



Vacinologia e Engenharia de Vacinas

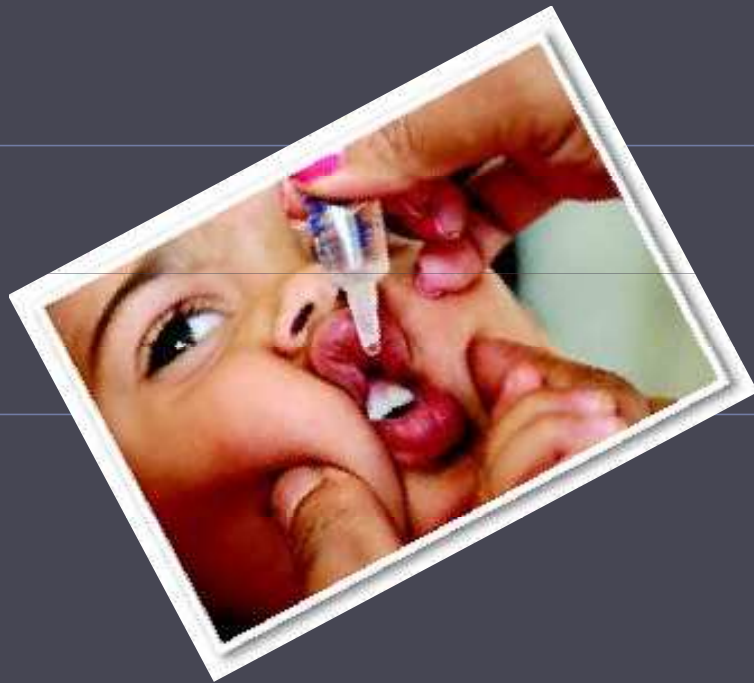
Conceitos em vacinologia e história das vacinas

Daiane Hartwig
daiane_dh@yahoo.com.br

O que é uma vacina ?

“Vacinas são antígenos de várias categorias, capazes de estimular no organismo que os recebe um estado de resistência parcial ou total contra uma determinada infecção”





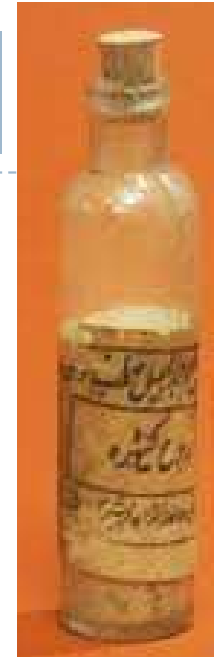
Vacinas

História das Vacinas

História das vacinas: uma técnica milenar

- Os primeiros registros desta prática (variolização) remontam aos chineses (secavam cascas de ferida e sopravam com bambu nas narinas)
- Era conhecida entre diversos povos da África e da Ásia, como hindus, egípcios, persas, circassianos, georgianos, árabes.
- Na Turquia, (início século XVIII) duas inoculadoras de origem grega ficaram famosas
 - ✓ **Tessaliana**, chegou a imunizar cerca de 40 mil pessoas.
 - ✓ **Lady Mary Wortley Montagu**, mulher do embaixador britânico na Turquia, que inoculou seus filhos.

• A prática se espalhou pelo continente, popularizada pela adesão da aristocracia. Foram imunizados as princesas reais Amélia e Caroline, na Inglaterra, Luís XVI, na França, Catarina II, na Rússia.



Variolização

- ▶ As técnicas diferiam: algodão com pó de crostas ou pus inserido no nariz, vestir roupas íntimas de doentes, incrustar crostas em arranhões, picar a pele com agulhas contaminadas, fazer um corte na pele e colocar um fio de linha infectado ou uma gota de pus.



Instrumentos de variolização, obtidos em 1966 no Malawi. Foto de I.D. Ladnyi. Acervo Organização Mundial da Saúde



Instrumentos de variolização utilizados no Afeganistão. Acervo Johns Hopkins University.



Antigos instrumentos de variolização. Acervo Casa de Oswaldo Cruz.

A VARIOLIZAÇÃO LOGO CHEGOU ÀS AMÉRICAS.

- ▶ Jesuítas inocularam índios no Brasil



- ▶ Desde sua introdução na Europa, a variolização sempre enfrentou uma oposição ferrenha, que se agravou com a comprovação de que cerca de 2% dos inoculados morriam e muitos desenvolviam formas graves da doença. Com isso, em muitos locais, a prática foi suspensa.
-



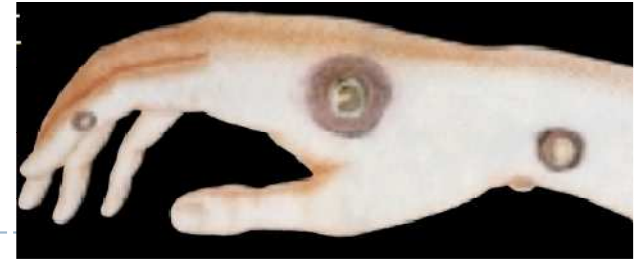
Variola

- **Edward Jenner** (1796)

- Médico inglês, observou que um número expressivo de pessoas mostrava-se imune à variola. Todas eram ordenhadoras e tinham se contaminado com **cowpox**, uma doença do gado semelhante à variola, pela formação de pústulas, mas que não causava a morte dos animais.



A descoberta da vacina...!!!



- ▶ Em 14 de maio de 1796, Jenner inoculou James Phipps, um menino de 8 anos, com o pus retirado de uma pústula de Sarah Nelmes, uma ordenhadora que sofria de cowpox. O garoto contraiu uma infecção extremamente benigna e, dez dias depois, estava recuperado. Meses depois, Jenner inoculava Phipps com pus varioloso. O menino não adoeceu. Era a descoberta da vacina...!!!
- ▶ A partir de então, Jenner começou a imunizar crianças, com material retirado diretamente das pústulas dos animais e passado braço a braço. Em 1798, divulgava sua descoberta no trabalho: *Um Inquérito sobre as Causas e os Efeitos da Vacina da Variola.*



▶ Jenner enfrentou sérias resistências.

- ▶ Grupos religiosos alertavam para o risco da degeneração da raça humana pela contaminação com material bovino: a **vacalização** ou **minotaurização**.

