

# Estudo da Segurança e Efetividade da Vacina da Febre Amarela em Receptores de TCTH

---

PI: Clarisse M. Machado

Aluna doutorado: Marluce Ambrosio

Colaboração:

Virologia IMT-USP

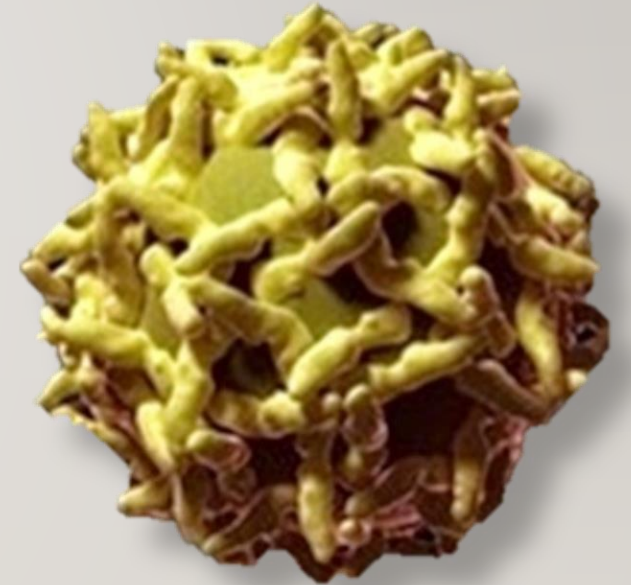
FioCruz – Manguinhos

SBTMO (centros de TCTH)

# Febre Amarela

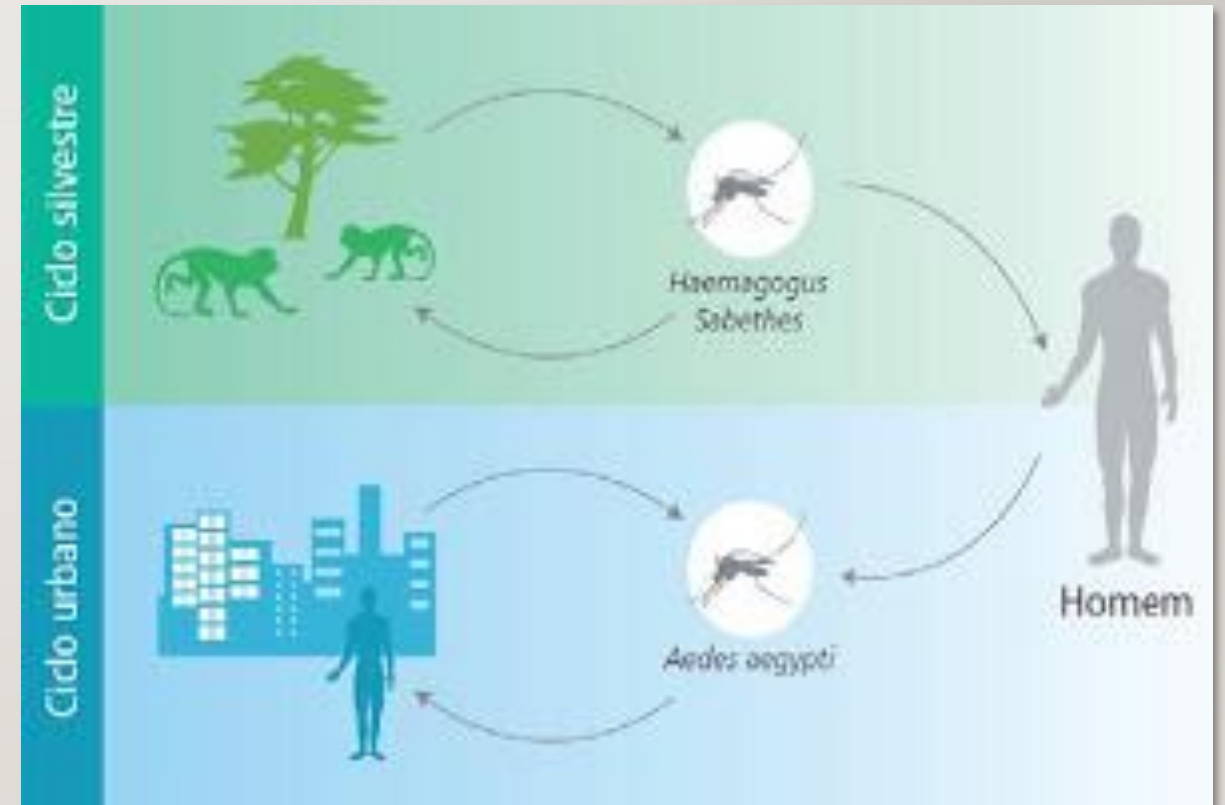
---

- É uma doença infecciosa não contagiosa causada pelo *vírus da febre amarela* (VFA)
- Gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*, apresenta genoma de RNA fita simples, não-segmentado, 11Kb, com 10.862 nucleotídeos, codificando 3.411 aminoácidos
- Apenas 1 sorotipo, com pequenas alterações genéticas entre as cepas da América e da África, permitindo caracterizar 2 e 5 cepas, respectivamente.



