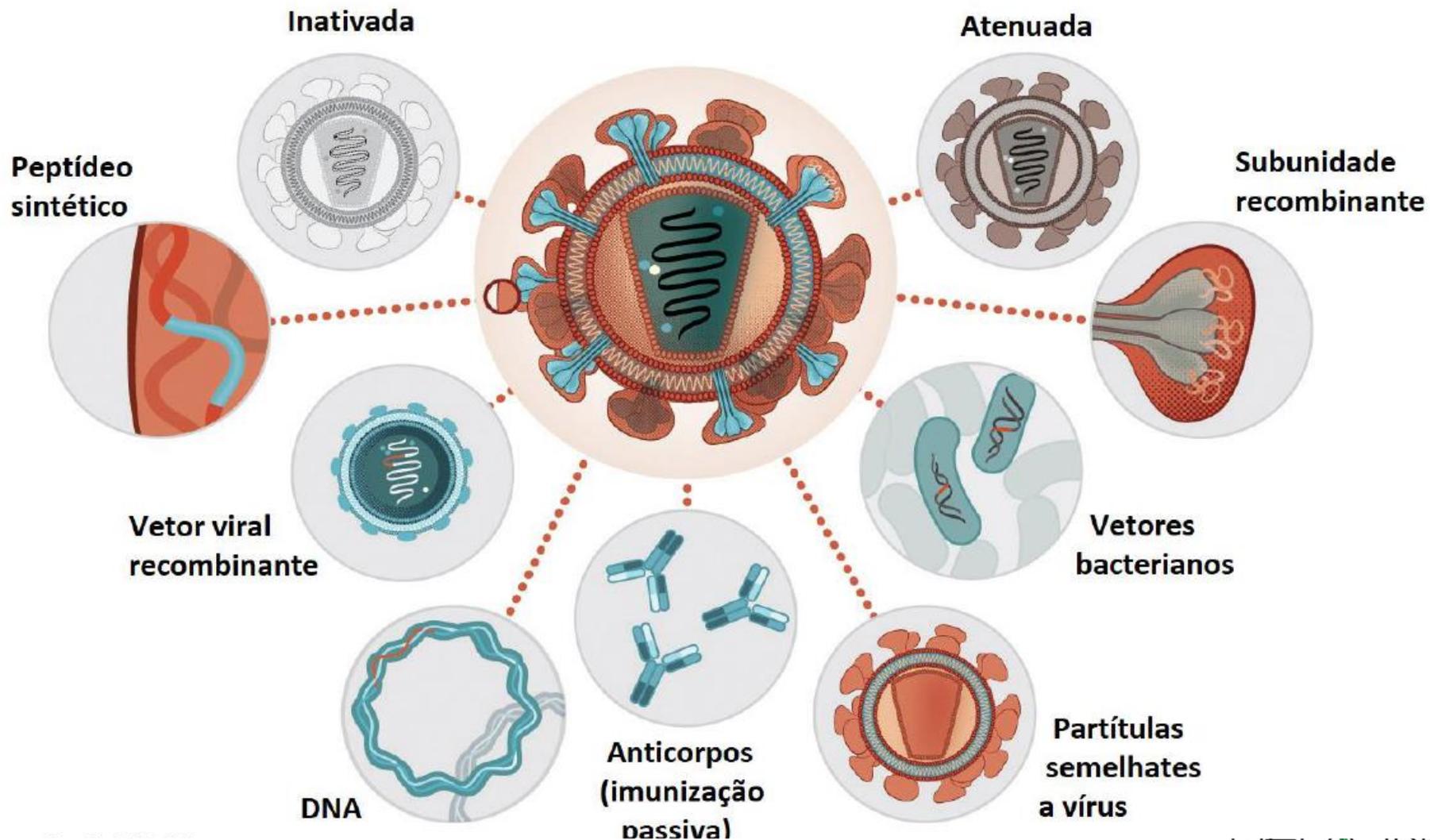


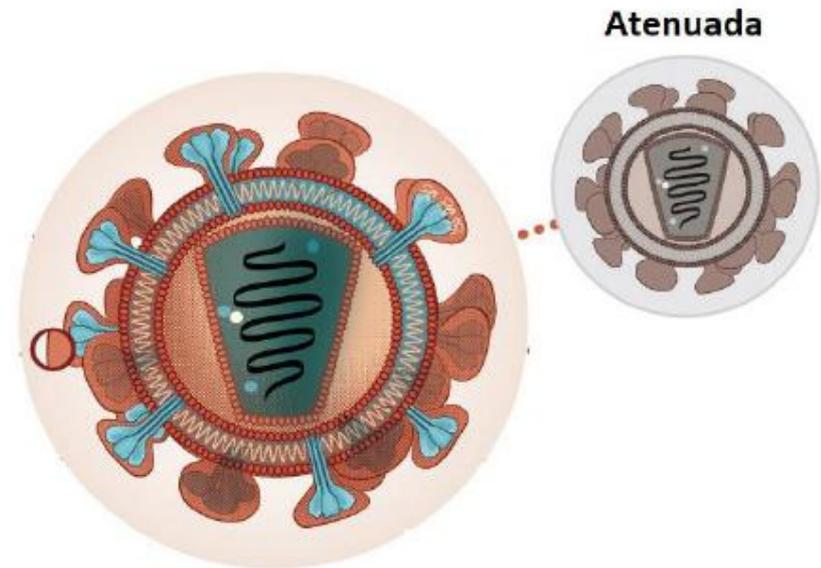
Fig. 3. Reduction of invasive pneumococcal diseases in the USA since introduction of the conjugate vaccine.

Tipos de Vacinas



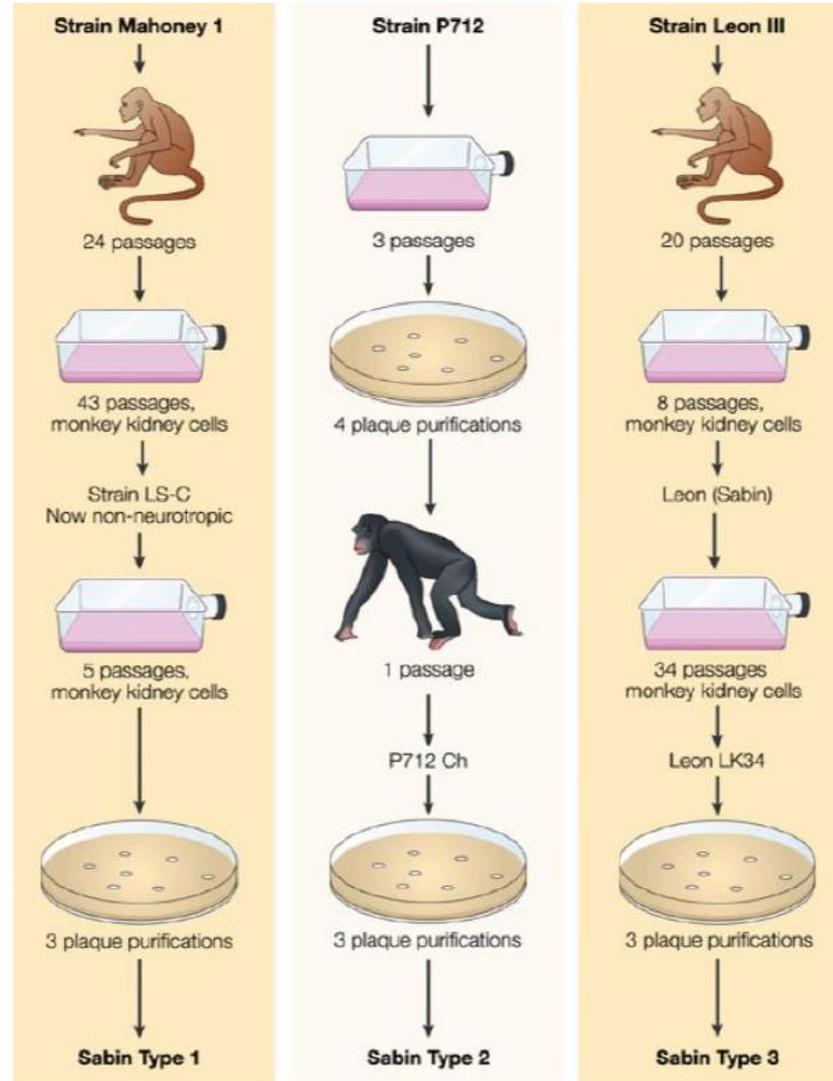
Vacina Atenuada

- O agente vacinal se multiplica
- Infecção leve ou inaparente
- Simula melhor uma infecção natural
- Pode causar problemas em imunodeficientes
- Exemplos:
 - Poliomielite (Sabin)
 - Febre amarela
 - Dengue



