

Curso de Ciências Biológicas
Disciplina BMI0296 – Imunologia (Integral)

Vacinas e

Soroterapia

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Histórico das vacinas e da soroterapia***
- 2. Conhecer os tipos de vacinas***

Definições (segundo CDC)

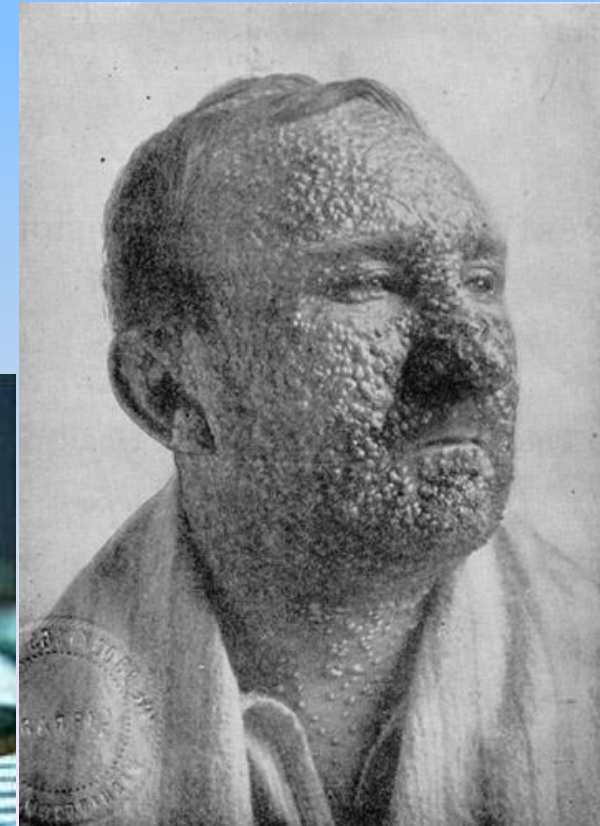
- 1. Imunidade: proteção contra uma doença infecciosa. Se você é imune a uma doença, você pode ser exposto a ela sem ficar doente***
- 2. Vacina: um produto que estimula o sistema imune a produzir imunidade contra uma doença específica, protegendo a pessoa daquela doença.***

Edward Jenner (1749-1823)



Varíola humana (smallpox): grave problema de saúde pública
- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

<http://www.mytimemachine.co.uk/jenner.htm>



<http://www.bizarremedical.com/things-you-didnt-know-about-smallpox/>

Edward Jenner (1749-1823)



Varíola humana (smallpox): grave problema de saúde pública

- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

Varíola bovina (cowpox):

- ordenhadeiras tinham uma versão branda
- pus das feridas no úbere foi usado



<http://www.mytimemachine.co.uk/jenner.htm>

<http://bioexchange.blogspot.com/2014/04/historia-viva-vacas-e-vacinas.html>

Edward Jenner (1749-1823)



Varíola humana (smallpox): grave problema de saúde pública

- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

Varíola bovina (cowpox):

- ordenhadeiras tinham uma versão branda
- pus das feridas no úbere foi usado

Vacca: latim para “vaca”

- Vaccinius: derivado das vacas
- Vaccination = Vacinação

<http://www.mytimemachine.co.uk/jenner.htm>

➤ **Vacinação de James Phipps**



<http://www.med.umich.edu/opm/newspage/2007/paintings.htm>

Edward Jenner (1749-1823)



Varíola humana (smallpox): grave problema de saúde pública

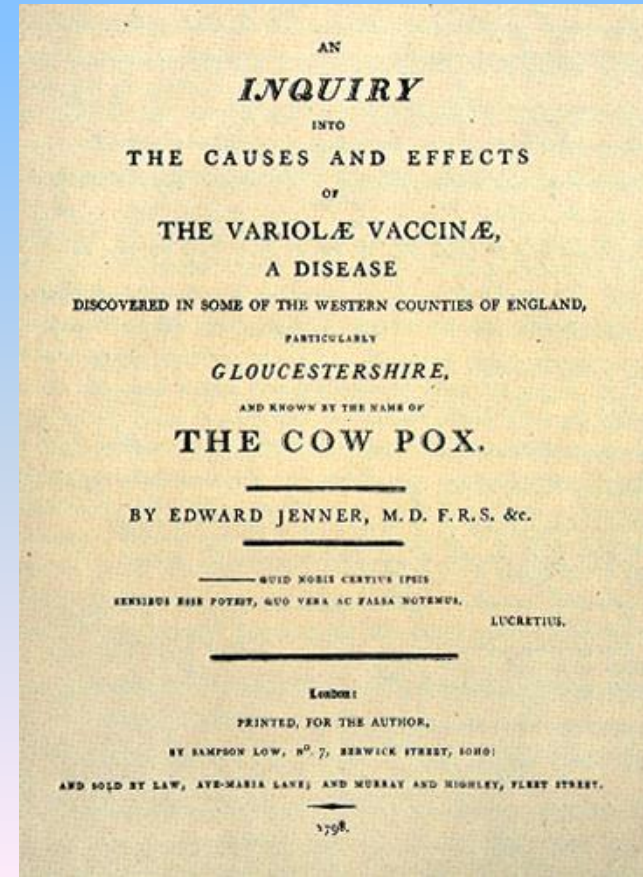
- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

Varíola bovina (cowpox):

- ordenhadeiras tinham uma versão branda
- pus das feridas nas tetas foi usado

Vacca: latim para “vaca”

