

**Curso de Farmácia**  
**Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)**

# ***Vacinas Virais:***

# ***Resposta Imune e Proteção***

***Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes***

***Departamento de Imunologia***  
***Instituto de Ciências Biomédicas***  
***Universidade de São Paulo***

## ***Tópicos Essenciais da Aula***

- 1. Discutir a imunidade induzida pelas vacinas virais e como se correlaciona com a proteção das doenças**

# ***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>

# ***Evolução das Vacinas para a Varíola e os Características de Cada Geração***

**Table 1**  
Smallpox vaccine generations.

Generation	Characteristic	Discrimination from previous generation
First	Strains manufactured from calf-lymph on the skin of calves, sheep, or buffalo	
Second	Strains manufactured using a tissue culture system	Manufacturing method
Third	Highly attenuated strains achieved by multiple passages in a tissue culture	Virulence
Fourth	Highly attenuated strains achieved through genetic engineering	Approach for attenuation

## **1ª Geração:**

- ***Vírus reproduzidos em animais***
- ***Carregavam outros vírus/bactérias***

## **2ª Geração:**

- ***Produzidas em culturas de células***
- ***Condições livres de patógenos (“germ free”)***

## ***Vacinas de 1ª e 2ª gerações apresentavam efeitos adversos:***

- ***Dor leve (40-47%) ou intensa (2-3%) no local da aplicação***
- ***Febre maior que 37,7° C (5-9%) ou 38,8° C (3%)***
- ***Eczema em pessoas com histórico (10,4 a 38,5 casos por milhão)***
- ***Varíola generalizada (23.4 a 241 casos por milhão)***
- ***Varíola progressiva (0,9 a 1,5 casos por milhão, em pacientes imunossuprimidos)***
- ***Miopericardite e encefalite pós-vacinação (2,9 a 12.3 casos por milhão, especialmente em crianças)***

# ***Evolução das Vacinas para a Varíola e os Características de Cada Geração***

**Table 1**  
Smallpox vaccine generations.

Generation	Characteristic	Discrimination from previous generation
First	Strains manufactured from calf-lymph on the skin of calves, sheep, or buffalo	
Second	Strains manufactured using a tissue culture system	Manufacturing method
Third	Highly attenuated strains achieved by multiple passages in a tissue culture	Virulence
Fourth	Highly attenuated strains achieved through genetic engineering	Approach for attenuation

***IMPORTANTE: os critérios usados para descrever as gerações das vacinas para a varíola nesta referência são um pouco diferentes daqueles apresentados pelo Prof. Armando, que considerou as vacinas virais em geral.***

## **3ª Geração:**

- ***Cepas atenuadas por seleção de variantes cultivadas em diferentes condições (mutações espontâneas)***
- ***Seleção de duas cepas até hoje usadas e licenciadas: MVA (modified vaccinia Ankara) e LC16m8***

## **4ª Geração:**

- ***Atenuação por técnicas de biologia molecular (deleção de genes)***
- ***Uso como vetor vacinal recombinante para HIV e SARS-CoV-1***

# Boas Notícias sobre a Varíola!!!

## Global number of reported smallpox cases

The number of reported cases is lower than the number of actual cases. This is due to limited testing and reporting and challenges in the attribution of the cause of death.

Our World  
in Data



Source: World Health Organization (2011)