- ▶ “Deus não pode querer que sua obra seja maculada, permitindo que se inocule no homem a linfa de um ser inferior, como é a vaca.” *Papa Pio VII*

Mas, em pouco tempo, a vacina conquistou a Inglaterra. Em 1799, era criado o primeiro instituto vacínico em Londres e, em 1802, fundava-se a *Sociedade Real Jenneriana para a Extinção da Variola*.



A partir daí...



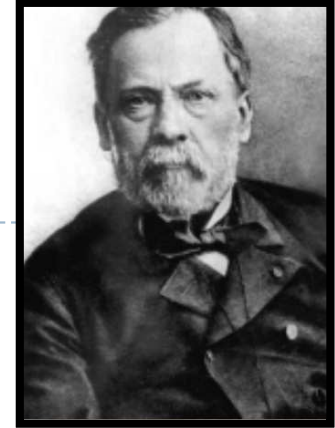
- **BRASIL:** Em 1804 o Marquês de Barbacena traz a vacina para o Brasil, transportada por seus escravos na travessia do atlântico.

Como? Eles iam passando a doença atenuada uns para os outros, cortando seus braços e encostando nas lesões dos doentes.

- **1807:** Baviera é o primeiro país a decretar a vacinação contra a varíola obrigatória por lei. Seguido por Dinamarca, Suécia e outros países germânicos.
-



Vacina contra a Raiva



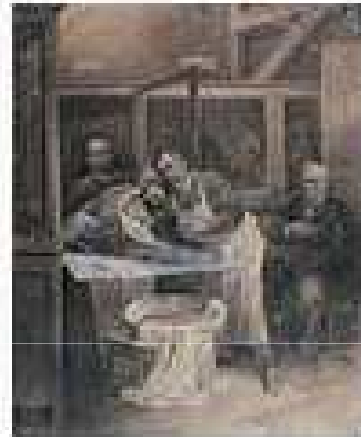
- ▶ **1885:** O cientista francês Louis Pasteur, comunica à Academia de Ciências a descoberta do imunizante contra a raiva, que chamou de VACINA em homenagem a Jenner.

As vacinas de Pasteur foram as primeiras obtidas seguindo uma metodologia científica. Fundador da moderna microbiologia e da medicina experimental, Pasteur revolucionou a ciência ao desenvolver um imunizante produzido à vontade por um método que podia ser generalizado.





A criação de coelhos de Pasteur, para produção da vacina da raiva.



Pasteur extrai o vírus num cão raivoso (por [Mucha](#)).



Gaiola de aprisionamento usada pelo cientista, ilustrada com um cão raivoso no interior.

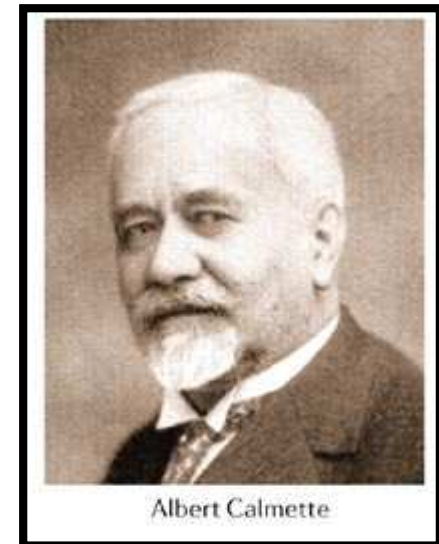
-
- ▶ **1904:** O sanitaria Oswaldo Cruz convence o congresso a instaurar a lei que torna obrigatória a vacinação. Com o auxílio da polícia a brigada de vacinação tem permissão para entrar na casa das pessoas e vaciná-las à força. Indignação da população e **REVOLTA DA VACINA.**



Capa da *Revista da Semana* sobre a Revolta da Vacina, outubro de 1904

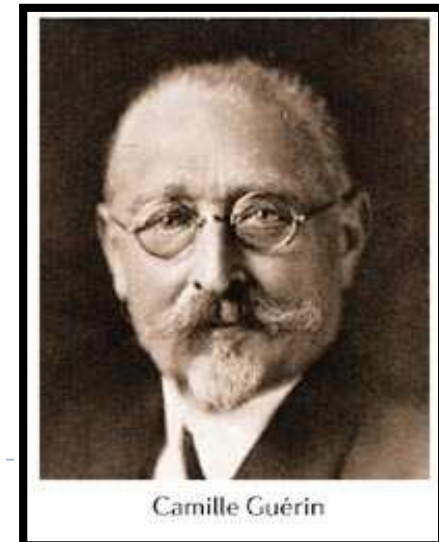


- ▶ **1909:** Albert Calmette e Camille Guérin, do Instituto Pasteur, comunicavam à Academia de Ciências Francesa o desenvolvimento de um bacilo de virulência atenuada, proveniente de sucessivas culturas em bile de boi, com capacidade imunizante contra a tuberculose. Era o BCG, que, após uma série de testes, passou a ser regularmente utilizado como vacina.




Albert Calmette

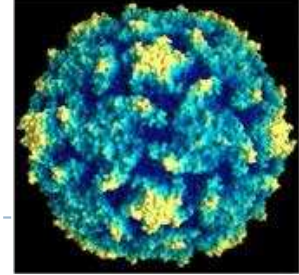
- ▶ Primeiro imunizante bacteriano atenuado, o BCG foi introduzido no Brasil em 1925 e é atualmente aplicado em crianças recém-nascidas.



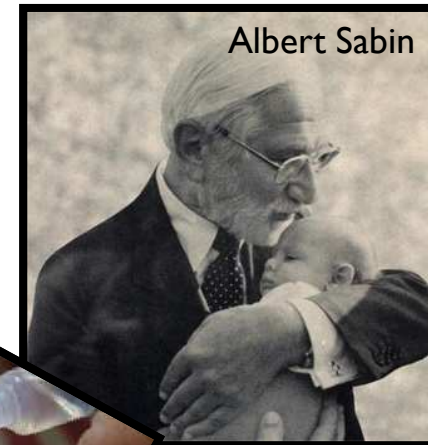
Camille Guérin

-
- ▶ **1936:** criação da cepa 17D da **febre amarela** (flavivírus), originada por passagens de cérebro de ratos e embriões de galinha. No ano seguinte a vacina é testada no Brasil.