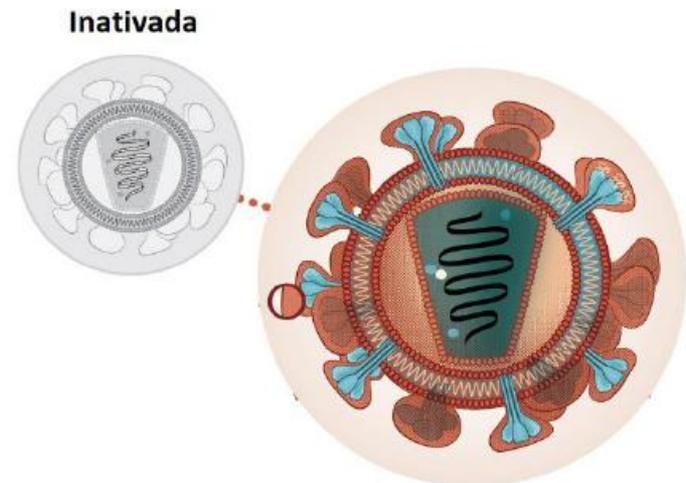
Sabin

- Mutações nos 3 tipos de virus da poliomielite
- Testou no fim dos anos 50
- Testou em sua mulher e filhos
- Crianças com problemas mentais
- Polio-simile em 1/1,5 milhão