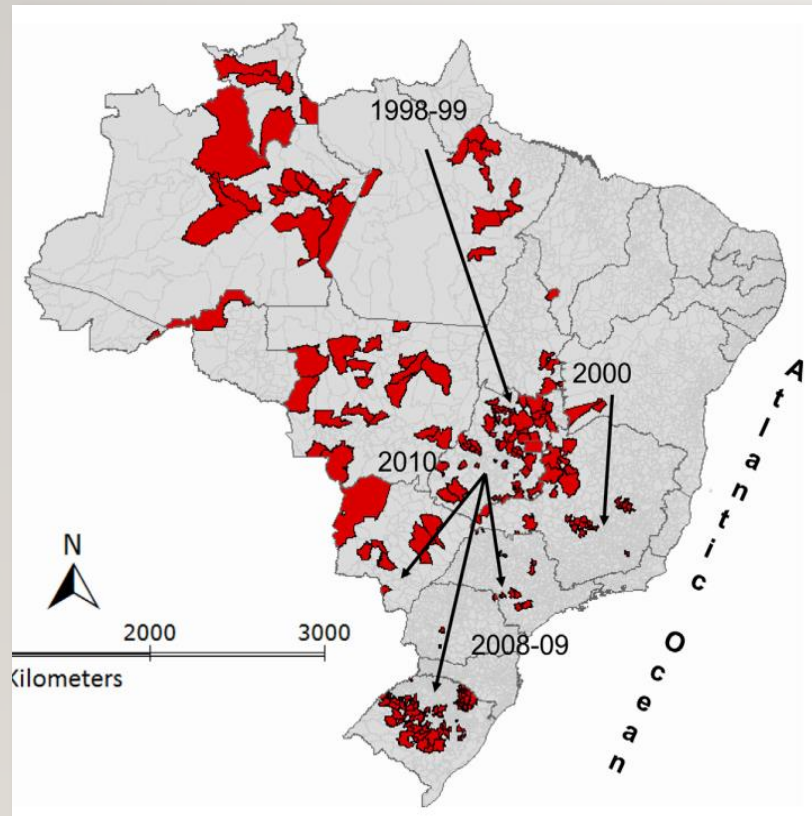
# Ciclos epidemiológicos do VFA

- Endêmico em 31 países da África e em 10 países da América Latina
- Transmitido ao homem por insetos hematófagos da família *Culicidae*, gêneros *Aedes africanus* (África) e *Haemagogus Sabethes* (América)

