

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

História das Vacinas

Vacinas Contra Bactérias

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

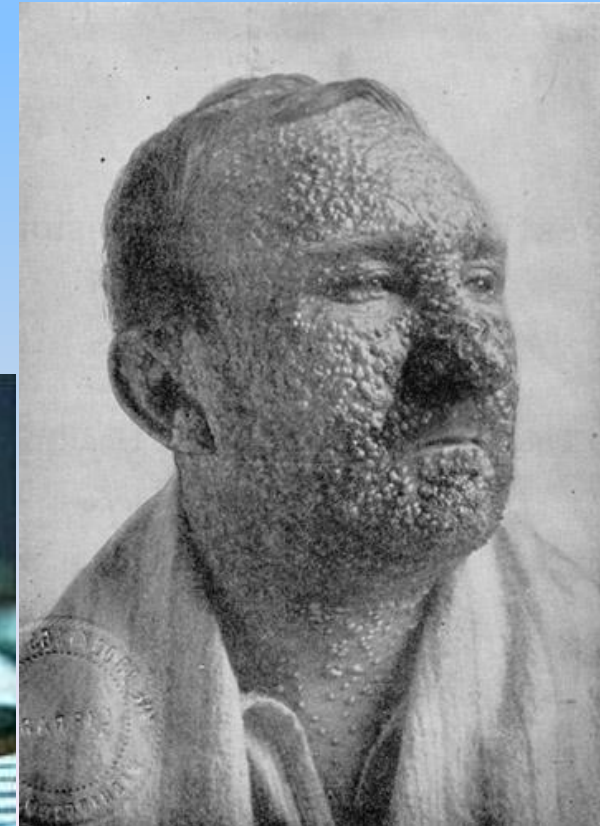
- 1. Conhecer aspectos históricos das vacinas.**
- 2. Quais são os tipos de vacinas disponíveis?**
- 3. Quais são as vacinas bacterianas atualmente em uso?**
- 4. Movimento anti-vacina...**

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

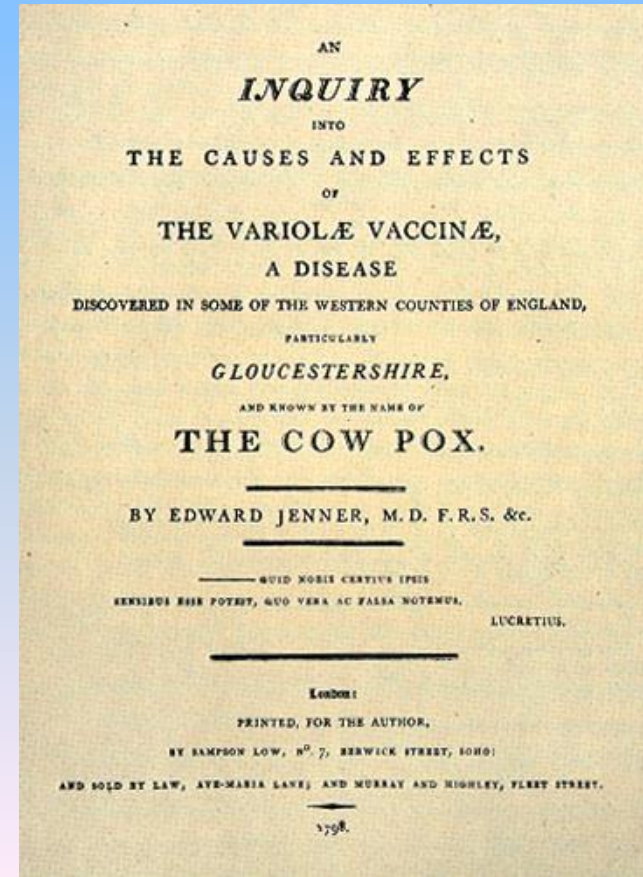
- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