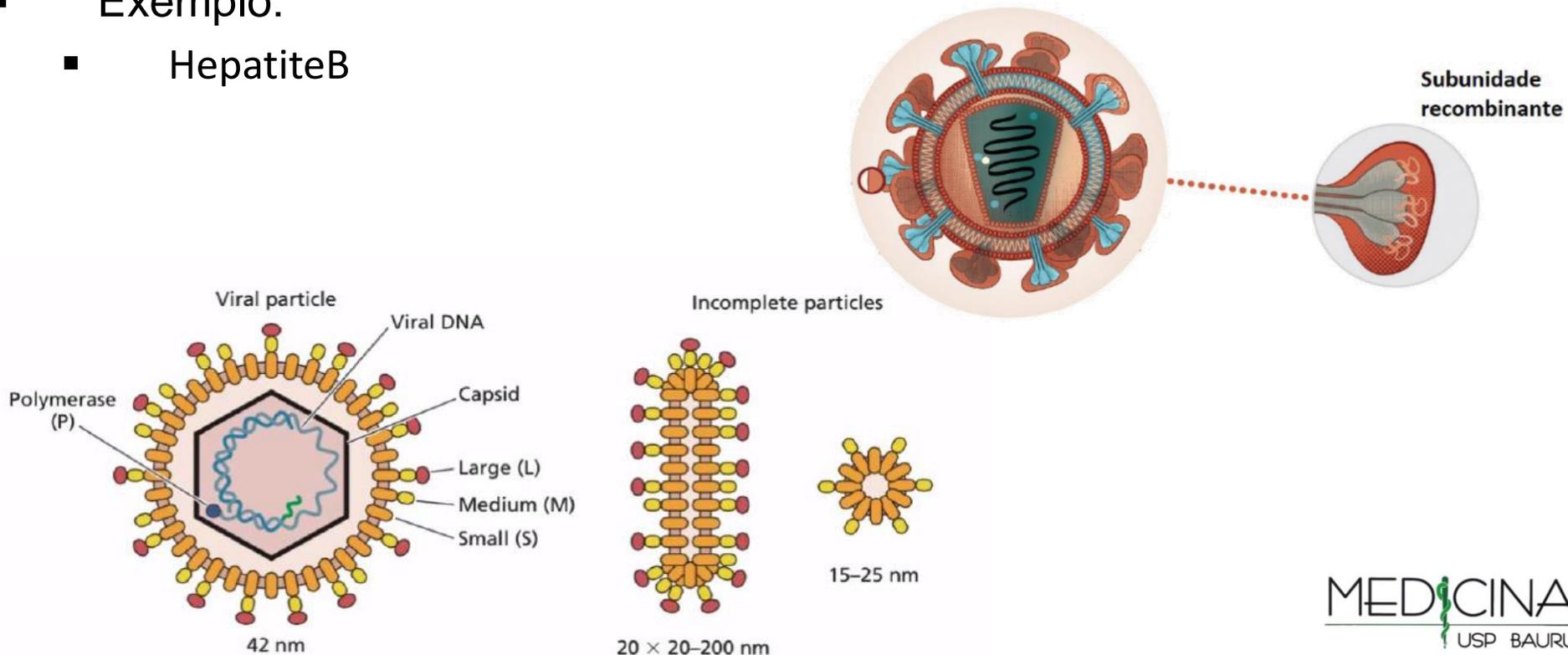
Vacina Inativada

- Procedimentos químicos
 - Formalina
 - Beta-propiolactona
 - Detergentes não iônicos
- Elimina a infectividade, mas não a imunogenicidade
- Exemplos:
 - Influenza, centenas de milhares de mortes ao ano
 - Poliomielite, com o maior estudo clínico na história em 1954: 1,8 milhões de crianças receberam a Salk



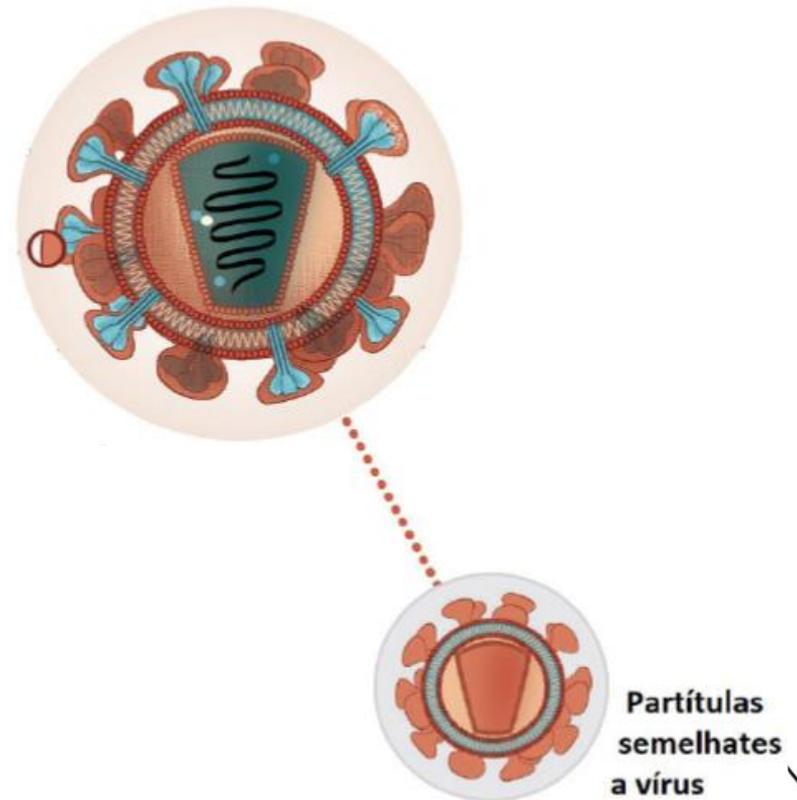
Vacina de Subunidades

- Uma parte do agente, produzida e purificada
- Clone genético, expresso em bactéria, fungo, células de insetos ou cultura celular
- Geralmente é uma parte do capsídio viral ou uma proteína da membrana
- Exemplo:
 - Hepatite B