 - ▶ **1942:** Vacina DPT ou tríplice bacteriana contra **difteria** (*Corynebacterium diphtheriae*), **coqueluche** (*Bordetella pertussis*) e **tétano** (*Clostridium tetani*) – a primeira a imunizar contra mais de um microorganismo.
-
- 



- ▶ **1949:** Jonas Salk cria a vacina contra a **poliomielite** (poliovírus) a partir de vírus mortos. Albert Sabin cria a vacina atenuada contra a pólio, primeira aplicada via oral.

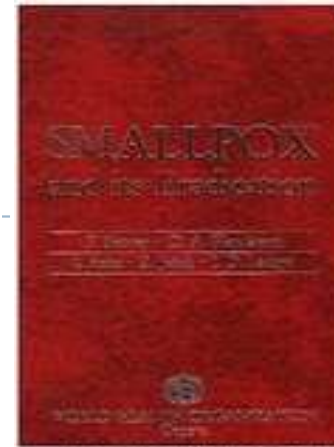


Albert Sabin

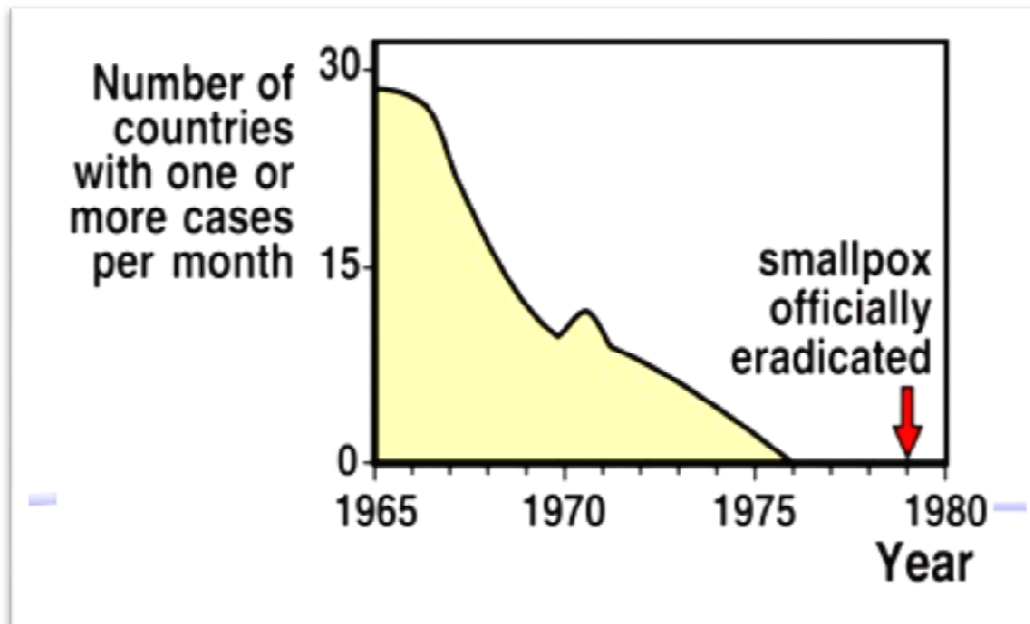
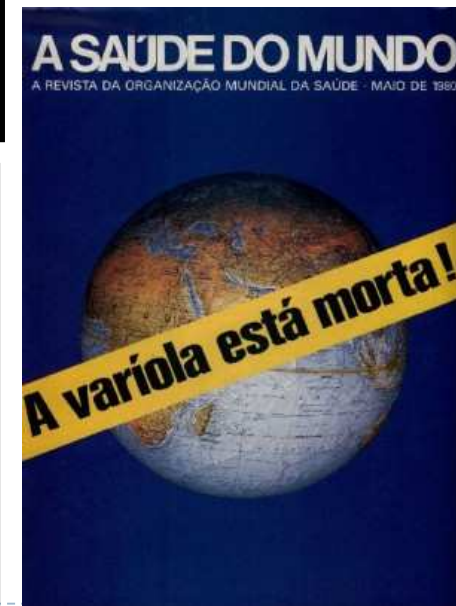


Erradicação da varíola

- **1971:** OMS declara a erradicação da varíola no continente americano
- **1980:** erradicação da varíola no mundo
 - primeira infecção prevenida por vacina
 - primeira infecção erradicada por vacina



"WE, THE MEMBERS OF THE GLOBAL COMMISSION FOR THE CERTIFICATION OF SMALLPOX ERADICATION, CERTIFY THAT SMALLPOX HAS BEEN ERADICATED FROM THE WORLD."





- ▶ **1974:** Epidemia de **meningite meningocócica** (*Neisseria meningitidis*) toma conta do Brasil. Meios de comunicação impedem a divulgação do surto que concentra-se em áreas carentes. No entanto, quando chega aos bairros nobres a população revolta-se e o governo é obrigado a importar a vacina, iniciando uma campanha de vacinação.
- ▶ **1980:** Brasil cria campanha de vacinação (dias nacionais de vacinação _ iniciativa copiada no mundo todo) contra a poliomielite que faz com que os casos caiam de 1290 para 125.
 - ▶ - Extinção da obrigatoriedade da vacinação contra a varíola, pela Portaria nº 55.
 - ▶ - Início dos Dias Nacionais de Vacinação contra a Paralisia Infantil no Brasil.
- ▶ **1986:** Criado o Zé Gotinha, personagem símbolo da campanha pela erradicação da Poliomielite no Brasil.

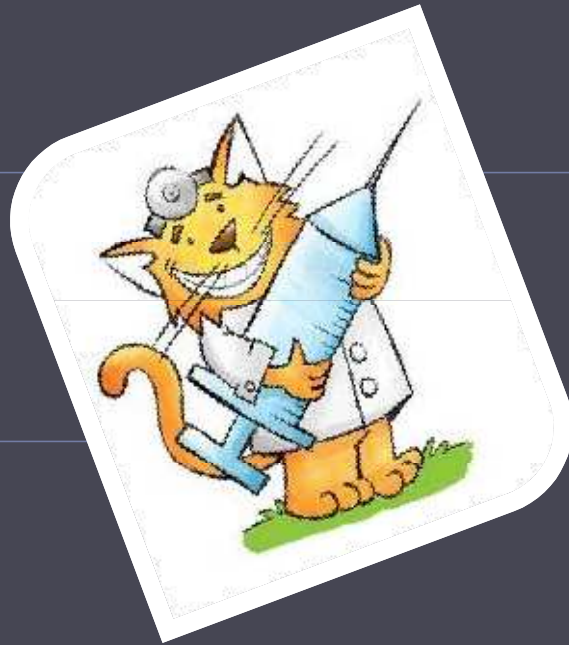


▶ **1988:** Criação do Sistema Único de Saúde (SUS), que além de preservar todo o legado relativo à vigilância, prevenção e controle das doenças imunopreveníveis, imprimiu um novo rumo à história das práticas vinculadas à vigilância epidemiológica no país.