- *Vaccinius*: derivado das vacas
- *Vaccination* = Vacinação

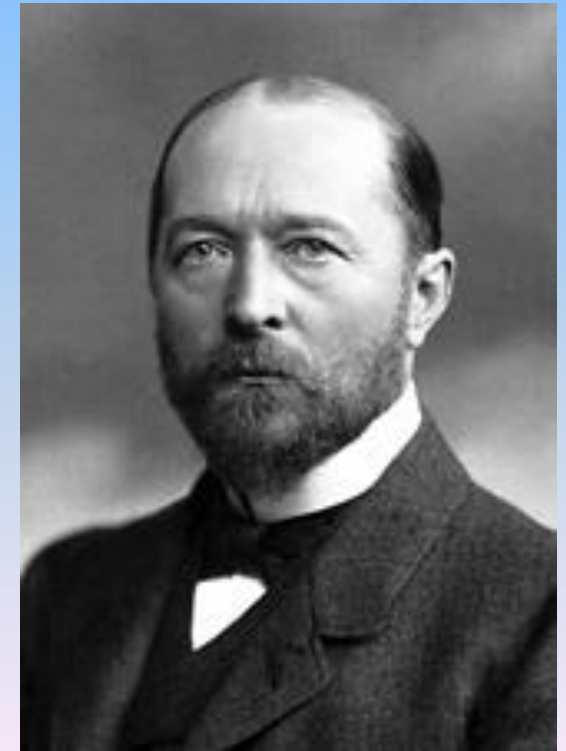
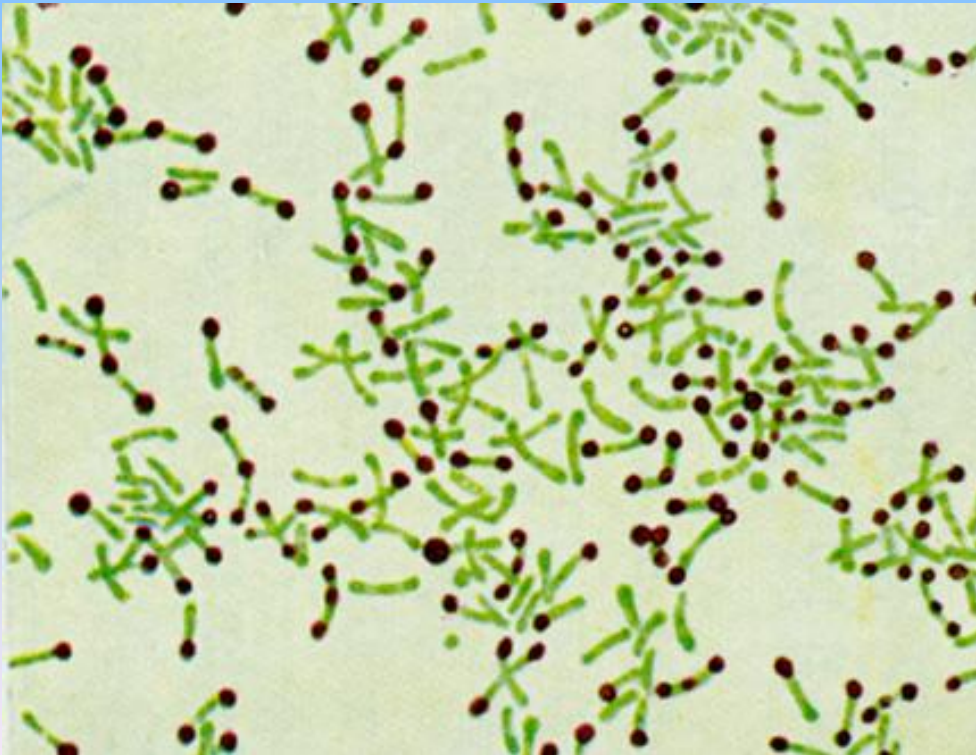


<http://www.mytimemachine.co.uk/jenner.htm>

- **Erradicação da Varíola em 1979 (OMS)**
- **Algumas cepas permanecem estocadas nos EUA e na Rússia**

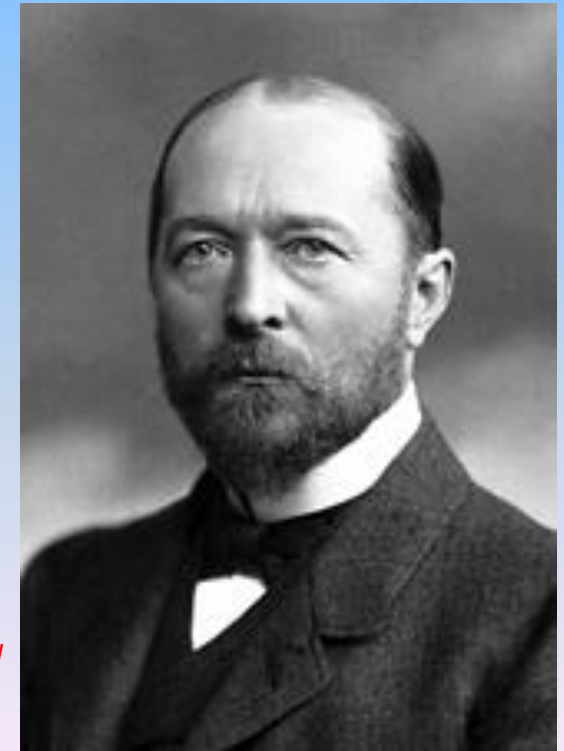
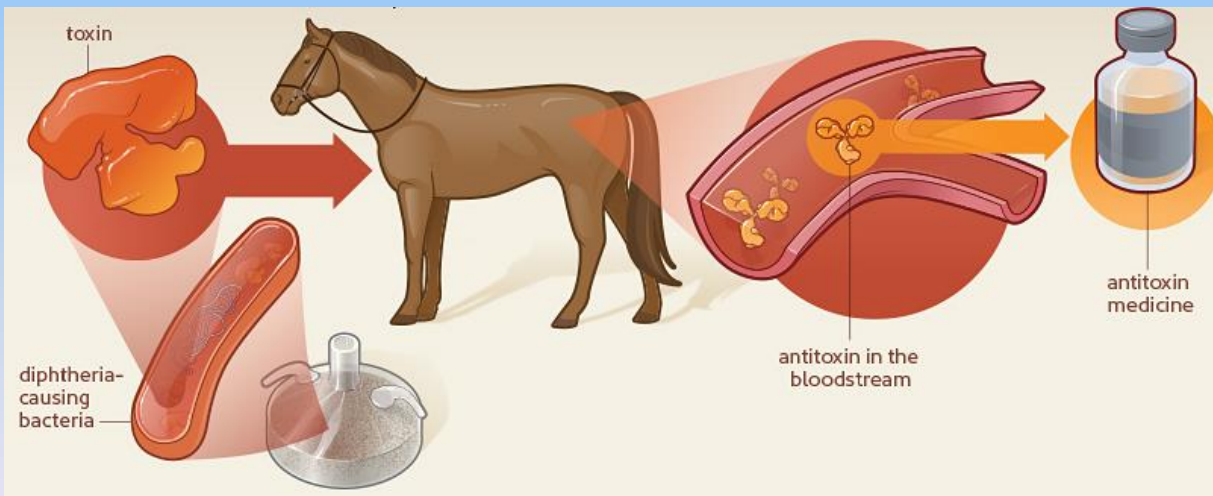
Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- Filtrados de cultura de *Corynebacterium diphtheriae*:
 - bacilo diftérico (bactéria Gram positiva)
 - causavam os sintomas da doença: “toxina”



Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- Filtrados de cultura de *Corynebacterium diphtheriae*:
 - bacilo diftérico (bactéria Gram positiva)
 - causavam os sintomas da doença: “toxina”
 - inoculação da cultura esterilizada em animais: antitoxinas
 - antitoxinas = proteção

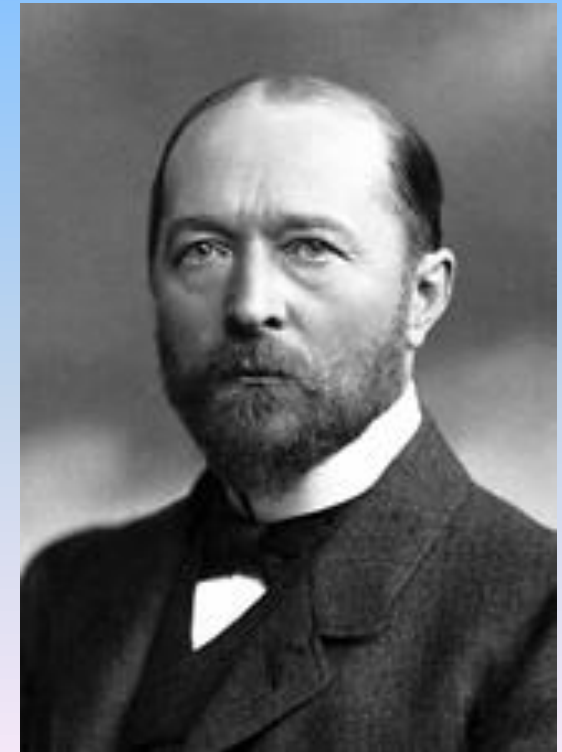


<https://www.nlm.nih.gov/exhibition/fromdnatobeer/exhibition-interactive/illustrations/diphtheria-alternative.html>

