

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Vacinas

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Conhecer aspectos históricos das vacinas.**
- 2. Quais são os tipos de vacinas disponíveis?**
- 3. Movimento anti-vacina...**

Varíola



Poliomielite



Tétano



TETANUS



<https://fineartamerica.com/featured/baby-with-tetanus-dr-mansaryscience-photo-library.html>

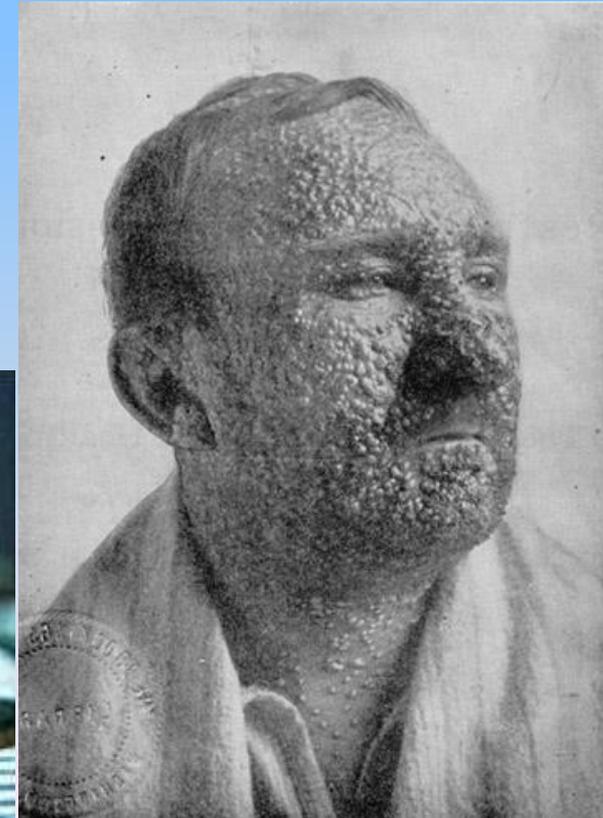
<https://myloview.com.br/quadro-opisthotonus-in-a-man-suffering-from-tetanus-no-128DB8A4>

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

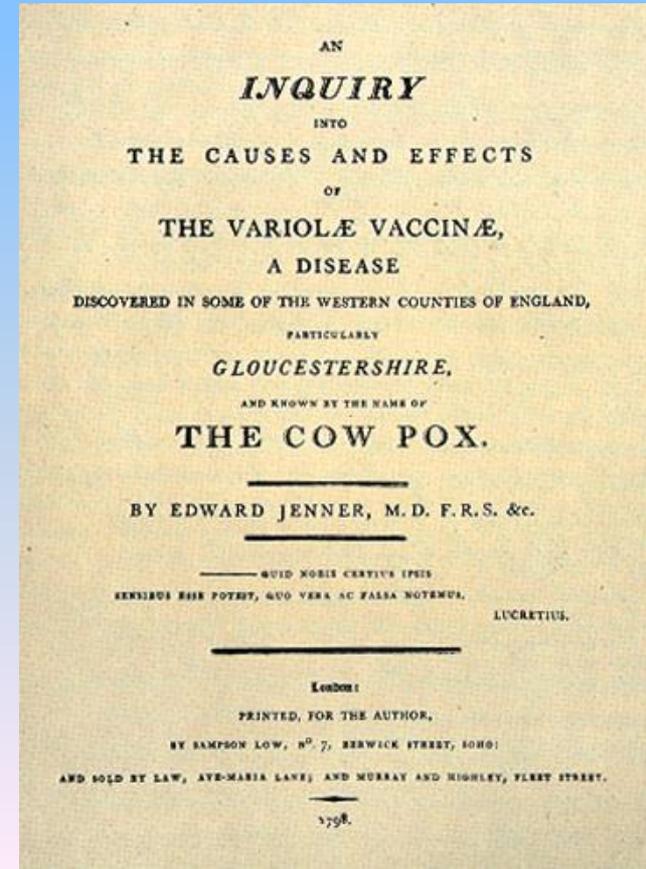
- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