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

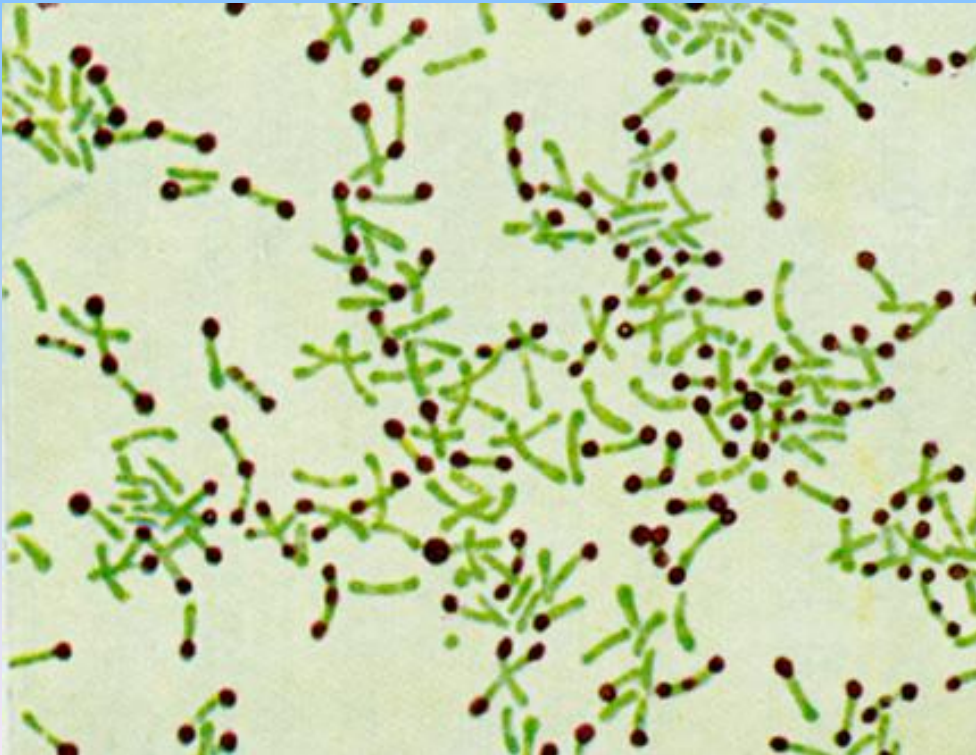


- **Erradicação da Varíola em 1979 (OMS)**
- **Algumas cepas permanecem estocadas nos EUA e na Rússia**

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

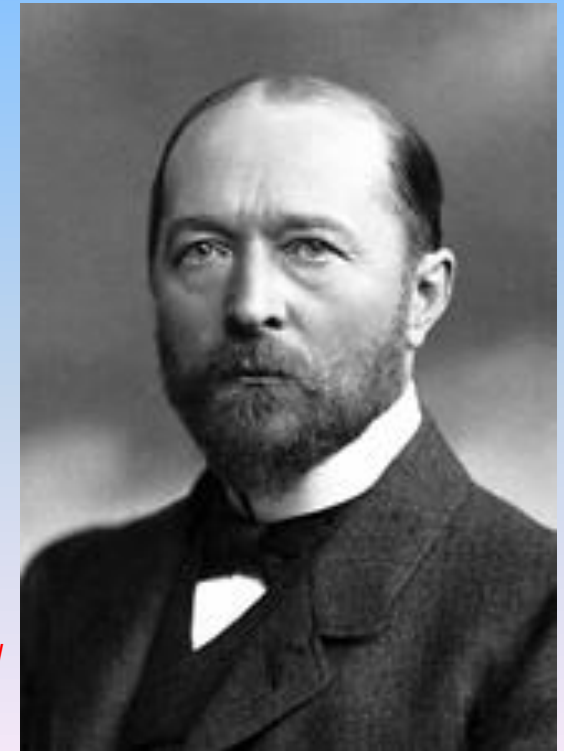
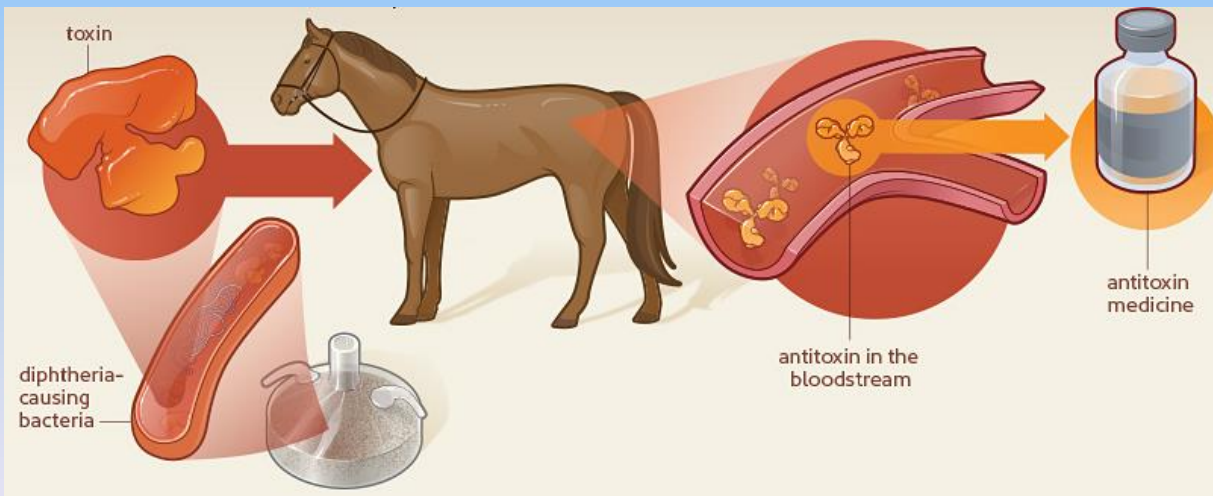
Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- 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
- Foi laureado com o 1º Prêmio Nobel