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1901/

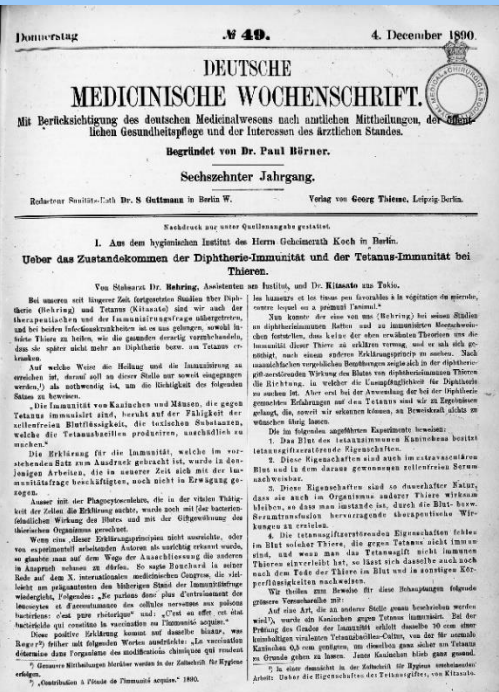
Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- Filtrados de cultura de *Corynebacterium diphtheriae*:
 - bacilo diftérico (bactéria Gram positiva)
 - causavam os sintomas da doença: “toxina”
 - inoculação da cultura esterilizada em animais: antitoxinas
 - antitoxinas = proteção
- Soro de animais contendo antitoxina transferem proteção
 - soro anti-diftérico
 - criou uma companhia e ficou rico



<https://en.wikipedia.org/wiki/Antitoxin>

Frasco de 1895



http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1901/

Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- Filtrados de cultura de *Corynebacterium diphtheriae*:
 - bacilo diftérico (bactéria Gram positiva)
 - causavam os sintomas da doença: “toxina”
 - inoculação da cultura esterilizada em animais: antitoxinas
 - antitoxinas = proteção
- Soro de animais contendo antitoxina transferem proteção
 - soro anti-diftérico
 - criou uma companhia e ficou rico
- Foi laureado com o 1º Prêmio Nobel



The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1901

"for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths"



Eficácia da Vacinação

Doença	Número Máximo de Casos (Ano)	Número de Casos em 2014	Mudança na Porcentagem
Difteria	206.939 (1921)	0	-99,99
Sarampo	894.134 (1941)	669	-99,93
Caxumba	152.209 (1968)	737	-99,51
Coqueluche	265.269 (1934)	10.631	-95,99
Pólio (paralisia infantil)	21.269 (1952)	0	-100,00
Rubéola	57.686 (1969)	2	-99,99
Tétano	1.560 (1923)	8	-99,48
<i>Haemophilus influenza</i> tipo B	~ 20.000 (1984)	34	-99,83
Hepatite B	26.611 (1985)	1.098	-95,87

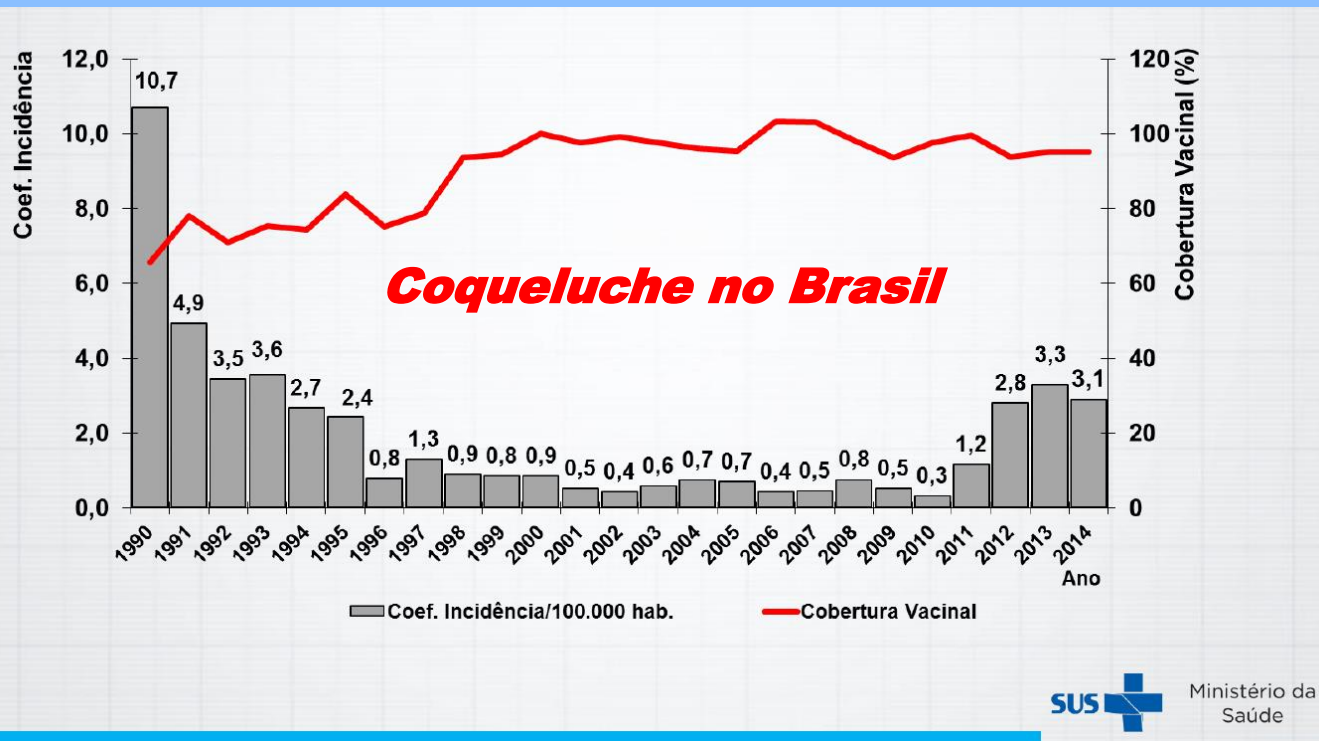
Vacina Tríplice Bacteriana (DTP) e pentavalente

Eficácia do esquema vacinal completo:

- Difteria: 90-95%

- Coqueluche: 77-95%

Tétano: 100%

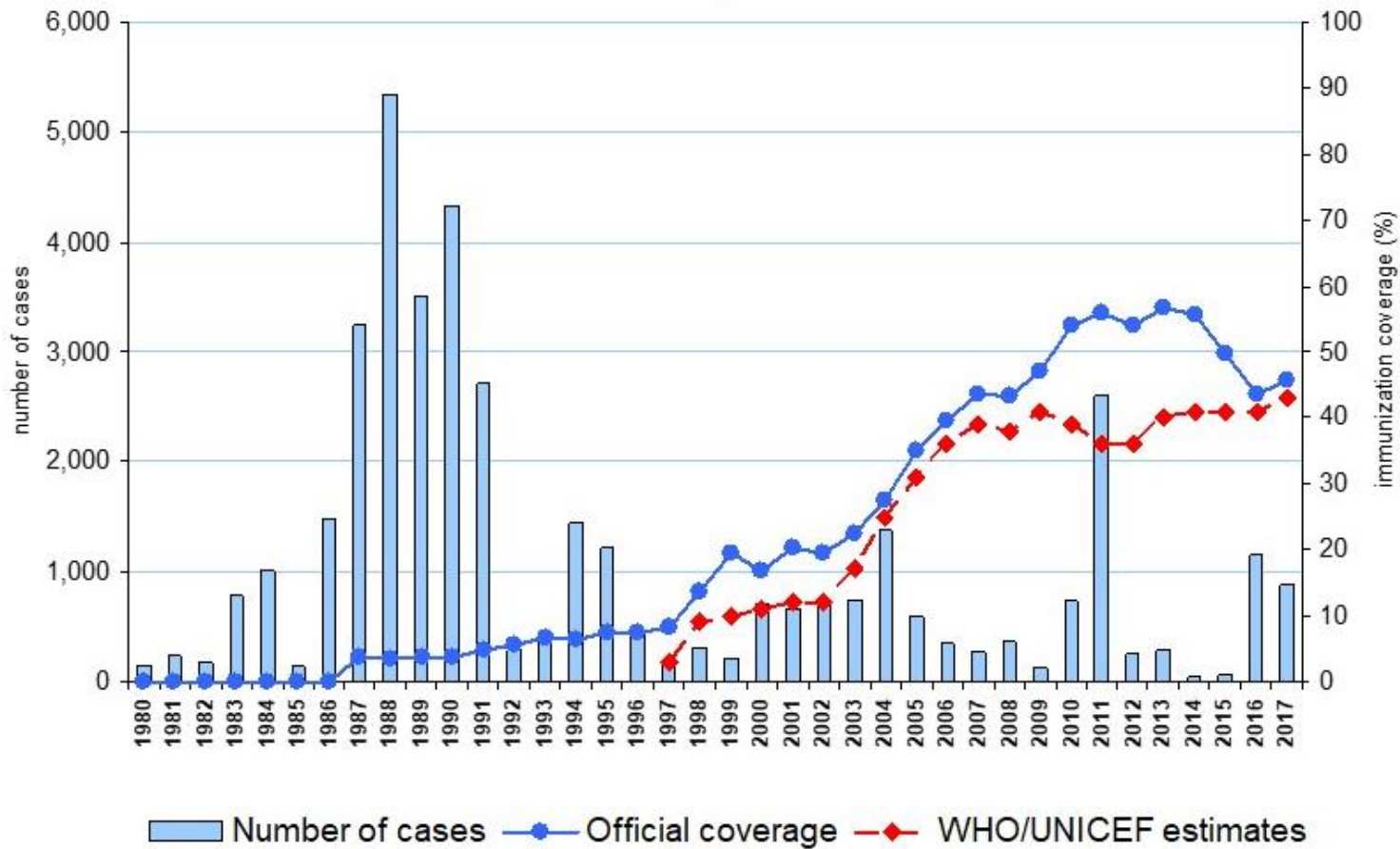


Coqueluche no mundo (OMS)

- Uma das 10 maiores causas de mortalidade infantil
- Alta letalidade (< 6 meses de idade)
- 50 milhões de caso anuais (95% em países em desenvolvimento)
- 300 mil óbitos ao ano
- Doença reemergente

Febre Amarela

Yellow fever global annual reported cases and YFV coverage, 1980-2017



Max Theiler (1899-1972): Vacina da Febre Amarela



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1951

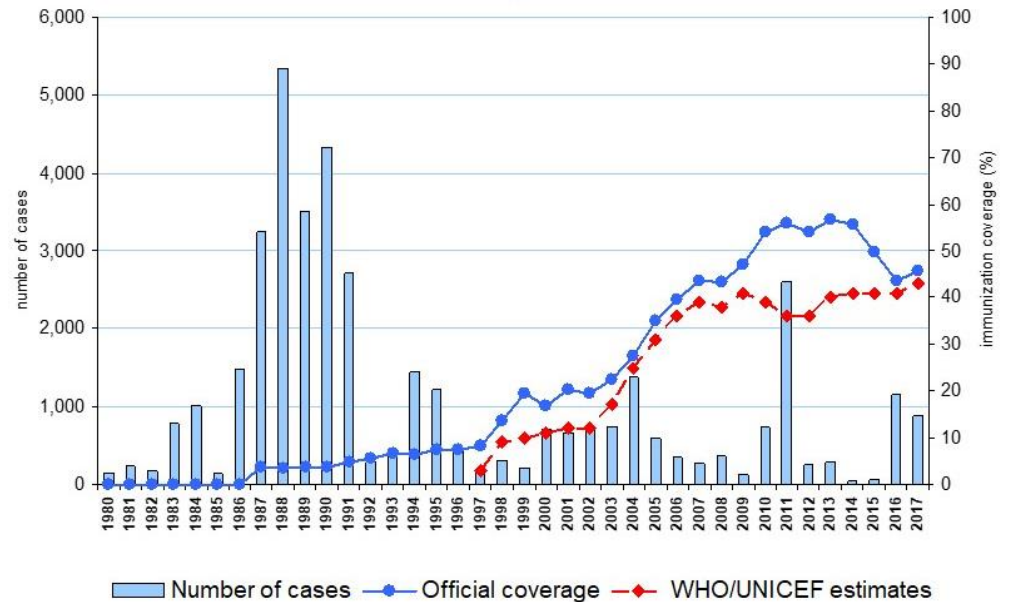
Max Theiler

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1951 was awarded to Max Theiler *"for his discoveries concerning yellow fever and how to combat it"*.