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

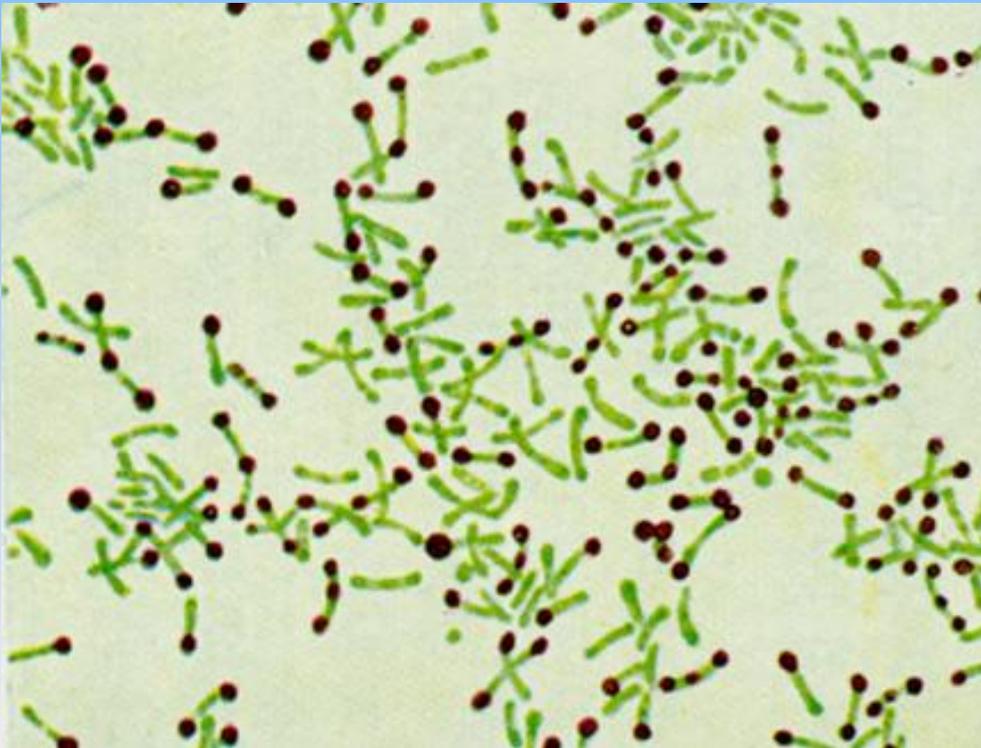


<http://www.mytimemachine.co.uk/jenner.htm>

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

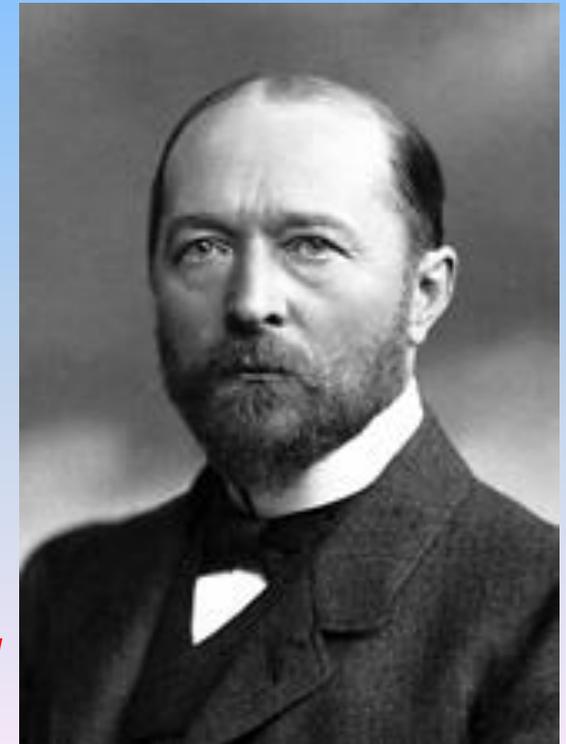
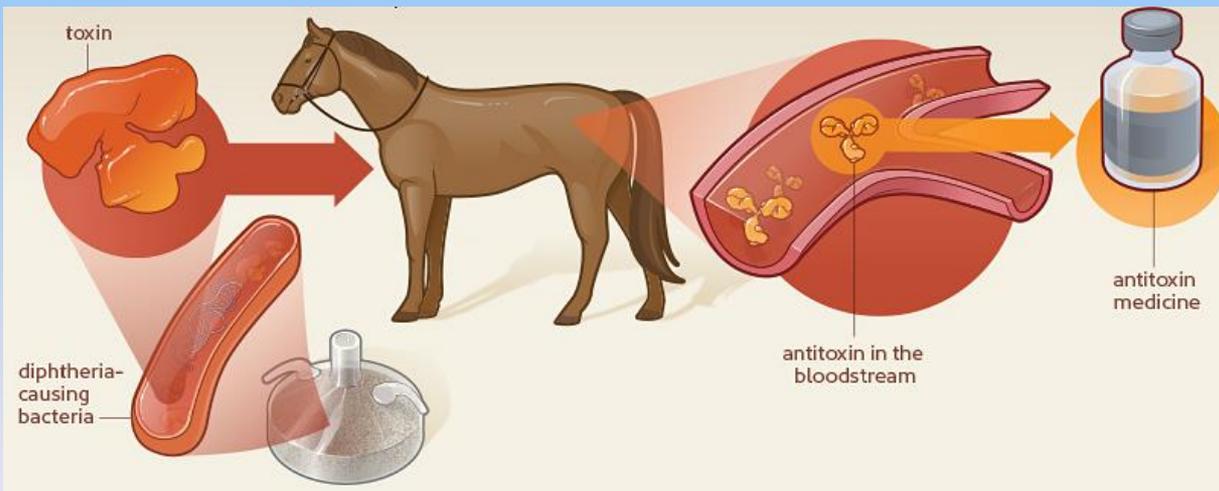
Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- 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

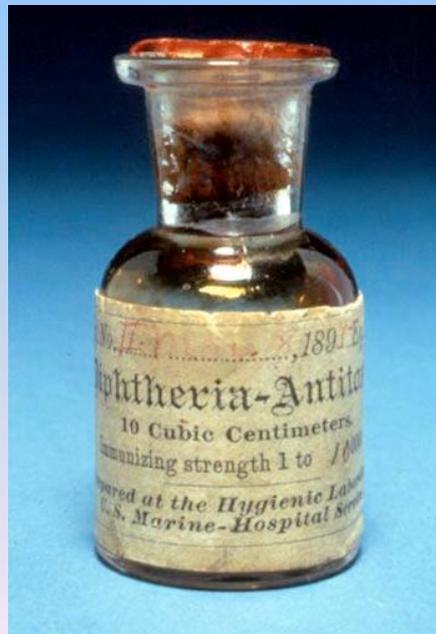
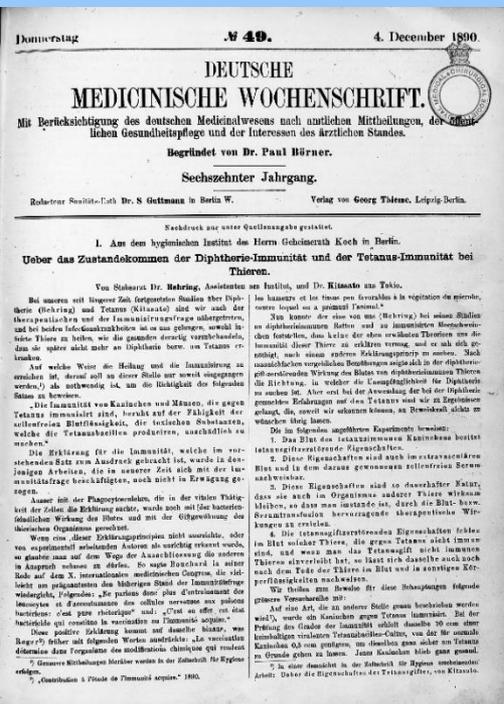