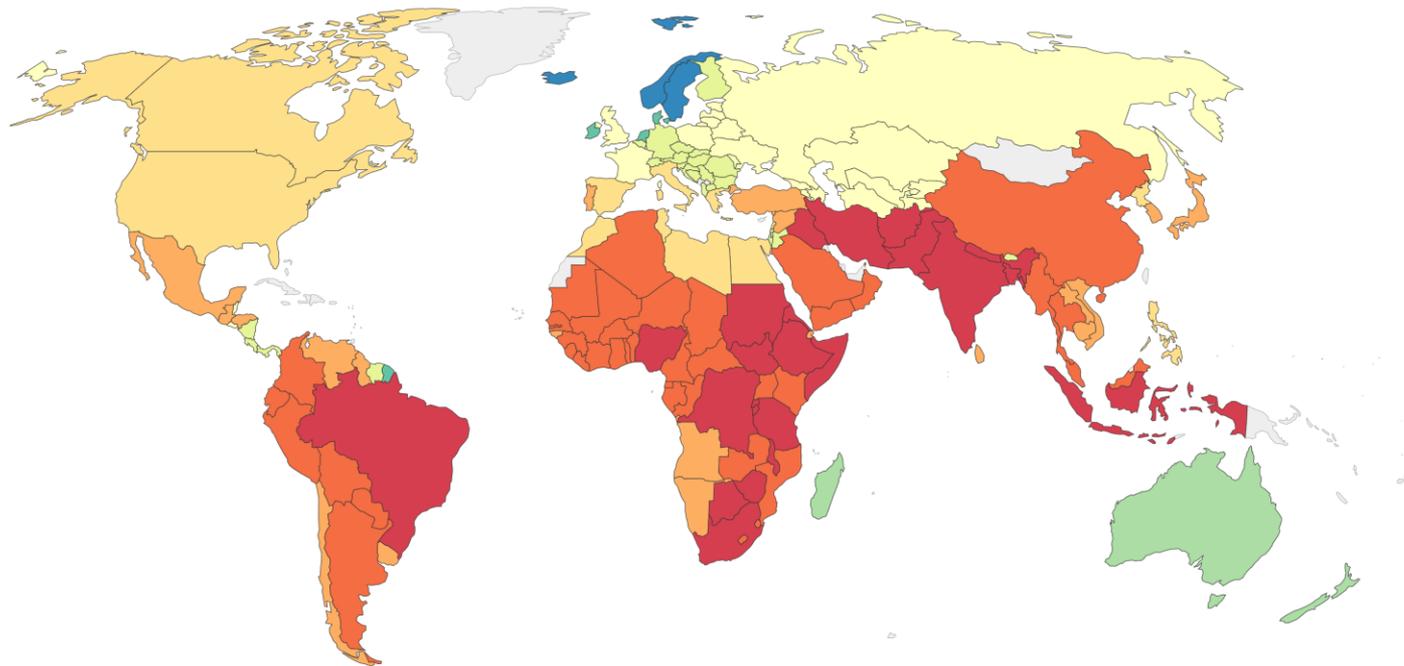
CC BY

# Boas Notícias sobre a Varíola!!!

## Decade in which smallpox ceased to be endemic by country

The decade in which smallpox was eliminated by country. Smallpox was globally eradicated in 1977.

Our World  
in Data



Source: Fenner et al. (1988)

OurWorldInData.org/eradication-of-diseases/ • CC BY

# Más Noticias sobre o Sarampo!!!

## Countries with the biggest increases in measles cases in 2018



# Más Noticias sobre o Sarampo!!!

## LARGE MEASLES OUTBREAKS

The epidemic in the Democratic Republic of the Congo is the largest single-nation outbreak for decades.

○ Reported cases ● Deaths

### Ukraine

(2017–20)

>115,000 cases

>41 deaths

### Democratic Republic of the Congo

(2019–20)

348,158 cases\*

6,504 deaths

### Philippines

(2018–20)

71,170 cases

841 deaths

### Madagascar (2018–20)

244,675 cases

>1,000 deaths

Data from March 2020.

\*Suspected, not yet officially reported to WHO.