https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1951/

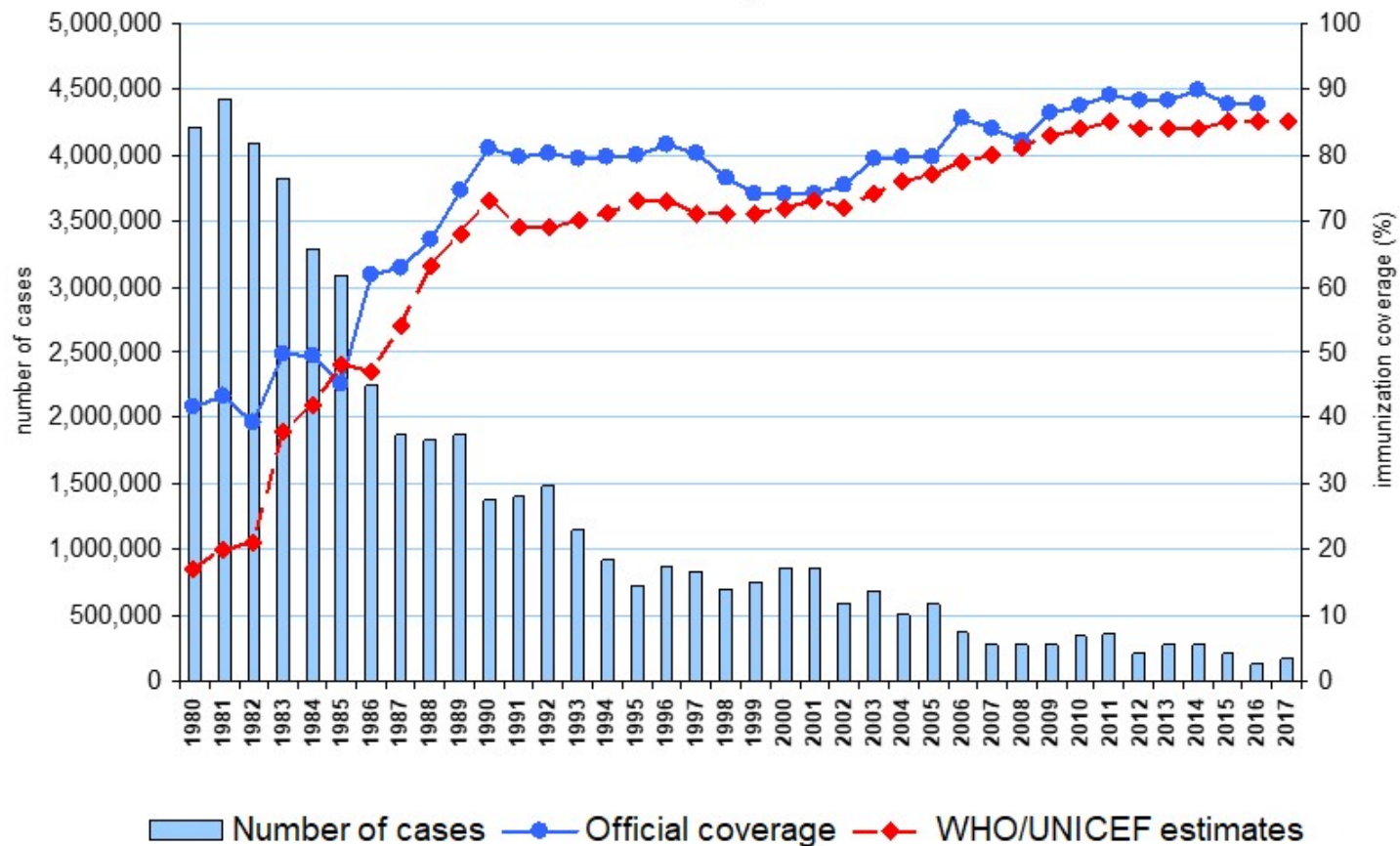
Yellow fever global annual reported cases and YFV coverage, 1980-2017



Source: WHO/IVB database, 2018
194 WHO Member States.
Data as of September 2018

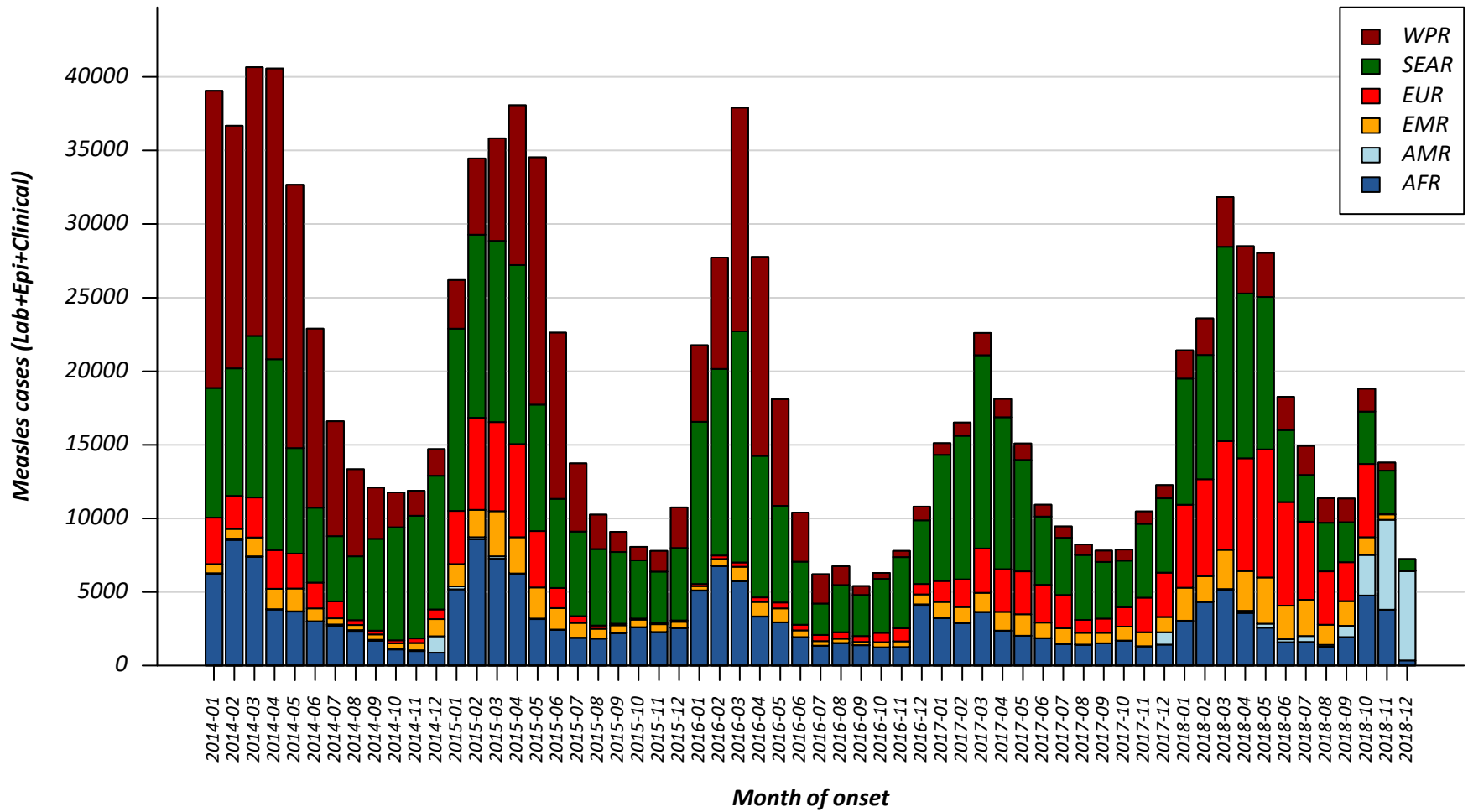
Sarampo no Mundo (1980-2017)