<https://www.nlm.nih.gov/exhibition/fromdnatobeer/exhibition-interactive/illustrations/diphtheria-alternative.html>

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

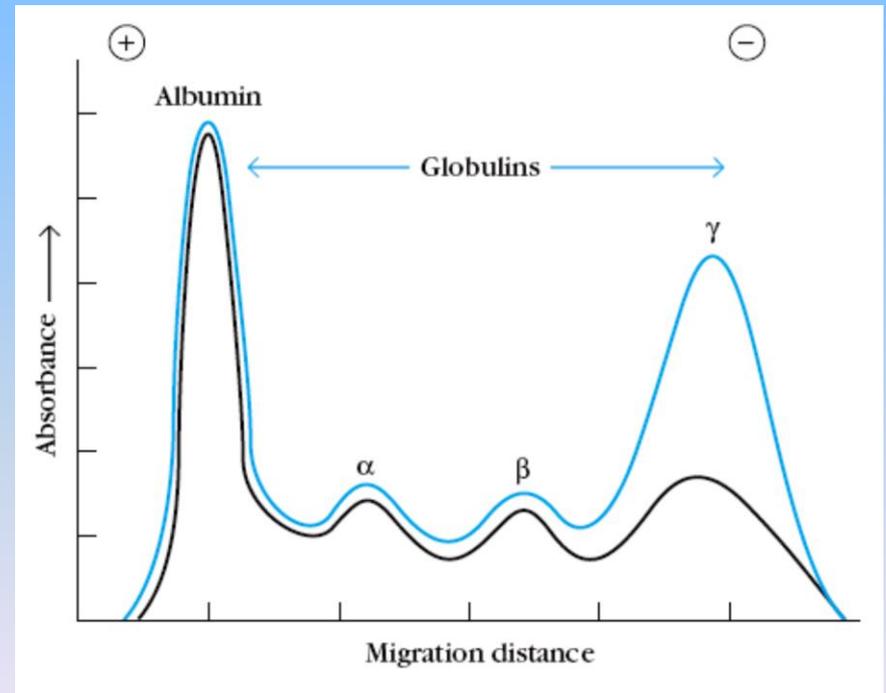
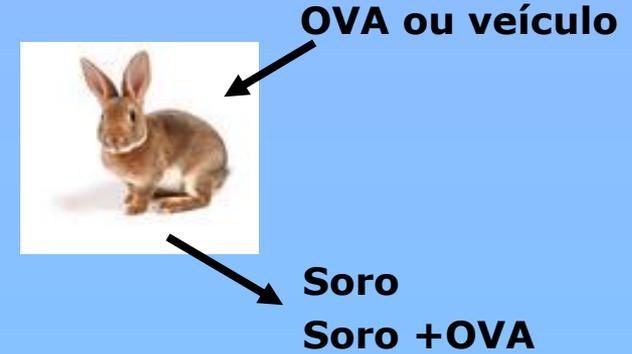
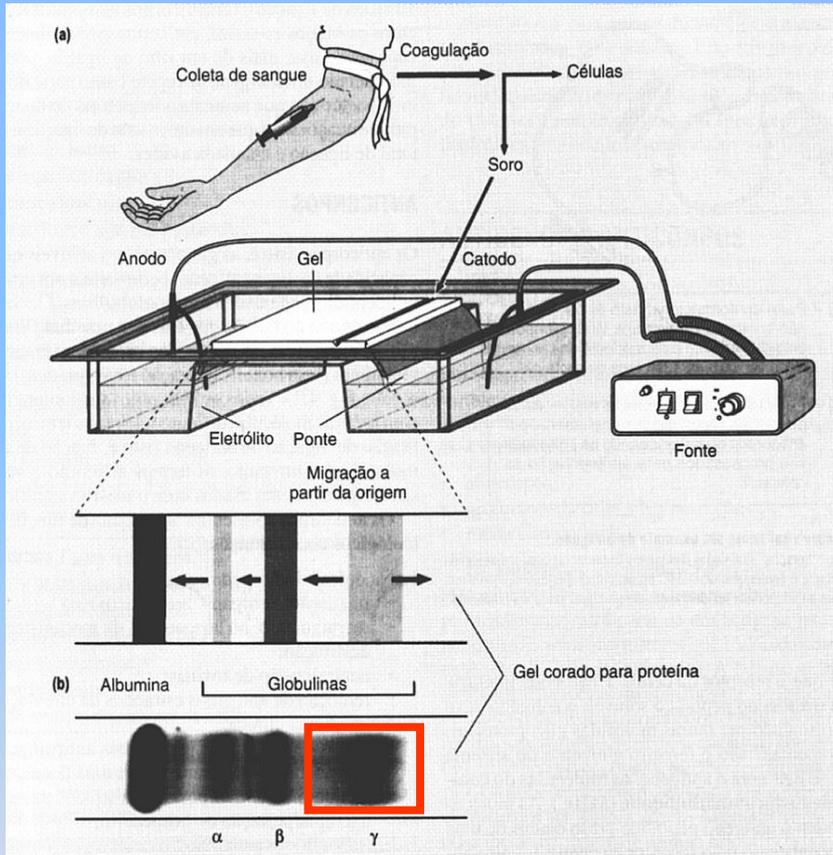