©nature

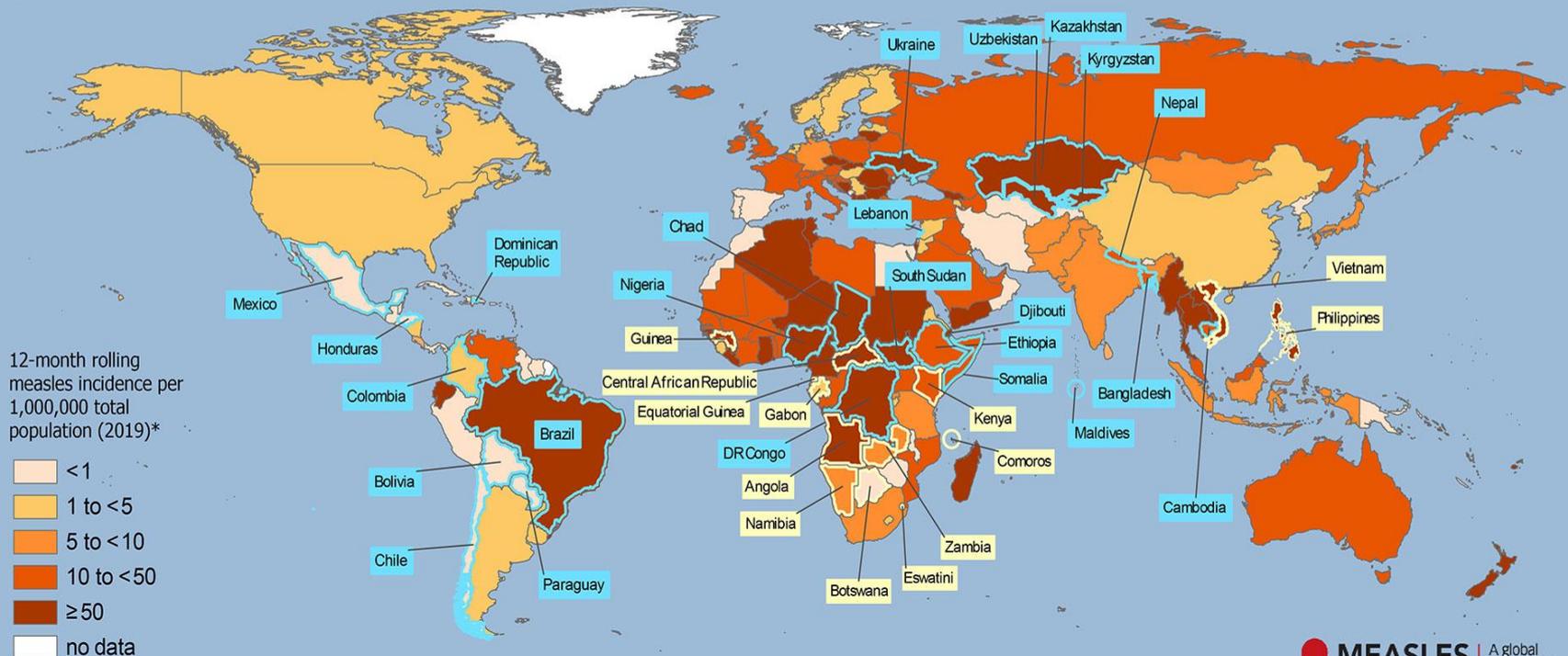
- **Cobertura vacinal caindo (movimento antivax e comunidades refratárias)**
- **Vários países suspenderam vacinações durante a pandemia**
- **Alta taxa de reprodução da infecção (reproduction number) durante epidemias:**
  - **Ebola: 1,5 a 2,5**
  - **Coronavírus: 2,0 a 3,0**
  - **Sarampo: 12 a 18**