Measles global annual reported cases and MCV1 coverage, 1980-2017

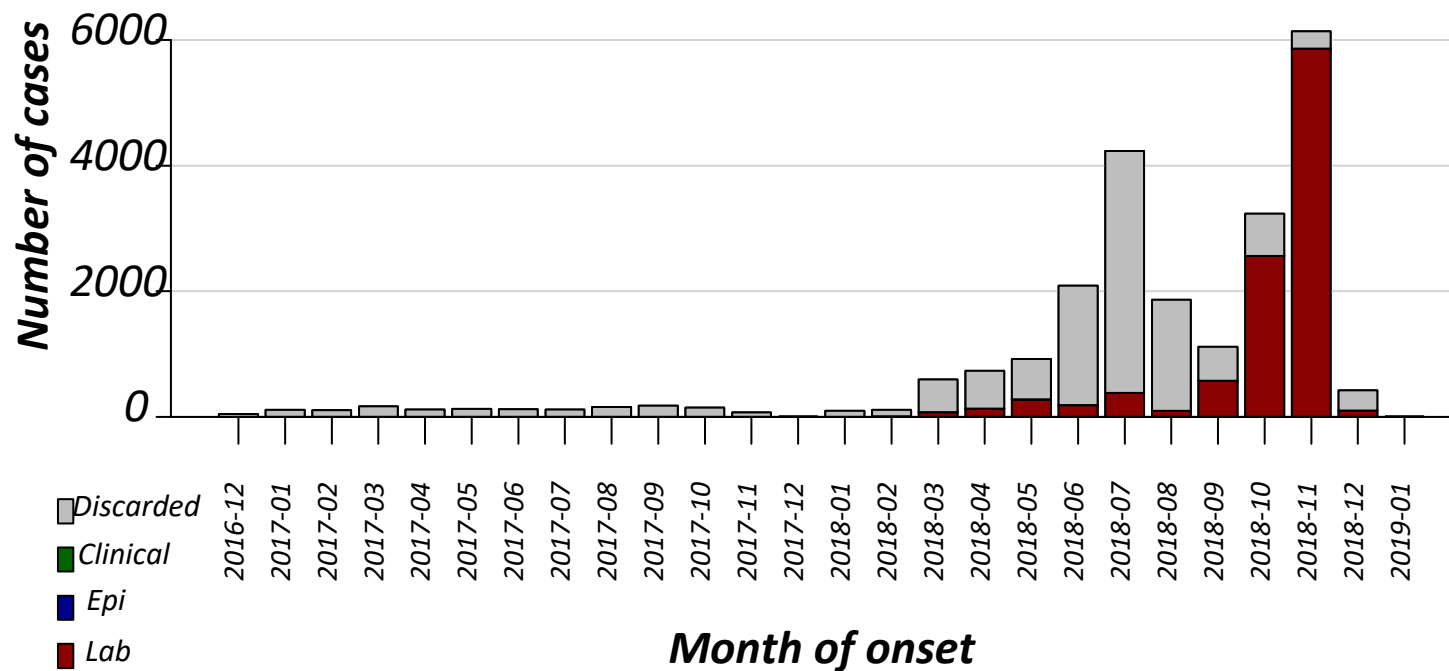


Source: WHO/IVB database, 2018
 194 WHO Member States.
 Data as of September 2018

Sarampo no Mundo (2014-2018)



Sarampo no Brasil (2017-2018)



Year	Confirmed Cases
2008	0
2009	0
2010	68
2012	2
2013	192
2014	708
2015	214
2016	0
2017	0
2018	10262

Com surto de sarampo no Pará, Brasil corre risco de perder certificado de erradicação da doença

Ministério da Saúde divulgou alerta para que cobertura vacinal seja ampliada no país. Amazonas e Roraima enfrentaram surtos da doença em 2018.

Por G1

14/02/2019 16h29 · Atualizado há uma semana



Controvérsia: vacinas e autismo



Dr. Andrew J. Wakefield

https://www.forbes.com/sites/kavinsenapathy/2016/03/28/no-andrew-wakefield-youre-not-being-censored-and-you-dont-deserve-due-process/#69a5dc3a297a

- **Publicou artigos associando o vírus do sarampo com a Doença de Crohn**
- **Posteriormente associou a doença à vacina contra o sarampo**
- **Grupo de especialistas britânicos revisaram artigos na área em 1998 e não confirmaram essa hipótese**
- **Publicou artigo no The Lancet sobre 12 crianças com autismo, sendo que em 8 delas descreveram uma síndrome chamada enterocolite autística, associando enteropatias, autismo e a vacina MMR (sarampo, caxumba e rubéola)**
- **Estudos independentes nunca confirmaram essa relação. Como o autor se recusou a incluir controles no seu estudo, o artigo foi retratado**

Early report

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

Summary

Background We investigated a consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder.

Methods 12 children (mean age 6 years [range 3–10], 11 boys) were referred to a paediatric gastroenterology unit with a history of normal development followed by loss of acquired skills, including language, together with diarrhoea and abdominal pain. Children underwent gastroenterological, neurological, and developmental assessment and review of developmental records. Haecolonoecology and biopsy sampling, magnetic-resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG), and lumbar puncture were done under sedation. Barium follow-through radiography was done where possible. Biochemical, haematological, and immunological profiles were examined.

Findings Onset of behavioural symptoms was associated by the parents, with measles, mumps, and rubella vaccination in eight of the 12 children, with measles infection in one child, and dicit media in one. All 12 children had intestinal abnormalities ranging from lymphoid nodular hyperplasia to atrophic ulceration. Histology showed patchy chronic inflammation in 11 children and reactive ileal lymphoid hyperplasia in seven, but no granulomas. Behavioural disorders included autism (nine), disintegrative psychosis (one), and possible postviral or vaccinal encephalitis (two). There were no focal neurological abnormalities and EEG tests were normal. Abnormal laboratory results were significantly raised urinary thymaline acid compared with age-matched controls (p=0.03), low haemoglobin in four children, and low serum IgA in two children.

Interpretation The identical associated gastrointestinal disease and developmental regression in a group of previously normal children, which was generally associated in time to a possible environmental trigger.

Lancet 1998; **351**: 637–41
See Commentary page

Inflammatory Bowel Disease Study Group, University Departments of Medicine and Histopathology (A J Wakefield ¹, A Anthony ², J Linnell ³, D M Casson ⁴, M Malik ⁵, M Berelowitz ⁶, A P Dillon ⁷, M A Thomson ⁸, P Harvey ⁹, A Valentine ¹⁰, S E Davies ¹¹ and the University Departments of Paediatric Gastroenterology (S H Murch ¹², D M Casson ¹³, M Malik ¹⁴, M A Thomson ¹⁵, J A Walker-Smith ¹⁶), **Child and Adolescent Psychiatry** (M Berelowitz ¹⁷), **Neurology** (P Harvey ¹⁸), and **Radiology** (A Valentine ¹⁹), **Royal Free Hospital and School of Medicine, London NW2 2QG, UK**
Correspondence to: Dr A J Wakefield

THE LANCET • Vol 351 • February 28, 1998

EARLY REPORT

Introduction

We saw several children who, after a period of apparent normality, lost acquired skills, including communication. They all had gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, diarrhoea, and vomiting and, in some cases, food intolerance. We describe the clinical findings, and gastrointestinal features of these children.

Patients and methods

12 children, consecutively referred to the department of paediatric gastroenterology with a history of a regressive developmental disorder with loss of acquired skills and intestinal symptoms (abdominal pain, bloating and food intolerance), were investigated. All children were admitted to the ward *fast-track*, according to their parents.

Clinical investigations

We took histories, including details of immunisations and exposure to infectious diseases, and assessed the children. In 11 cases, the history was obtained by the senior clinician (JW-S). Neurological and psychiatric assessments were done by consultant paediatricians (PH, MD) with HMS-4 criteria.²⁰ Developmental records included a review of prospective developmental records from parents, health visitors, and general practitioners. Four children did not undergo psychiatric assessment in hospital; all had been assessed professionally elsewhere, so these assessments were used as the basis for their behavioural diagnosis.

After bowel preparation, haecolonoecology was performed by SRM or MAT under sedation with midazolam and pethidine. Paired frozen and formalin-fixed mucosal biopsy samples were taken from the terminal ileum; ascending, transverse, descending, and sigmoid colons, and from the rectum. The procedure was recorded by video or still images, and were compared with images of the previous seven consecutive paediatric colonoscopies (four normal colonoscopies and three on children with ulcerative colitis), in which the physician reported normal appearances in the terminal ileum. Barium follow-through radiography was possible in some cases.