▶ **1989:** Registrado último caso de poliomielite no Brasil.

HEPATITE B: (vírus HBV) primeira vacina recombinante produzida. Proteína do capsídeo viral produzida em levedura.





Vacinas

Conceitos em Vacinologia

Vacinação



- ▶ Visa sensibilizar o sistema imune adaptativo para os antígenos de um microrganismo particular;
 - ▶ Nunca na história foi desenvolvido um método melhor e mais barato para prevenção de doenças;
 - ▶ Imunidade de rebanho;
 - ▶ *PORTANTO, programas de vacinação bem sucedidos baseiam-se não somente no desenvolvimento e utilização de vacinas, mas também na compreensão dos aspectos epidemiológicos da transmissão de doenças.*
-



Objetivo da vacinação

Mais ambicioso

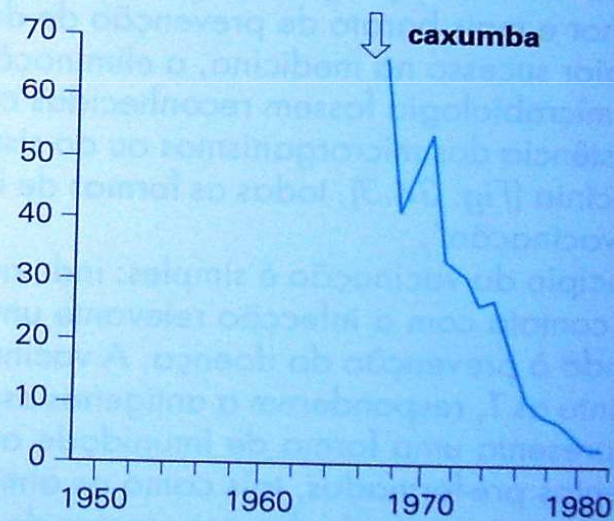
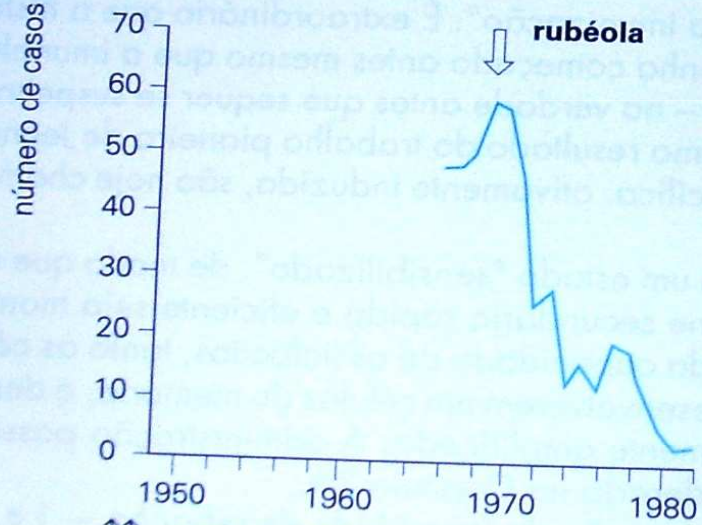
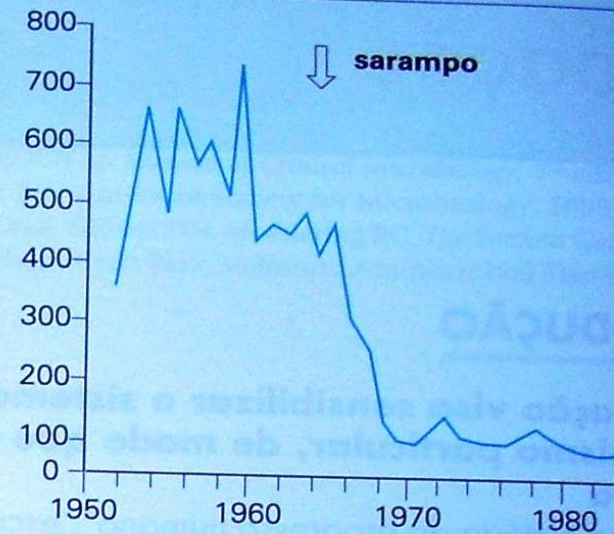
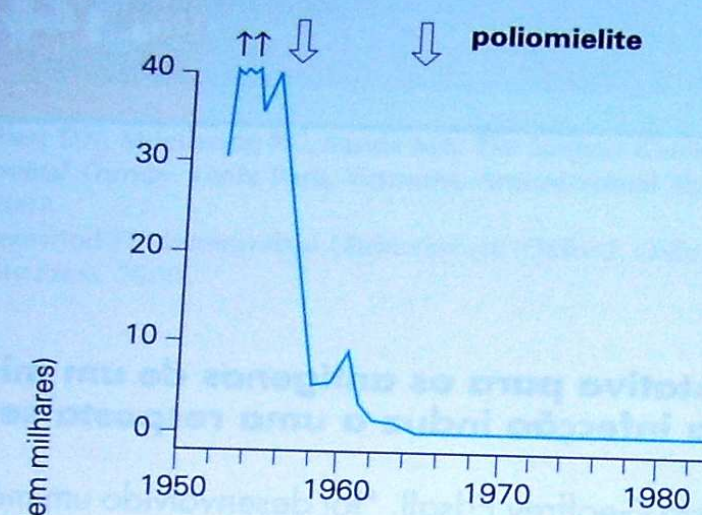
- ▶ Erradicar determinada infecção



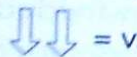
Real

- ▶ Proteger indivíduos contra determinada infecção
- ▶ Bloquear a transmissão
- ▶ Prevenção dos sintomas





↑↑ = mais de 40.000 casos



↓↓ = vacina com pólio morto introduzida em 1955, e vacina com pólio vivo em 1961-2

Fig. 34.2 O efeito da vacinação na incidência de várias doenças virais nos EUA. A maioria das infecções mostrou uma tendência descendente dramática após a introdução de uma vacina (setas). (Redesenhado de Mims and White, 1984.)