The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1901

"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"



Técnica de Eletroforese



- **γ-globulinas (gamaglobulinas)**
- **imunoglobulinas**
- **anticorpos**

Arne Tiselius & Elvin Kabat
The Journal of Experimental Medicine, 1939

Isotipos/Classes de Imunoglobulinas

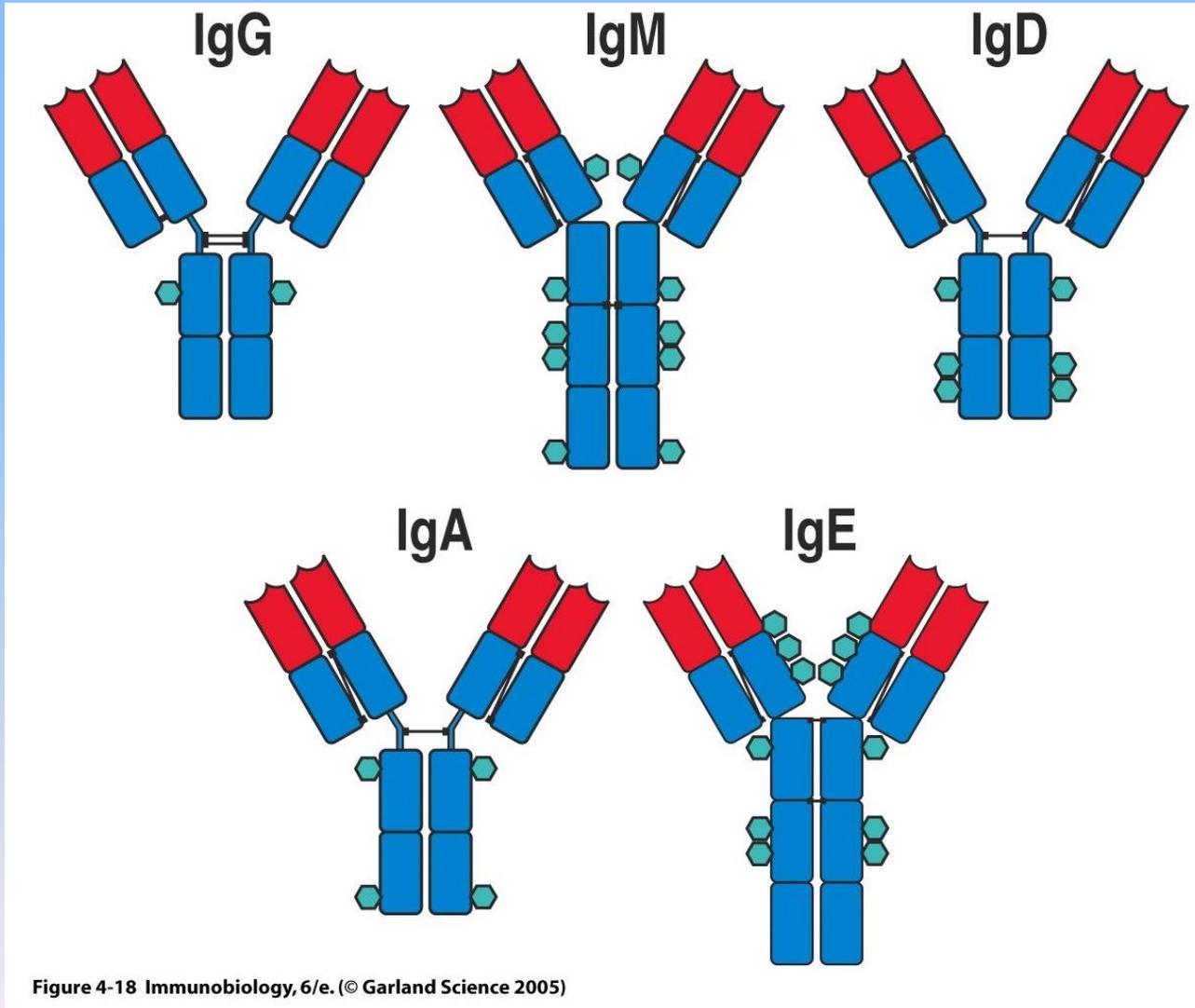


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Eficácia da Vacinação

Disease	Maximum Number of Cases (Year)	Number of Cases in 2018	Percentage Change
Diphtheria	206,939 (1921)	1	-99.99
Measles	894,134 (1941)	375	-99.95
Mumps	152,209 (1968)	2,515	-95.82
Pertussis	265,269 (1934)	15,609	-94.11
Polio (paralytic)	21,269 (1952)	0	-100.0
Rubella	57,686 (1969)	4	-99.99
Tetanus	1,560 (1923)	23	-98.52
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	~20,000 (1984)	38	-99.83
Hepatitis B	26,611 (1985)	3,322	-87.51

Tipos de Vacinas

1- Microrganismos vivos atenuados

doença		considerações
vírus	poliomielite sabin	tipos 2 e 3 podem reverter a virulência; também vacina inativada
	sarampo	80% de eficácia
	caxumba	
	rubéola	atualmente fornecida a ambos os sexos
	febre amarela	estável desde 1937
	varicela-zóster	principalmente em leucemias
	hepatite A	também vacina inativada
bactéria	tuberculose	estável desde 1921; alguma proteção também contra hanseníase