Also under sedation, cerebral magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG) including visual, brain stem auditory, and sensory evoked potentials (where compliance made these possible), and lumbar puncture were done.

Laboratory investigations

Thyroid function, serum long-chain fatty acids, and cerebrospinal-fluid lactate were measured to exclude known causes of childhood neurodegenerative disease. Urinary methylmalonic acid was measured in random urine samples from eight of the 12 children and 14 age-matched and sex-matched normal controls, by a modification of a technique described previously.²¹ Chromatograms were scanned digitally on computer, to analyse the methylmalonic-acid zones from cases and controls. Urinary methylmalonic-acid concentrations in patients and controls were compared by a two-sample *t* test. Urinary creatinine was estimated by routine spectrophotometric assay.

Children were screened for antidiomysal antibodies and boys were screened for fragile-X if this had not been done

637

Wakefield et al., *The Lancet*, v. 351, p. 637-641, 1998

Mercado de Vacinas no Mundo

Global Market Insights
Insights to Innovations

VACCINES MARKET



Tipos de Vacinas

1- Microrganismos vivos atenuados:

- ***Versão viva do microrganismo, “enfraquecido” em laboratório***
- ***Prós:***
 - ***induz resposta parecida com a infecção natural***
 - ***confere forte resposta celular e humoral e proteção prolongada***
 - ***doses únicas ou reduzidas***
- ***Contras:***
 - ***transporte e estocagem***
 - ***indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver a doença***
 - ***mutações que revertam a virulência***
- ***Vacinas atenuadas em uso:***
 - ***Tríplice viral: sarampo, caxumba, rubéola***
 - ***Tetraviral: sarampo, caxumba, rubéola, varicela***
 - ***Poliomielite (Sabin)***
 - ***BCG: baixa eficácia***

Tipos de Vacinas

2- Microrganismos inativados

- ***Versão inativada do microrganismo pelo uso de substâncias químicas, calor ou radiação***
- ***Prós:***
 - ***estabilidade e fácil logística de armazenamento***
 - ***impossibilidade de mutações ou de reversão***
 - ***seguras em casos de imunodeficiências***
 - ***boa resposta das células T CD4+***
- ***Contras:***
 - ***doses de reforço***
 - ***necessidade de adjuvantes***
- ***Vacinas inativadas em uso:***
 - ***Raiva***
 - ***Poliomielite (Salk)***
 - ***Hepatite A***
 - ***DTP: difteria, tétano e coqueluche (toxóide tetânico e diftérico e Bordetella pertussis)***

Tipos de Vacinas

3- Subunidades/Toxoides

- ***Contêm somente os antígenos que estimulam o sistema imune de maneira mais eficiente***
- ***Prós:***
 - ***somente antígenos essenciais: menos efeitos adversos***
 - ***estratégia de produção: possibilidade de conjugações, antígenos recombinantes***
- ***Contras:***
 - ***imunogenicidade relativamente baixa (reforços ao longo da vida)***
 - ***subunidades de polissacarídeos induzem resposta T-independente***
 - ***altas concentrações de adjuvantes fortes para induzir boa imunidade***
- ***Vacinas de subunidades: meningite meningocócica, hepatite B, HPV***
- ***Vacinas com toxoides: tétano, difteria***

Tipos de Vacinas

4- DNA, RNA e vetores virais

- ***Uso de plasmídeos contendo uma sequência de DNA para um antígeno específico***
- ***Prós:***
 - ***flexibilidade: vários antígenos, facilmente modificada***
 - ***baixo custo (rápida de produzir, larga escala)***
 - ***estabilidade e segurança (estocagem e ausência de reversão)***
 - ***respostas humoral (anticorpos) e celular (T CD4⁺ e T CD8⁺)***
- ***Contras:***
 - ***riscos da manipulação genética***
 - ***possibilidade de integração ao DNA celular***
 - ***limitada a antígenos proteicos***
 - ***possibilidade de tolerância (produção endógena)***
 - ***risco de doença autoimune (anticorpos anti-DNA)***
- ***Exemplos: uso veterinário (WNV, virus da necrose hematopoiética em salmão, melanoma em canino, terapia para liberação hormonal do fator de crescimento em suínos), SARS-CoV-2***

Adjuvantes

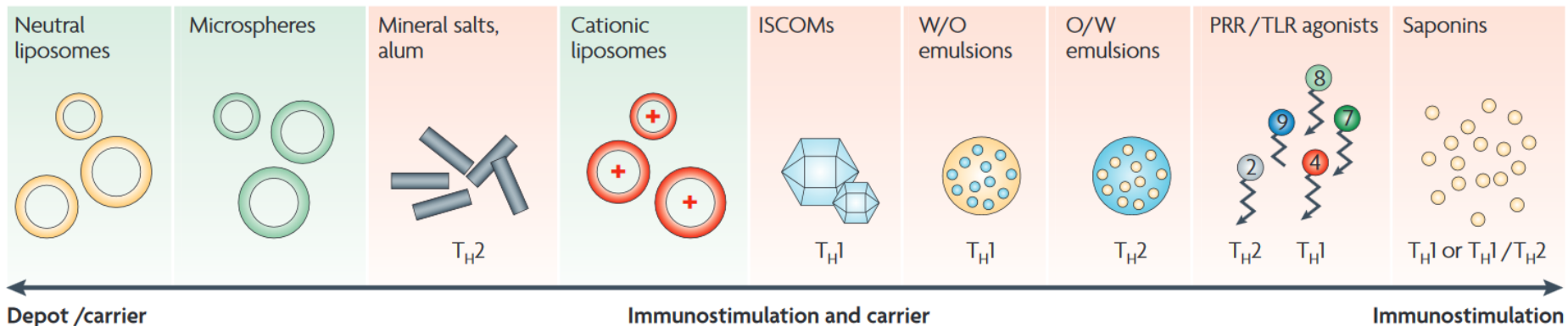
➤ **Substâncias que aumentam a resposta imune à vacina por meio da modulação da imunidade inata, intensificando a resposta adaptativa**

➤ **Propriedades**

- **Carreamento/depósito**

- **Imunoestimulação**

- **Imunomodulação**



Respostas Imunes: divisões e geração

RESPOSTA IMUNE HUMORAL

Mediada por moléculas solúveis presentes nos fluídos corporais

RESPOSTA IMUNE CELULAR

Mediada por células

**RESPOSTAS IMUNES ATIVAS
RESPOSTAS IMUNES PASSIVAS**

Vital Brasil (1865-1950)



Soro antiofídico (1901)