Requisitos de uma BOA VACINA

Segura

- A vacina não deve causar doença ou morte

Protetora

- A vacina deve proteger contra a doença resultante da exposição do patógeno vivo

Oferece Proteção Sustentada

- A proteção contra a doença deve durar vários anos

Induz Anticorpos Neutralizantes

Induz Células T Protetoras

Considerações Práticas

- Baixo Custo por dose
- Estabilidade Biológica
- Facilidade de Administração
- Poucos Efeitos Colaterais

Segurança



- ▶ Testes rigorosos;
- ▶ Exigem forte controle de qualidade e testes em animais antes dos testes em humanos;
- ▶ **Problemas com a segurança de vacinas...**



Problemas mais comuns_SEGURANÇA

Vacinas vivas atenuadas

- ▶ Atenuação insuficiente
- ▶ Reversão para o tipo selvagem
- ▶ Administração em paciente imunodeficiente
- ▶ Infecção persistente
- ▶ Contaminação por outros vírus
- ▶ Dano fetal

Vacinas não-vivas

- ▶ Contaminação com toxinas
- ▶ Reações alérgicas
- ▶ Auto-imunidade

Vacinas recombinantes

- ▶ Inclusão de oncogenes



Imunização

É a capacidade do organismo reconhecer o agente causador da doença e produzir imunidade, a partir da doença adquirida ou por meio da vacinação, ficando protegido temporária e permanentemente.



IMUNIZAÇÃO_classificação

- **Natural**- infecções leves ou inaparentes, ou transmitida pelo aleitamento materno ou via placentária;
- **Artificial** - vacinas, soros;

- **Ativa** – estimula o sistema imunológico através do contato com microorganismos vivos atenuados, microorganismos mortos, frações antigênicas do agente agressor ou toxinas.
- **Passiva** – soros e imunoglobulinas que não depende do reação imune do indivíduo

As vacinas são classificadas como imunizações artificiais e ativas



Imunização ATIVA

- ▶ Proteção produzida pelo sistema imune do próprio organismo, geralmente é permanente.
- ▶ A imunização ativa é produzida por um componente exógeno.
- ▶ Produz uma imunidade e memória imunológica semelhante à infecção natural, mas sem os riscos da doença.



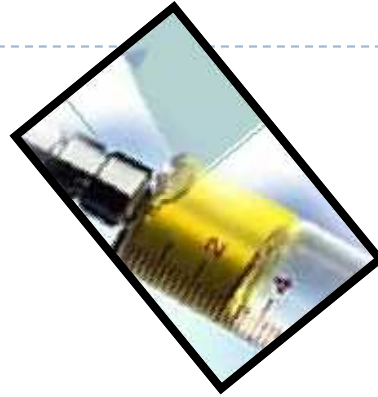
Imunização PASSIVA

- ▶ Proteção transferida de um organismo para outro.
- ▶ A proteção é temporária por um tempo indeterminado.
Ex.: Mãe – filho (8° mês de gestação quando a mãe toma vacina Dupla adulto)
Mãe – filho (leite materno como anticorpo natural até o 6° mês de vida)
- ▶ A vacina DT passa para o bebê e evita que ele tenha o tétano umbilical e na mãe o tétano puerperal ou neonatal. Ação - pela via placentária
- ▶ Hemoderivados e imunoglobulinas



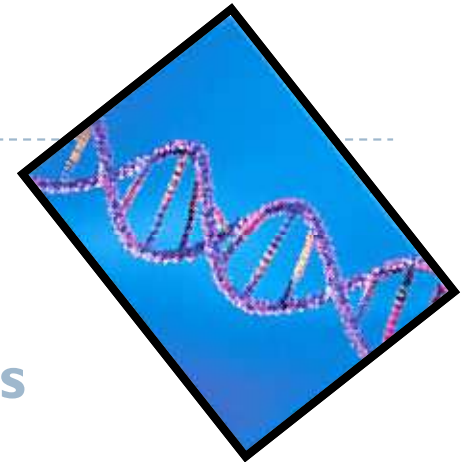
Tipos de Vacinas

Convencionais



- ▶ Replicantes ou atenuadas
- ▶ Inativadas
- ▶ Subunidade
- ▶ Toxóides

Recombinantes



- ▶ Subunidade recombinante
- ▶ DNA
- ▶ Vetorizadas



Replicantes ou atenuadas



Vacinas atenuadas

- ▶ Tratamento do microorganismo para atenuar a virulência
- ▶ desencadeiam resposta semelhante à observada na infecção natural
- ▶ induz alta imunidade
- ▶ proteção duradoura

- ▶ **Tuberculose (BCG), Varíola (vaccinia), Poliomilite (Sabin), Sarampo, Rubéola, Caxumba, Febre amarela**