# Más Noticias sobre o Sarampo!!!

## More than 117 million children at-risk of missing out on measles vaccines, as COVID-19 surges

Postponed measles vaccination campaign<sup>1</sup>

Measles vaccination campaign may be postponed<sup>1</sup>

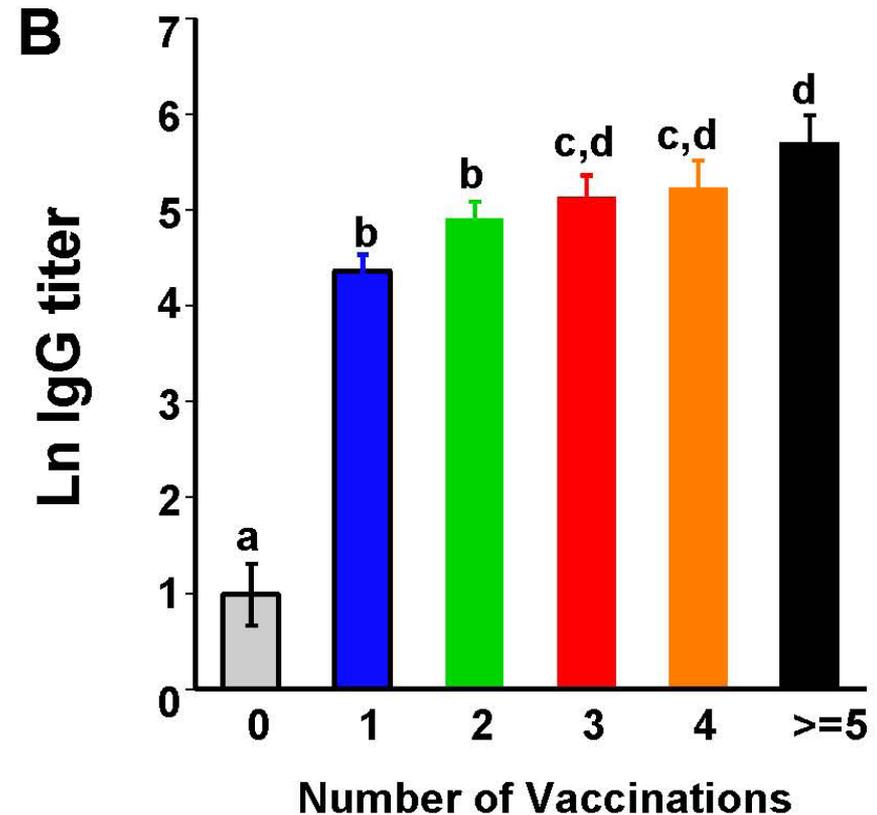
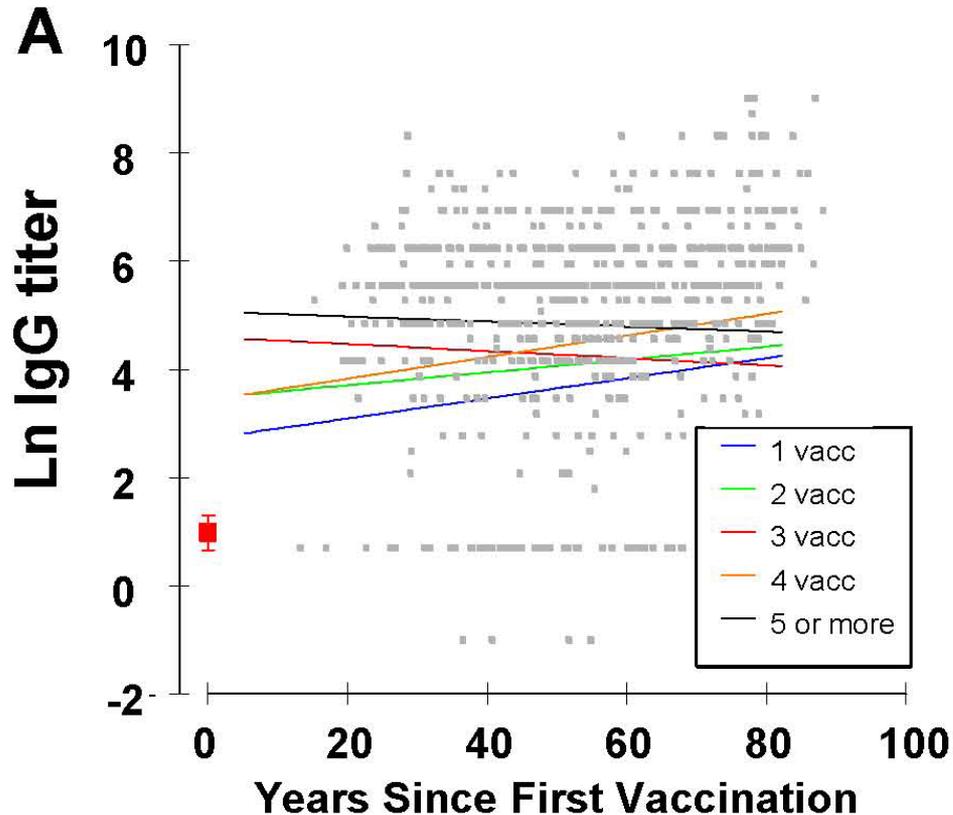


\*WHO reported measles cases and incidence rates by Member States (provisional data as of March 11, 2020).