Tipos de Vacinas

1- Microrganismos vivos atenuados

➤ Prós:

- *induz resposta parecida com a infecção natural*

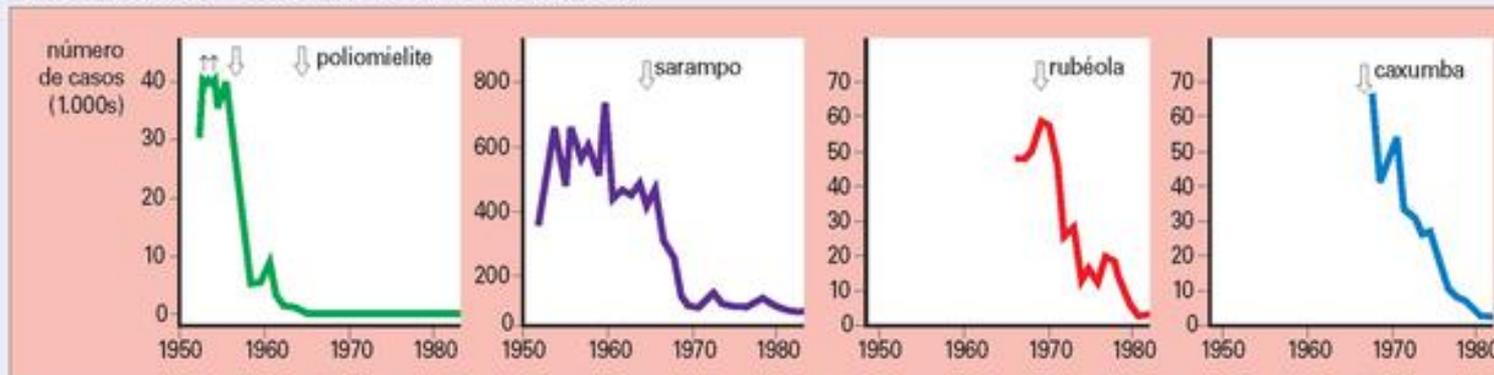
➤ Contras:

- *transporte e estocagem*

- *indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver a doença*

- *mutações que revertam a virulência*

Efeito da vacinação sobre a incidência de doença viral



Tipos de Vacinas

2- Microrganismos inativados (organismo inteiro)

doença		considerações
vírus	poliomielite Salk	preferida na Escandinávia; segura para pacientes imunocomprometidos
	raiva	pode ser administrada após-exposição, com antissoro passivo
	influenza	cepa-específica
	hepatite A	também vacina atenuada
bactéria	coqueluche	dano cerebral em casos raros? substituída por vacina acelular, que é mais segura
	febre tifoide	cerca de 70% de proteção
	cólera	combinada com toxina modificada recombinante
	peste	apenas proteção de curta duração
	febre Q	boa proteção

Tipos de Vacinas

2- Microrganismos inativados (organismo inteiro)

➤ Prós:

- estabilidade***
- impossibilidade de reversão***
- boa resposta das células T CD4⁺***

➤ Contras:

- doses de reforço***
- adjuvantes***

Tipos de Vacinas

3- Subunidades/Toxoides

Vacinas de subunidade

	organismo	considerações
vírus	vírus da hepatite B	antígeno de superfície pode ser purificado a partir do sangue de portadores ou produzido em leveduras por tecnologia de DNA recombinante
bactéria	<i>Neisseria meningitidis</i>	polissacarídeos capsulares ou conjugados dos grupos A, C, γ e W-135 são eficazes grupo B não é imunogênico
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	84 sorótipos: vacinas do polissacarídeo capsular contêm 23 sorótipos; conjugados com cinco ou sete sorótipos bacterianos agora disponíveis
	<i>Haemophilus influenzae B</i>	boas vacinas conjugadas atualmente disponíveis

Tipos de Vacinas

3- Subunidades/Toxoides

Vacinas baseadas em toxinas

organismo	vacina	considerações
<i>Clostridium tetani</i>	toxina inativada (formalina)	três doses, precipitadas em alúmen; reforço a cada 10 anos
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		geralmente administrada com a vacina contra o tétano
<i>Vibrio cholerae</i>	toxina modificada recombinante	combinada com organismos mortos inteiros
<i>Clostridium perfringens</i>	toxina inativada (formalina)	para ovinos recém-nascidos

Tipos de Vacinas

3- Subunidades/Toxoides

➤ Prós:

- menores efeitos adversos**
- possibilidade de conjugações**

➤ Contras:

- imunogenicidade relativamente baixa (reforços ao longo da vida)**
- altas concentrações de adjuvantes**

Tipos de Vacinas

4- DNA, RNA e vetores virais

- ***Vacinas de DNA licenciadas para uso veterinário:***
 - ***Vírus do Nilo Ocidental (WNV) em cavalos***
 - ***Vírus da necrose hematopoiética (VNHI) em salmões***
 - ***Melanoma em canino***
 - ***Necrose pancreática infecciosa em salmões***
 - ***Terapia para liberação hormonal do fator de crescimento em suínos***
 - ***Influenza aviária H5N1 em frangos***

- ***Vacinas de RNA e vetores virais: SARS-CoV-2***

Tipos de Vacinas

4- DNA, RNA e vetores virais

➤ Prós:

- flexibilidade: vários antígenos, facilmente modificada**
- baixo custo (rápida de produzir e alterar, 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 (vacinas de DNA)**
- limitada a antígenos proteicos**
- respostas contra os vetores afeta eficiência (?)**
- possibilidade de tolerância (produção endógena)**
- risco de doença autoimune (anticorpos anti-DNA) (?)**

Mercado de Vacinas no Mundo (2021)

Global Market Insights



**CAGR
(2022-28): 5.6%**

>\$96.1 BN

>\$138.7 BN



2021



2028



**Share (2021)
COVID-19 market:
>60%**



**CAGR (2022-28)
Pediatric vaccines
market: 7.3%**



**Value (2021)
Conjugate vaccines
segment: >\$18.5 BN**



**Value (2021)
Inactivated vaccines
market: >\$2.1 BN**



NORTH AMERICA
Share (2021): >20%



EUROPE
Share (2021): >18%

**VACCINES
MARKET**

Mercado Global de Vacinas

The market is projected to witness moderate growth during next **five years**

■ *Dominance in the market*

BY TECHNOLOGY

- Conjugate Vaccines
- Inactivated and Subunit Vaccines
- Live Attenuated Vaccines
- Recombinant Vaccines
- Toxoid Vaccines
- Others

BY END USE

- Hospitals
- Clinics
- Vaccination Centres
- Academic and Research Institutes
- Others

MARKET DYNAMICS & SEGMENTS



BY PATIENT TYPE

- Paediatric
- Adult

BY REGION

- North America
- Asia Pacific
- Europe
- Latin America
- Middle East and Africa

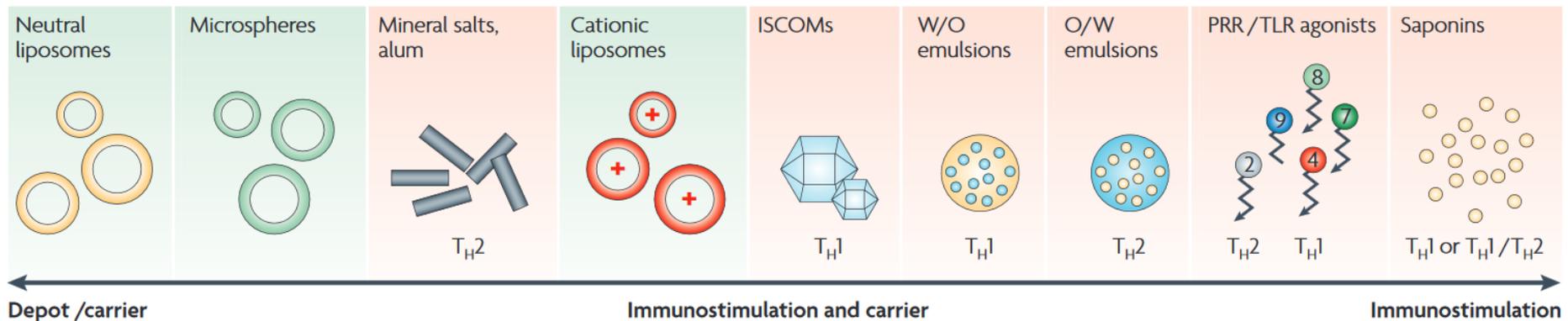
BY PRODUCT TYPE

- Multivalent Vaccine
- Monovalent Vaccine

Adjuvantes

Propriedades

- **Carreamento/depósito**
- **Imunoestimulação**
- **Imunomodulação**



Adjuvantes

tipo de adjuvante	rotineiramente utilizado em humanos	experimental* ou muito tóxico para uso em humanos [†]
sais inorgânicos	hidróxido de alumínio (Alhydrogel®) fosfato de alumínio fosfato de cálcio	hidróxido de berílio
sistemas de liberação		lipossomos* ISCOMs* polímeros em blocos formulações de liberação lenta*
produtos bacterianos	<i>Bordetella pertussis</i> (com toxoides diftéricos e tetânicos)	BCG <i>Mycobacterium bovis</i> e óleo [†] (adjuvante completo de Freund) muramil dipeptídeo (MDP) [†] CpG
mediadores naturais (citocinas)		IL-1 IL-2 IL-12 IFN γ
ISCOMs, complexos imunoestimulantes		

Calendário Vacinal (Nascimento aos 6 anos)



CALENDÁRIO VACINAL

DO NASCIMENTO AOS 6 ANOS

AO NASCER

- BCG
- Hepatite B

2 MESES

- 1ª Pentavalente (DTP+Hib+Hep B)
- 1ª VIP (Vacina Inativada Contra a Polio)
- 1ª Pneumocócica 10V
- 1ª Rotavírus Humano

3 MESES

- 1ª Meningocócica C

4 MESES

- 2ª Pentavalente (DTP+Hib+Hep B)
- 2ª VIP (Vacina Inativada Contra a Polio)
- 2ª Pneumocócica 10V
- 2ª Rotavírus Humano

5 MESES

- 2ª Meningocócica C

DE 6 MESES A 5 ANOS ANUALMENTE - INFLUENZA

6 MESES

- 3ª Pentavalente (DTP+Hib+Hep B)
- 3ª VIP (Vacina Inativada Contra a Polio)

9 MESES

- Febre Amarela

12 MESES

- Reforço Pneumocócica 10V
- Reforço Meningocócica C
- Tríplice Viral (Contra o sarampo, caxumba e rubéola)

15 MESES

- 1º Reforço DTP
- 1º Reforço VOP (Vacina oral contra a Polio)
- Hepatite A
- Tetra Viral (Contra o sarampo, caxumba, rubéola e varicela)