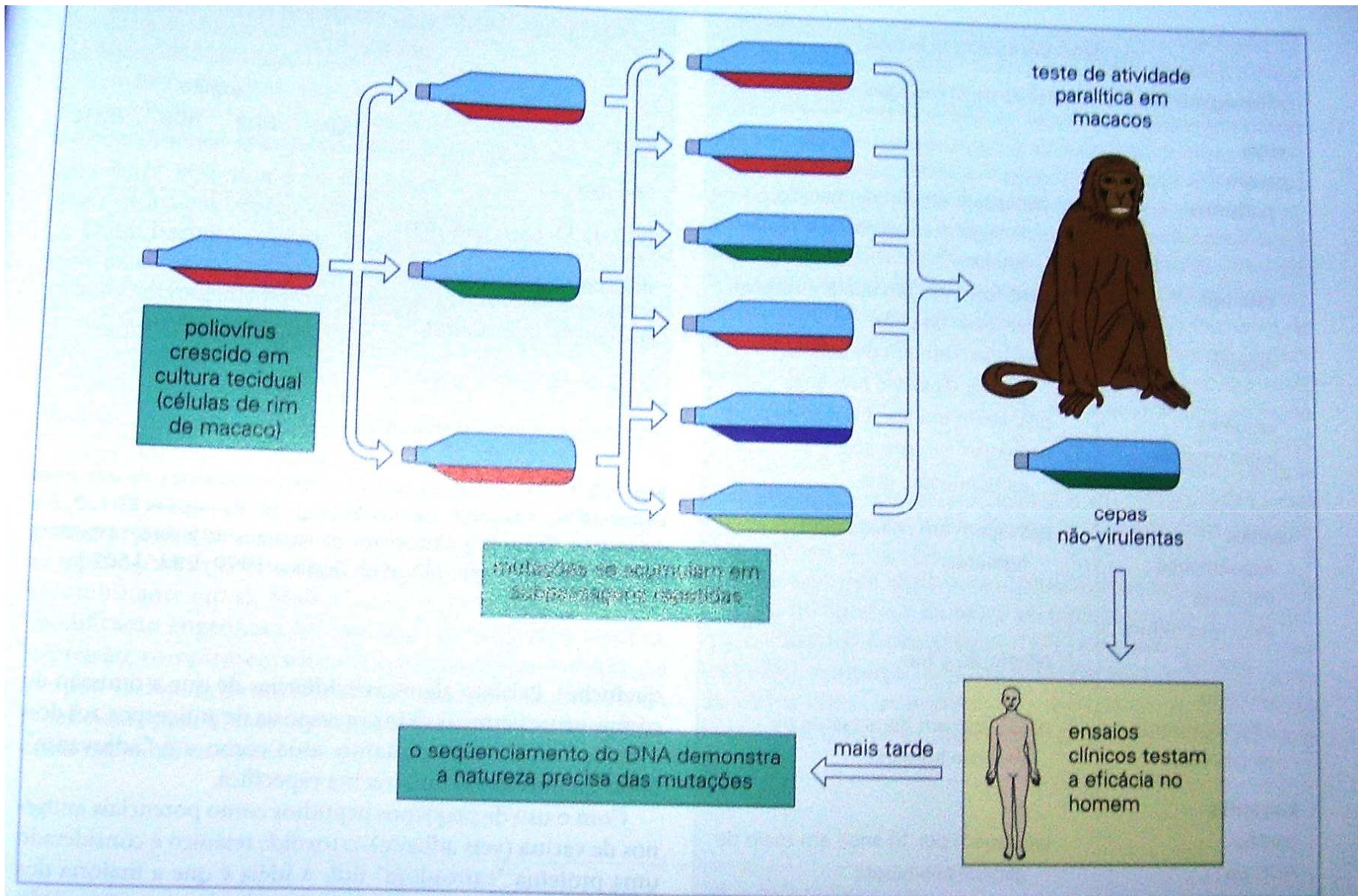


Fig. 34.5 As vacinas vivas atenuadas (p. ex., pólio) eram produzidas originalmente permitindo-se que os vírus crescessem em condições incomuns e selecionando os mutantes que ocorriam ao acaso, os quais haviam perdido a virulência.

Replicantes ou atenuadas

- ✓ Virulência residual – cepas **Sabin** 2 e 3 (2 mutações) / 1957 e licenciada 1962
- ✓ Três sorotipos vivos
- ✓ Administração oral, baixo preço e alta eficiência.



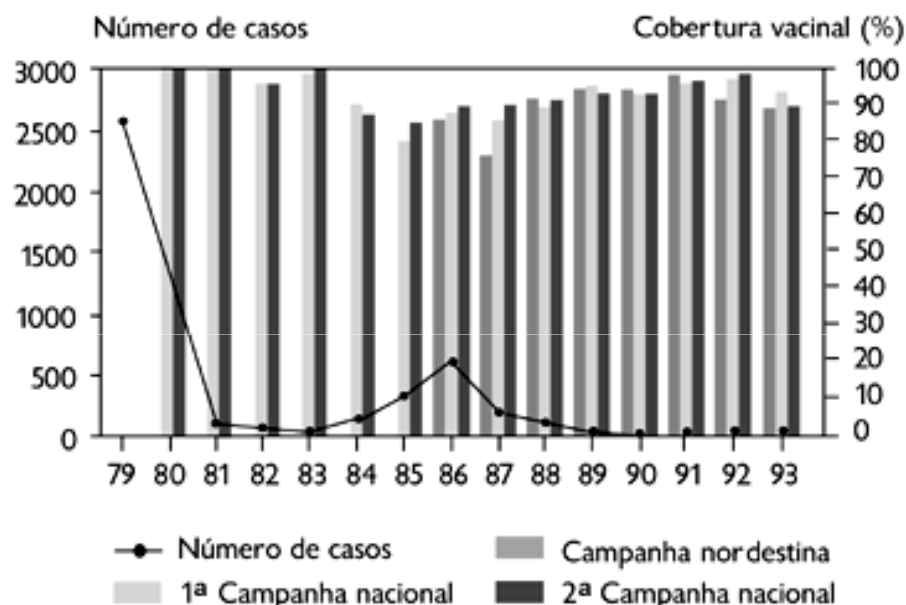
A **POLIOMIELITE** é uma doença causada por um enterovírus, denominado poliovírus (sorotipos 1, 2 e 3). Tendo como único reservatório o homem.





Poliomielite

Figura I
Casos notificados de poliomielite e cobertura vacinal, Brasil, 1979-93



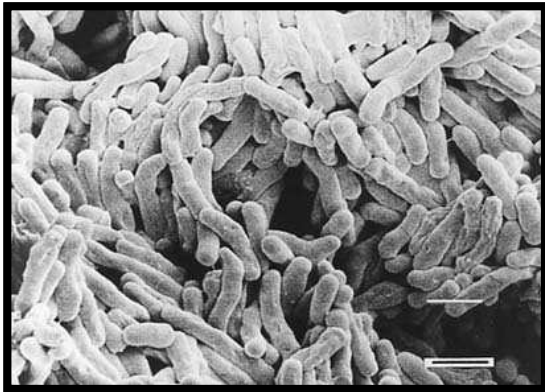
Fonte: GT-Pólio/CENEPI/FNS/MS



No Brasil, o último caso de poliomielite com o vírus selvagem ocorreu em 1989, e o país recebeu o Certificado de Eliminação da Poliomielite em 12 de dezembro de 1994.