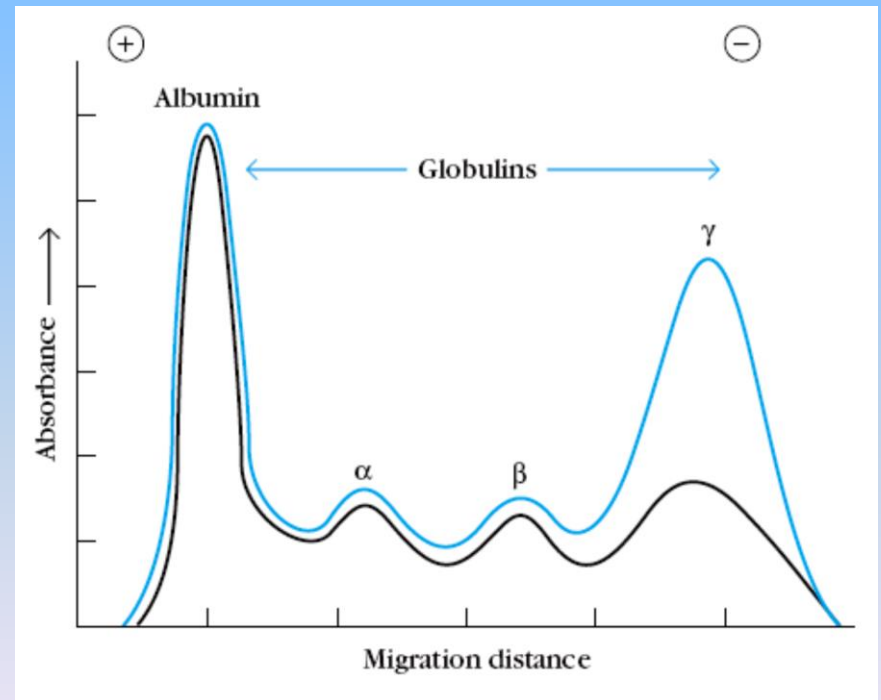
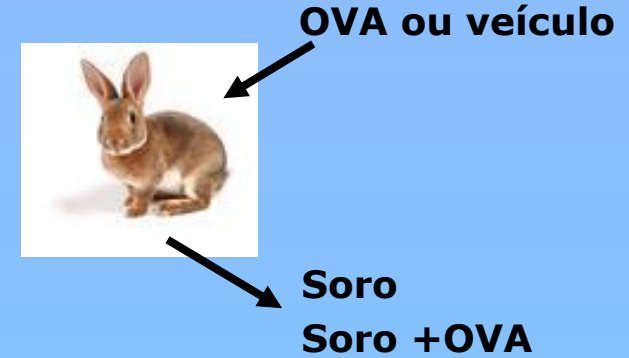
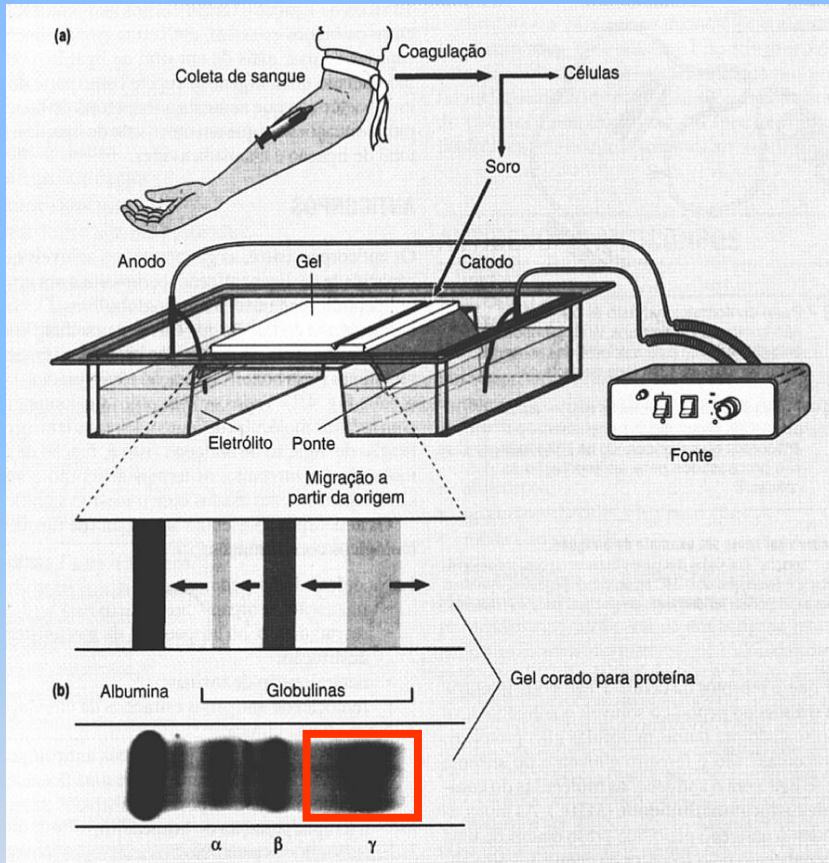