4 ANOS

- 2º Reforço DTP
- 2º Reforço VOP (Vacina oral contra a Polio)
- 2º Varicela (Atenuada) até os 6 anos

 saudeprefsp

  **PREFEITURA DE SÃO PAULO**
SAÚDE

Calendário Vacinal (7 aos 9 anos e adolescentes)

CALENDÁRIO VACINAL

DOS 7 AOS 9 ANOS
E ADOLESCENTES



MENINAS ENTRE 9 E 14 ANOS

HPV (duas doses com intervalo de 6 meses entre elas)

MENINOS ENTRE 11 E 14 ANOS

HPV (duas doses com intervalo de 6 meses entre elas)

MENINAS E MENINOS ENTRE 11 E 14 ANOS

Meningocócica C (dose única ou reforço dependendo da situação vacinal)



QUALQUER IDADE

VIP
(3 doses dependendo da situação vacinal)

BCG
(dependendo da situação vacinal, prioritariamente até 15 anos)

Febre Amarela
(dose única se nunca tiver tomado);

Hepatite B
(3 doses dependendo da situação vacinal);

Dupla adulto
(3 doses dependendo da situação vacinal e reforço a cada 10 anos);

Tríplice viral
(2 doses dependendo da situação vacinal).

Calendário Vacinal (20 aos 59 anos)



CALENDÁRIO VACINAL ADULTOS

DOS 20 AOS 59 ANOS

Febre amarela

Dose única se
nunca tiver tomado

Hepatite B

três doses dependendo da
situação vacinal

Dupla adulto

Reforço a cada dez anos

Tríplice viral

2 doses (20 aos 29 anos)
ou
1 dose (30 aos 59 anos)



Calendário Vacinal (60 anos ou mais)

CALENDÁRIO VACINAL IDOSOS - 60 ANOS OU MAIS

60 ANOS OU MAIS

Febre Amarela

(Dose única, se nunca tiver vacinado.)

Só deve ser tomada após avaliação e autorização de profissional de saúde)

Hepatite B

(3 doses, dependendo da situação vacinal)

Dupla Adulto

(reforço a cada 10 anos)

Pneumocócica 23 Valente

(indicada para públicos-alvos específicos, dependendo da condição clínica)



Movimento Anti-Vacinas



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. Haecolonoscopy 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 two. 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 idiopathic 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, haecolonoscopy 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

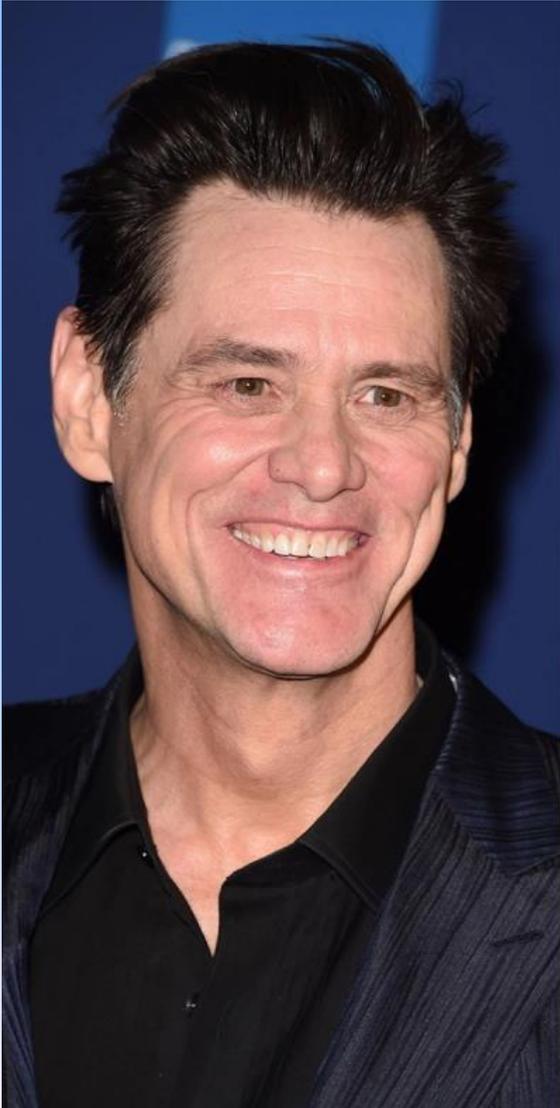
Thyroid function, serum long-chain fatty acids, and cerebrospinal-fluid lactate were measured to exclude known causes of childhood neurodegenerative disease. Urinary methylmalonic acid was measured in random urine samples from eight of the 12 children and 14 age-matched and sex-matched normal controls, 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

Movimento Anti-Vacinas





Measles outbreak in central Ohio ends after 85 cases, all among children who weren't fully vaccinated



By Jacqueline Howard, CNN

🕒 5 minute read · Updated 10:07 AM EST, Sun February 5, 2023

(CNN) — A measles outbreak in central Ohio that sickened 85 children has been declared over, officials at Columbus Public Health announced Sunday. None of the children died, but 36 were hospitalized.