Tuberculose

Mycobacterium bovis (BCG)



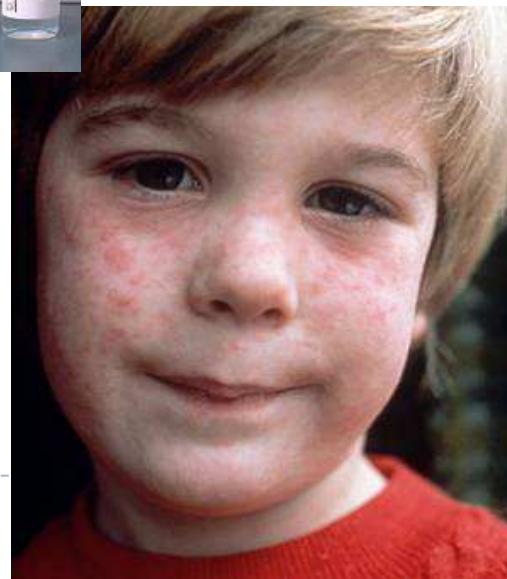
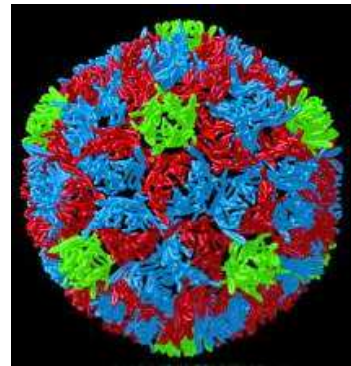
Mycobacterium tuberculosis



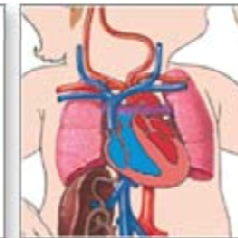
Rubéola

A rubéola é transmitida por um vírus, pertencente ao gênero *Rubivírus*

SINDROME DA RUBÉOLA CONGÊNITA



Microcefalia



CAP



Cataratas

Inativadas



- ▶ Vacinas inativadas
- ▶ Destruição do microorganismo com preservação da imunogenicidade
- ▶ Menos potente
- ▶ Segurança
- ▶ Doses múltiplas
- ▶ Necessidade de adjuvantes
- ▶ Estáveis

- ▶ **Poliomielite (salk), raiva, coqueluche, febre tifóide, leptospirose e cólera**

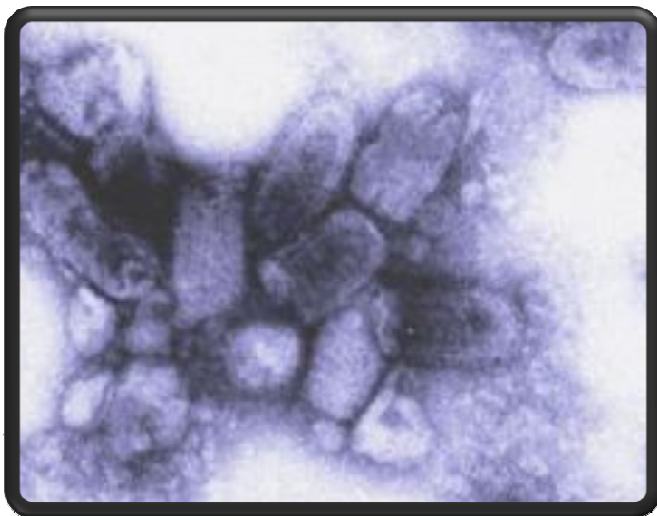
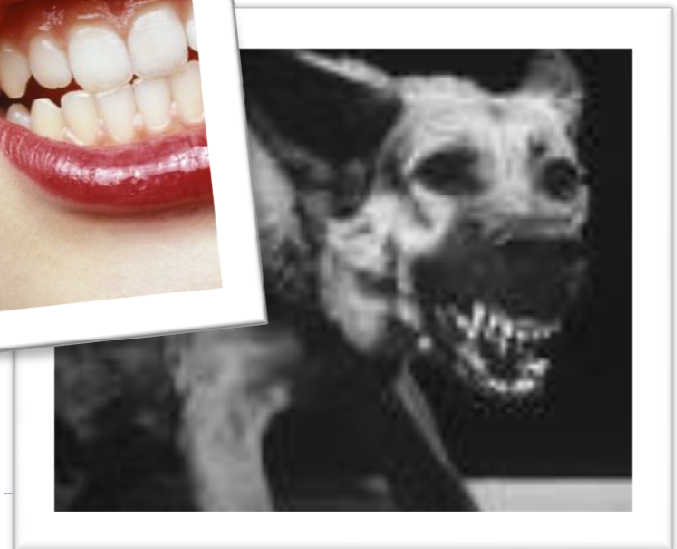
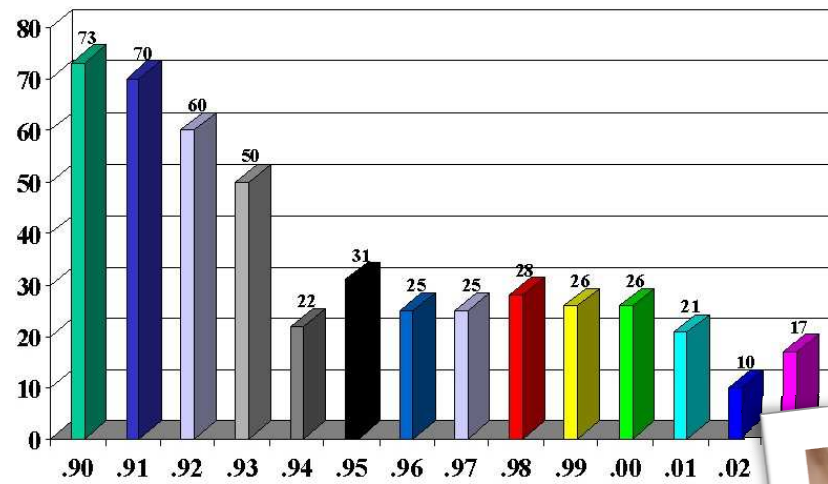


VACINAS INATIVADAS	
microrganismo	método de inativação
vírus	
raiva	β -propiolactona
influenza	β -propiolactona
pólio (Salk)	formaldeído
hepatite A	formaldeído
bactérias	
<i>Salmonella typhi</i>	aquecimento acrescido de fenol ou acetona
<i>Vibrio cholerae</i>	aquecimento
<i>Bordetella pertussis</i>	aquecimento ou formaldeído
<i>E. coli</i> (experimental)	colicina
<i>Yersinia pestis</i>	formaldeído

Fig. 34.8 Vários métodos são usados para produzir vacinas inativadas. Uma das mais famosas, a da raiva, remonta à época de Pasteur. A colicina é uma potente endonuclease que destrói o DNA cromossômico e o do plasmídeo, deixando as células intactas com um complemento normal de antígenos.