The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1901

"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



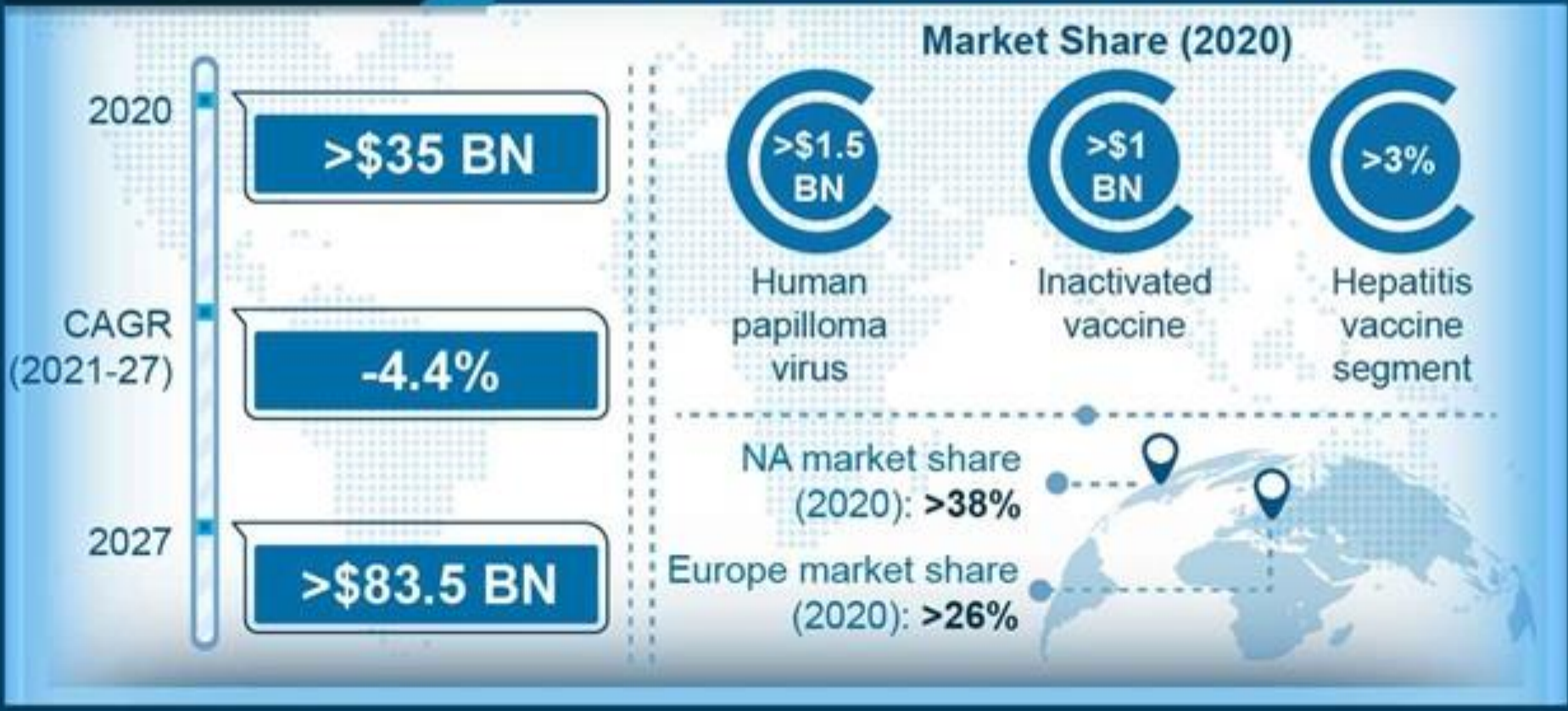
- γ -globulinas (gamaglobulinas)
- imunoglobulinas
- anticorpos