Crotalus durissus



Bothrops jararaca

A especificidade dos soros estava relacionada ao gênero da serpente

Produtores de Soros Antivenenos

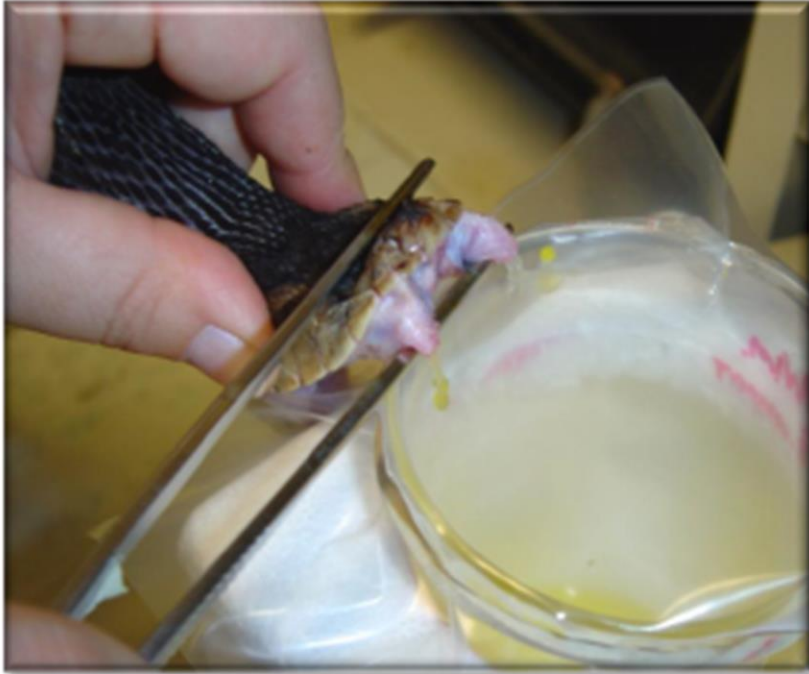
***Fundação Ezequiel Dias
(Minas Gerais)***

***Instituto Vital Brazil
(Rio de Janeiro)***

***Centro de Produção e Pesquisa em
Imunobiológicos
(Paraná)***

***Instituto Butantan
(São Paulo)***

Extração do Veneno



Veneno liofilizado

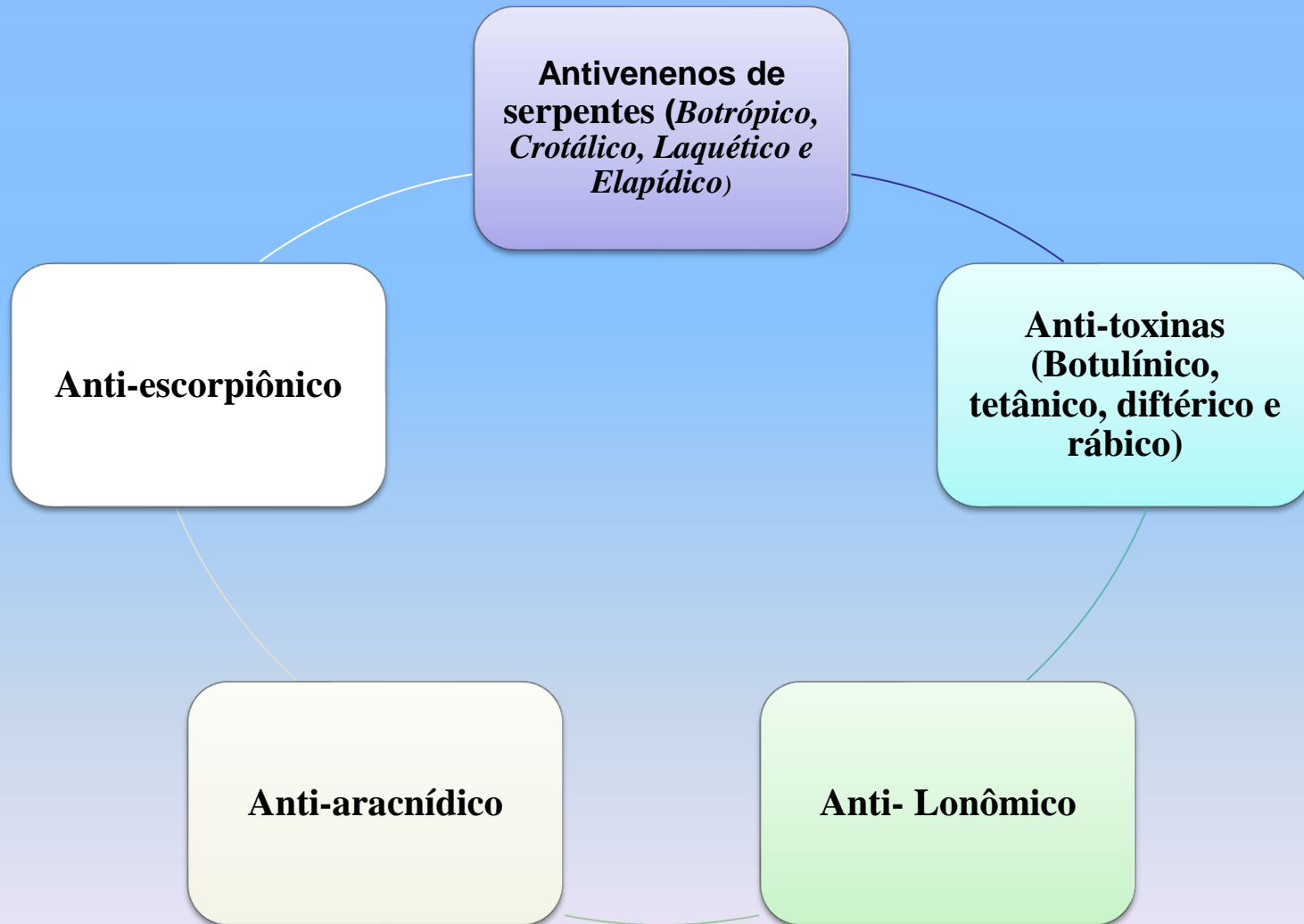


Produção do Soro Antiveneno

- 1) Extração do veneno/preparação do antígeno***
- 2) Avaliação bioquímica do veneno/preparação***
- 3) Imunização dos cavalos***
- 4) Avaliação de memória***
- 5) Sangria***
- 6) Plasmaferese***



Produção do Soro Antiveneno



Apresentação e Distribuição

•Embalagem: Ampola (10 ml)



•Conservação: 2 a 8 °C

Forma:

Líquida (3 anos meia-vida)

Liofilizado (5 anos meia-vida)



Importante

Rapidez na Administração

- ✓ *Ideal: nas primeiras 6 horas após o envenenamento.*

Dose Única

- ✓ *Maior rapidez de neutralização do veneno*
- ✓ *Doses complementares de soro: em casos em que houver recrudescência nos efeitos sistêmicos*

Reações Adversas da Soroterapia

Reações
adversas
Precoces (~1h)

Choque
Anafilático

Reações
adversas Tardias
(5- 14 dias)

Doença do
Soro

Como Evitar Reações Adversas

Previsão

- Perguntar ao paciente se recebeu algum tipo de Soro anteriormente
- Se apresenta reação alérgica ao contato com cavalos
- Realizar teste com antiveneno.

Prevenção

- Pré-medicação em ambiente hospitalar cerca de 10 a 15 minutos antes da aplicação do soro.
- Anti-histamínico
- Hidrocortisona.

Considerações Finais

- ✓ ***Antivenenos são os únicos tratamento específico para os acidentes ofídicos***
- ✓ ***Reversão da sintomatologia depende da rapidez com que se aplica o soro antiveneno***
- ✓ ***Mesmo com reações adversas, a aplicação do soro deve ser imediata***
- ✓ ***O profissional da área de saúde é o único capaz de realizar o tratamento com segurança ao acidentado***
- ✓ ***Tratamentos alternativos devem ser evitados***

Perspectivas da Soroterapia

Anticorpos Monoclonais

Fragmentos de anticorpos
recombinantes

Toxinas recombinantes para
imunização

Imunização com sequência de DNA
codificadora de toxinas