<sup>1</sup> Source: Provisional information provided by immunization partners as of April 10, 2020 for planned or likely planned nationwide or subnational measles supplemental immunization activities (SIAs) and outbreak response immunization (ORI) campaigns through December 2020.

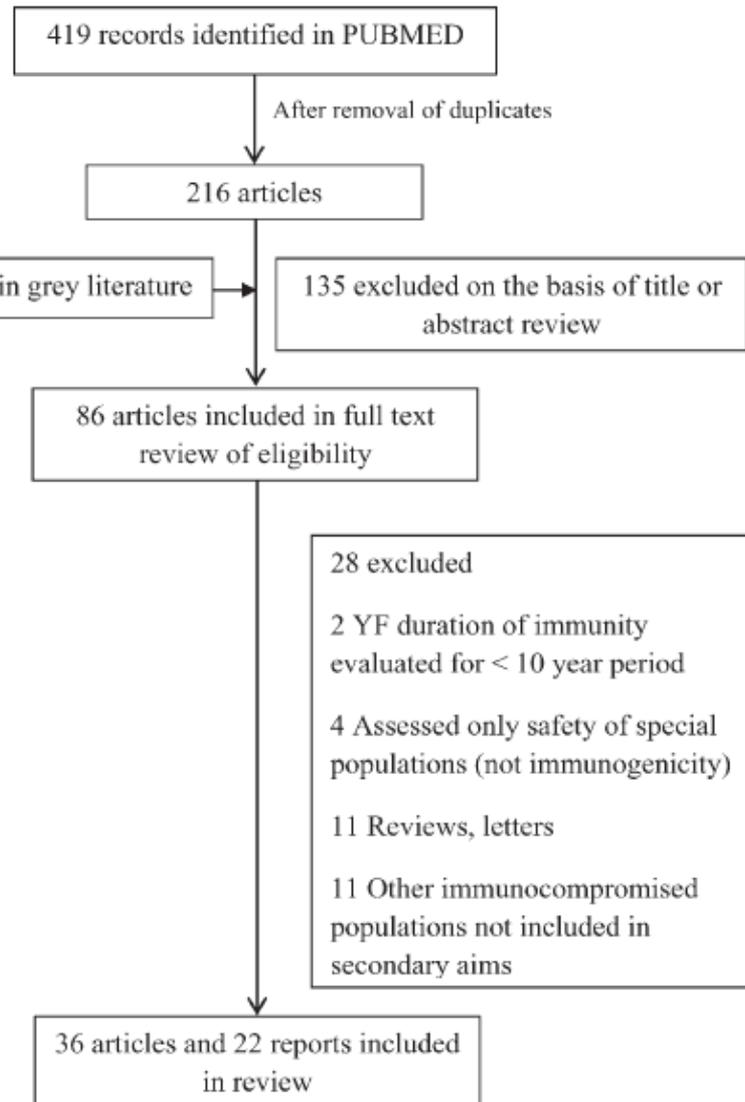
**MEASLES & RUBELLA INITIATIVE** A global partnership to stop measles & rubella

# Algumas Vacinas Virais Induzem Imunidade por Toda a Vida – Exemplo 1: Variola



**Estudo longitudinal (Baltimore Longitudinal Study of Aging) com pacientes vacinados uma ou mais vezes de 13 a 88 anos antes da avaliação.**