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

Mercado de Vacinas no Mundo

Global Market Insights
Insights to Innovations

VACCINES MARKET



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

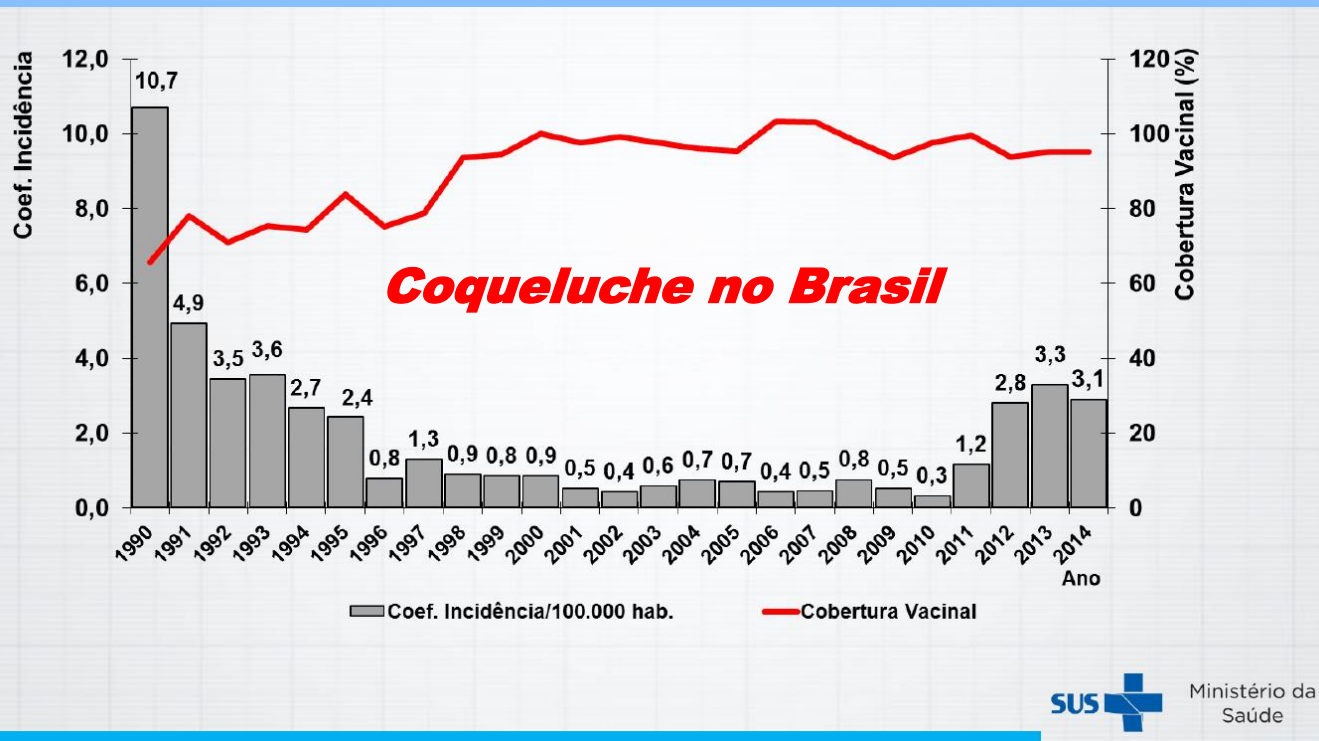
Vacina Tríplice Bacteriana (DTP) e pentavalente