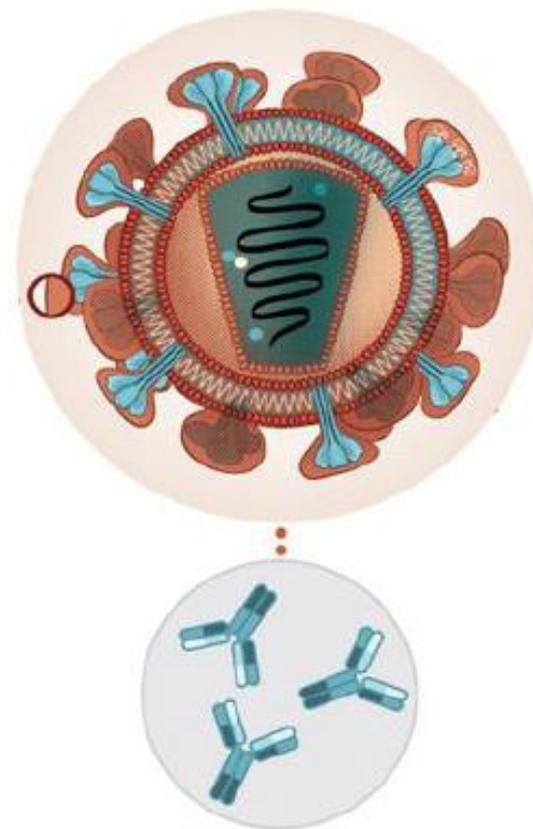
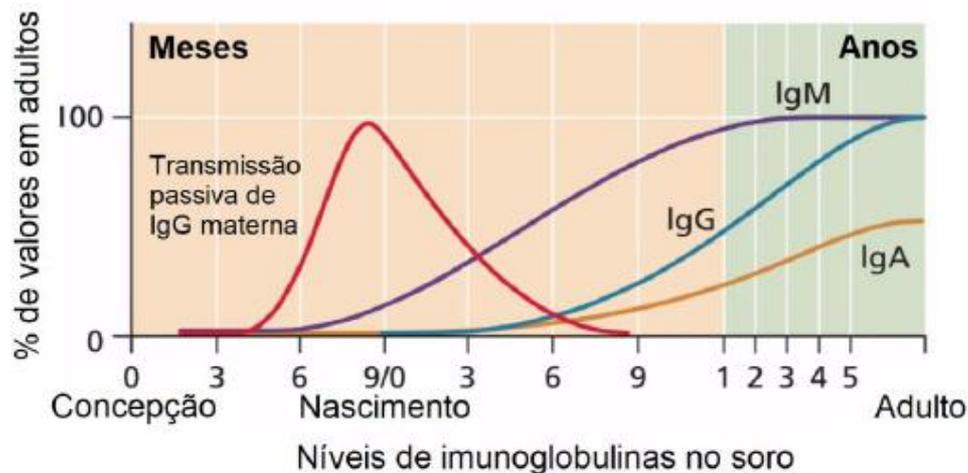
Vacina de partículas semelhantes a vírus

- Feita de partículas similares a vírus
- Exemplo:
 - HPV – Bivalente, tetravalente, nonavalente



Imunização Passiva

- Administração de anticorpos prontos, não requer produção pelo hospedeiro
 - Soros hiperimunes (HBIG)
 - Anticorpos monoclonais (Palivizumab)



**Anticorpos
(imunização
passiva)**

É fácil fazer vacina?

| Doença | Descoberta do vírus | Vacina disponibilizada | Número de anos até a vacina |
|---------------|---------------------|------------------------|-----------------------------|
| Febre Amarela | 1900 | 1935 | 35 |
| Poliomielite | 1909 | 1954 | 45 |
| Sarampo | 1911 | 1957 | 46 |
| HSV | 1919 | Não disponível | >91 |
| Influenza | 1933 | 1945 | 12 |
| RSV | 1956 | Não disponível | >54 |
| Dengue | 1960 | 2016 | 56 |
| Hepatite B | 1967 | 1984 | 17 |
| Rotavirus | 1973 | 1998 | 25 |
| Hepatite A | 1973 | 1995 | 22 |
| HPV | 1974 | 2007 | 33 |
| HIV | 1983 | Não disponível | >27 |
| HCV | 1989 | Não disponível | >21 |

Eventos adversos a vacinas

- Benefícios superam os riscos das reações adversas
- Eventos adversos são raros comparados ao número de doses
- Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinação (VEAPV)
- Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS
- 30.000 notificações / ano nos EUA
- 10-15% reações com hospitalizações (VAERS)
- Reações podem ser: Locais ou Sistêmicas

Eventos adversos a vacinas



Contra indicações gerais a vacinas

- Reação anafilática em dose prévia ou alergia grave ao componente da vacina
- Immunodeficiências congênitas ou adquiridas não devem receber vacinas atenuadas
- Em uso de Imunossuppressores, quimioterápicos
- Uso de corticoides $2\text{mg/kg} > 2$ semanas