# ***Algumas Vacinas Virais Induzem Imunidade por Toda a Vida – Exemplo 2: Febre Amarela***



- ***Artigo de revisão sistemática sobre a eficácia e duração da imunidade após a vacinação contra Febre Amarela***
- ***CDC recomenda um reforço a cada 10 anos***
- ***Dados avaliados mostram que esse reforço não é realmente necessário, exceto em condições especiais (ex.: imunossupressão)***

***Respostas Imunes Protetoras  
Induzidas pelas Vacinas Virais***

***Vamos construir isso juntos?***

# ***Correlato de Proteção e Conceitos Associados***

- ***Correlato = Resposta imune estatisticamente relacionada com a proteção e responsável por ela***
- ***Correlato absoluto = Um determinado nível de resposta imune altamente relacionada com a proteção; um ponto de corte***
- ***Correlato relativo = Resposta imune variável que se relaciona com a proteção***
- ***Co-correlato = Um de dois ou mais fatores que se relacionam com a proteção de forma alternada, aditiva ou sinérgica***
- ***Pressuposto = Substituto do verdadeiro correlato de proteção, sendo esse último desconhecido ou de difícil mensuração***

# Correlatos e Pressupostos Quantitativos de Proteção Após Vacinação

Vaccine	Test	Level required
Anthrax	Toxin neutralization	1,000 IU/ml
Diphtheria	Toxin neutralization	0.01–0.1 IU/ml
Hepatitis A	ELISA	10 mIU/ml
Hepatitis B	ELISA	10 mIU/ml
Hib polysaccharides	ELISA	1 µg/ml
Hib conjugate	ELISA	0.15 µg/ml
Human papillomavirus	ELISA	ND <sup>b</sup>
Influenza	HAI	1/40 dilution
Japanese encephalitis	Neutralization	1/10 dilution
Lyme disease	ELISA	1,100 EIA U/ml
Measles	Microneutralization	120 mIU/ml
Meningococcal	Bactericidal	1/4 (human complement)
Mumps	Neutralization?	ND
Pertussis	ELISA (toxin)	5 units
Pneumococcus	ELISA; opsonophagocytosis	0.20–0.35 µg/ml (for children); 1/8 dilution
Polio	Neutralization	1/4–1/8 dilution
Rabies	Neutralization	0.5 IU/ml
Rotavirus	Serum IgA	ND
Rubella	Immunoprecipitation	10–15 mIU/ml
Tetanus	Toxin neutralization	0.1 IU/ml
Smallpox	Neutralization	1/20
Tick-borne encephalitis	ELISA	125 IU/ml
Tuberculosis	Interferon	ND
Varicella	FAMA gp ELISA	≥1/64 dilution; ≥5 IU/ml
Yellow fever	Neutralization	1/5
Zoster	CD4 <sup>+</sup> cell; lymphoproliferation	ND

<sup>a</sup> Also see the text.

<sup>b</sup> ND, not defined.

# ***Necessidade de um Correlato de Proteção para SARS-CoV-2***

news & views

 Check for updates

COVID-19

## **A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed**

Recent studies suggest that neutralizing antibodies could serve as a correlate of protection for vaccines against SARS-CoV-2 in humans.

Florian Krammer

# ***Mais uma Boa Notícia sobre Vacinas contra Vírus!!!***

ARTICLES | ONLINE FIRST

THE LANCET

The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study

[Milena Falcaro, PhD](#) • [Alejandra Castañon, PhD](#) • [Busani Ndlela, PhD](#) • [Marta Checchi, MSc](#) • [Kate Soldan, PhD](#)  
[Jamie Lopez-Bernal, PhD](#) • [Lucy Elliss-Brookes, BSc](#) • [Prof Peter Sasieni](#)   • [Show less](#)

Published: November 03, 2021 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4)



Check for updates

***The corresponding risk reductions for CIN3 were 39% (95% CI 36–41) for those offered at age 16–18 years, 75% (72–77) for age 14–16 years, and 97% (96–98) for age 12–13 years. These results remained similar across models. We estimated that by June 30, 2019 there had been 448 (339–556) fewer than expected cervical cancers and 17 235 (15 919–18 552) fewer than expected cases of CIN3 in vaccinated cohorts in England.***