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

Tipos de Vacinas

1- *Microrganismos vivos atenuados*

- ***Exemplos: sarampo, varíola, caxumba, febre amarela, tuberculose, poliomielite (Sabin)***
- ***Prós:***
 - ***induz resposta parecida com a infecção natural***
- ***Contras:***
 - ***transporte e estocagem***
 - ***indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver a doença***
 - ***mutações que revertam a virulência***

Tipos de Vacinas

2- Microrganismos inativados

- ***Exemplos: hepatite A, raiva, poliomielite (Salk)***
- ***Prós:***
 - ***estabilidade***
 - ***impossibilidade de reversão***
 - ***boa resposta das células T CD4⁺***
- ***Contras:***
 - ***doses de reforço***
 - ***adjuvantes***

Tipos de Vacinas

3- Subunidades/Toxoides

- ***Exemplos subunidades: meningite meningocócica, hepatite B, HPV***
- ***Exemplos toxoides: tétano, difteria, coqueluche***

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

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

Tipos de Vacinas

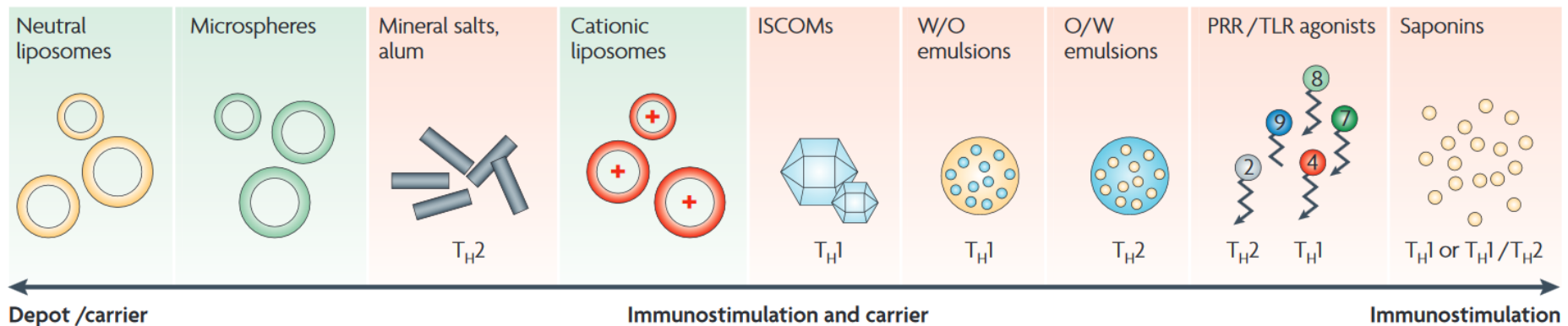
4- DNA e vetores virais

- ***Vacinas de DNA para uso veterinário: WNV, virus da necrose hematopoiética em salmão, melanoma em canino, terapia para liberação hormonal do fator de crescimento em suínos***
- ***Vacinas de RNA e vetores virais: SARS-CoV-2***
- ***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 (vacinas de DNA)***
 - ***limitada a antígenos proteicos***
 - ***possibilidade de tolerância (produção endógena)***
 - ***risco de doença autoimmune (anticorpos anti-DNA)***

Adjuvantes

Propriedades

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



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 Pólio)
- Hepatite A
- Tetra Viral (Contra o sarampo, caxumba, rubéola e varicela)

4 ANOS

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

 saudeprefsp

  **PREFEITURA DE SÃO PAULO**
SAÚDE

Calendário Vacinal (Nascimento aos 6 anos)

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 (Nascimento aos 6 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 (Nascimento aos 6 anos)

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)



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 HEMS 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