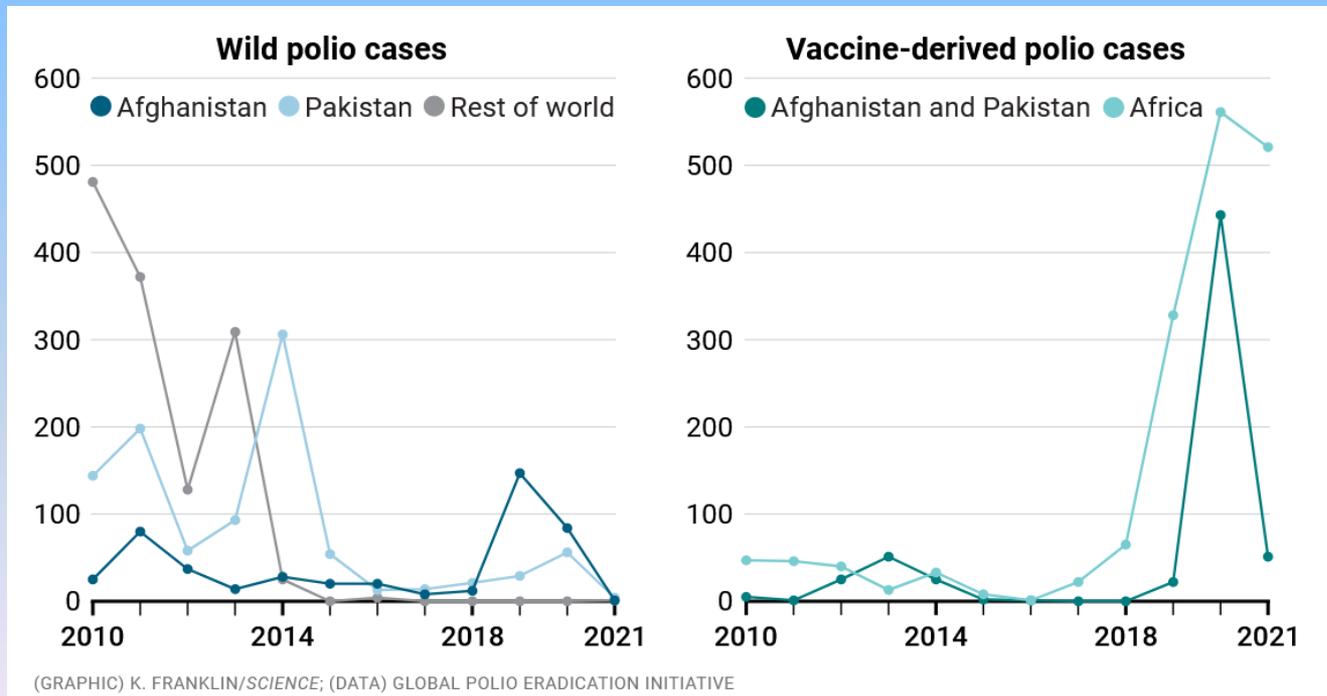
Consequências

NEWS | AFRICA

Africa battles out-of-control polio outbreaks

Cases tumble in Pakistan and Afghanistan, but African outbreaks have become a grave threat to eradication

3 MAR 2022 • 4:30 PM ET • BY [LESLIE ROBERTS](#)



Necessidade de Monitoramento e Controle de Qualidade Constantes

Problemas relacionados à segurança vacinal

tipo de vacina	possíveis problemas de segurança	exemplos
vacinas atenuadas	reversão para o tipo virulento doença grave em pacientes imunossuprimidos infecção persistente hipersensibilidade aos antígenos virais hipersensibilidade aos antígenos do ovo	principalmente poliomielite tipos 2 e 3 vacínia, BCG, sarampo varicela-zóster sarampo sarampo, caxumba
vacinas inativadas	vacina não inativada contaminação por fungos contaminação por vírus animal contaminação por endotoxina	acidentes com poliomielite no passado hepatite B poliomielite coqueluche

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



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1951

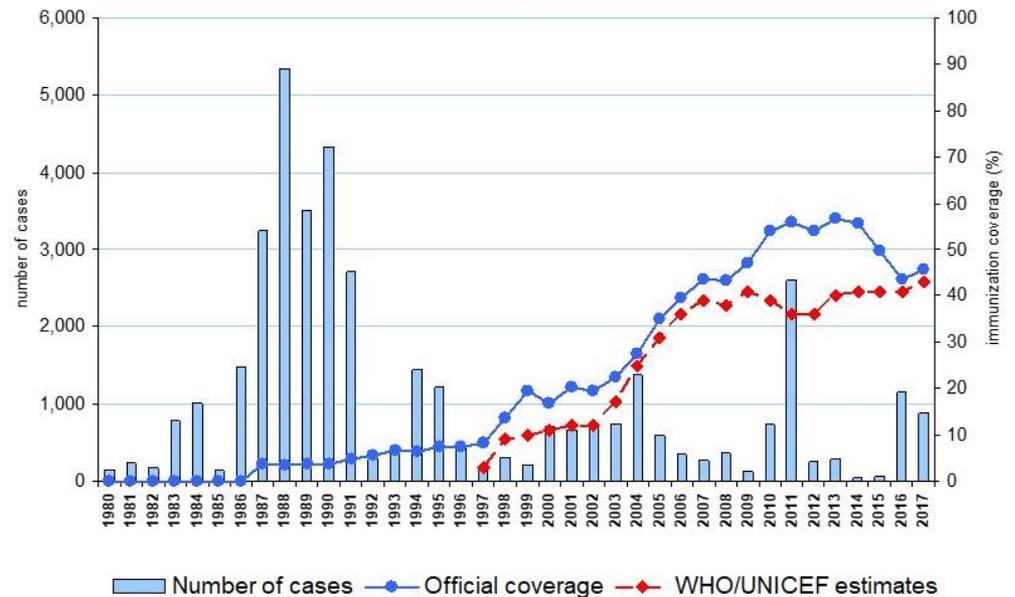
Max Theiler

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

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

2023 Nobel Prize

Katalin Kariko and Drew Weissman were awarded the 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine for their discoveries that gave the world a vaccine to fight the COVID-19 pandemic



Katalin Kariko



Drew Weissman