Raiva

Casos de Raiva Humana no Brasil - 1990 a 2003



Vírus da Raiva

VACINAS VIVAS VERSUS NÃO-VIVAS		
	vivas	não-vivas
preparação	atenuação (nem sempre exequível)	inativação
administração	pode ser pela via natural (p. ex., oral) pode ser dose única	injeção geralmente várias doses
adjuvante	não é necessário	geralmente necessário
segurança	pode reverter para virulência	requer um método seguro de inativação
labilidade térmica (para uso tropical)	requer cadeia gelada	satisfatória
custo	baixo	alto
duração da imunidade	geralmente anos	pode ser longa ou curta
resposta imune	IgG, IgA, mediada por células	principalmente IgG, pouca ou nenhuma mediada por célula, a não ser que seja administrada com adjuvante adequado

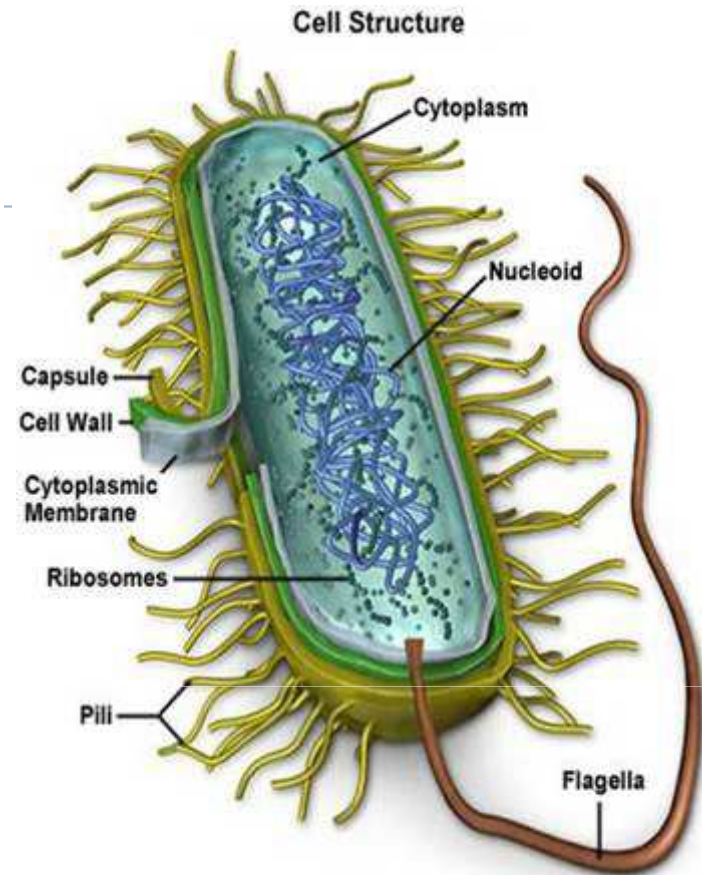
Fig. 34.10 Vacinas viva e não-viva, cada qual possui vantagens e desvantagens.

COMPARAÇÃO ENTRE AS VACINAS DA PÓLIO ORAL E INATIVADA		
	inativada (IPV)	atenuada (OPV)
introduzida	Salk 1954	Sabin 1957
em uso	Suécia, Finlândia, Holanda, Islândia, EUA	a maioria dos outros países
plano de doses	injeção adicionada de alume	oral aos 2, 4 e 6 meses; também ao nascimento em países endêmicos
riscos	se inadequadamente morta (muito raro); do contrário, segura	em imunodeficiência, reversão à virulência ? interferência por outros vírus falha na cadeia gelada
vantagens	pode ser adicionada a outras vacinas da infância	reforçada pela IgA imunidade de rebanho mais barata do que a vacina Salk

Fig. 34.20 A poliomielite é incomum uma vez que ambas as vacinas, viva atenuada e morta, estão disponíveis e são amplamente utilizadas. São administradas três doses da vacina com vírus atenuado, visto que os três tipos de vírus presentes na vacina interferem na replicação uns dos outros no intestino. As doses repetidas asseguram uma resposta adequada a cada tipo. (IPV, vacina da pólio inativada; OPV, vacina da pólio oral.)

Subunidade

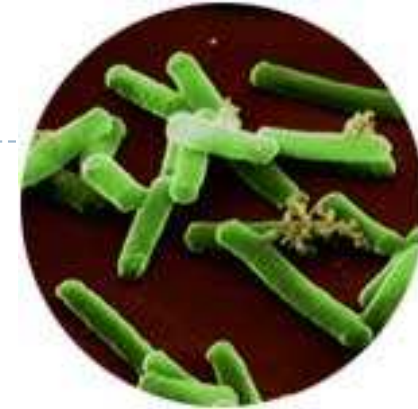
- ▶ Vacinas de subunidade
- ▶ Fração do microorganismo
- ▶ Doses múltiplas
- ▶ Adjuvantes
- ▶ Segurança
- ▶ Difícil produção e custo elevado
- ▶ Indicada para imunocomprometidos e gestantes
- ▶ **meningite (vacina conjugada) *Haemophilus influenzae* tipo B**



▶ **Pneumococco e Meningococo**

Toxóides

- ▶ Vacinas de toxóides
- ▶ Exotoxinas bacterianas
- ▶ Inativadas com formalina
- ▶ Seguras e eficazes
- ▶ Adjuvantes



- ▶ **tétano, difteria e cólera**



ANTÍGENO

- É uma substância viva ou inativada capaz de produzir uma resposta imune.

Ex.: proteína, polissacárideo (bactéria ou vírus)

ANTICORPO

- É uma molécula proteica – imunoglobina produzida pelos linfócitos B para ajudar a eliminar um antígeno.



SORO

- Preparação de fração do plasma que contém anticorpos. Conferem imunização passiva, com efeito imediato, mas duração transitória.

SORO HOMÓLOGO

SORO HETERÓLOGO



PODER IMUNIZANTE

Capacidade de agente biológico de estimular a resposta imune do hospedeiro, conforme as características desse agente, a imunidade obtida pode ser de curta ou longa duração e de grau elevado ou baixo.

DOSE IMUNIZANTE

Quantidade de antígeno que se administra para produzir resistência, manter ou reavivá-la.




Vídeo

<http://www.megatv.com.br/programas/?p=180>



SEJA
OBRIGADA
PELA
ATENÇÃO!!!

A hand holding a pen is shown pointing towards a small sphere on a surface. The image is slightly blurred and has a soft shadow cast behind it.

Daiane Hartwig
daiane_dh@yahoo.com.br