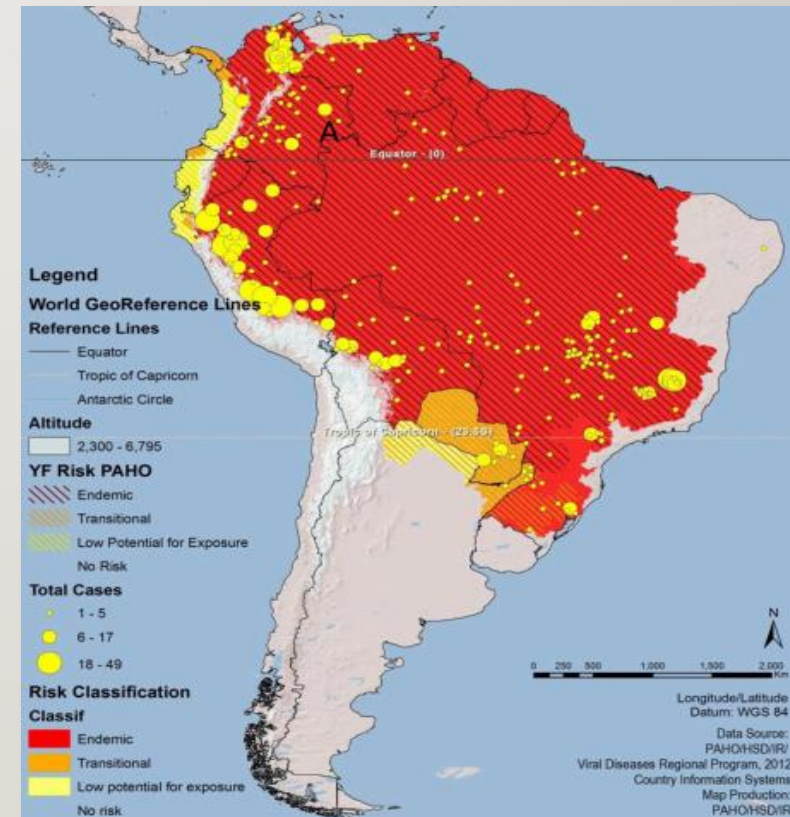


# Expansão da FA

## 1998-2012

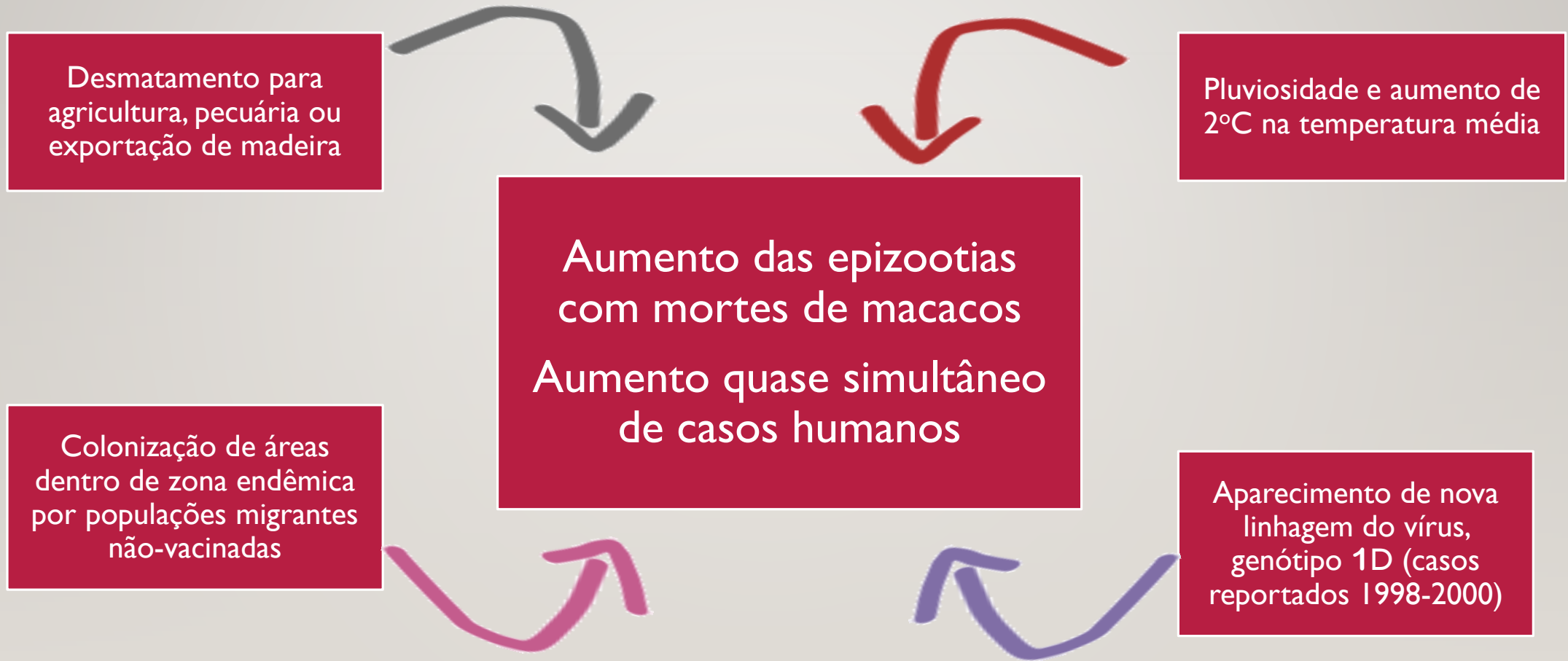


## 2013



# Fatores implicados no aumento da FA

---





# Situação da Febre Amarela no Brasil

14/2/2017

## COES – Febre Amarela

CENTRO DE OPERAÇÕES DE EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA SOBRE FEBRE AMARELA

INFORME – Nº 16/2017

### MONITORAMENTO DOS CASOS E ÓBITOS DE FEBRE AMARELA NO BRASIL

**INÍCIO DO EVENTO:**

Dezembro de 2016

**NOTIFICAÇÃO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE:**

05/01/2017

**ATUALIZAÇÃO (DATA E HORA):**

14/02/2017 - às 13h

**TOTAL DE CASOS NOTIFICADOS:**

1.230 (890 EM INVESTIGAÇÃO, 234 CONFIRMADOS E 106 DESCARTADOS)

**ÓBITOS (ENTRE O TOTAL DE CASOS):**

197 (115 EM INVESTIGAÇÃO, 80 CONFIRMADOS E 02 DESCARTADOS)

**SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NACIONAL:**

- **Total de Estados:** 06
- **Distribuição de casos por regiões:** 03 regiões
- **Total de Municípios:** 132
- **Doses de vacinas enviadas aos Estados:** 12,5 milhões
- **Letalidade:** 34,2%

Letalidade FA  
 $80/234 = 34,2\%$





# A vacina da FA


---

- Cepa 17DD é usada na fabricação da vacina no Brasil; e a 17D-204 por outros 5 fabricantes, sem diferença na segurança ou efetividade
- O vírus vacinal replica inicialmente em pele, tecidos linfóides e retículo endotelial e é encontrado no sangue na 1ª semana, podendo persistir na segunda
- Imunogenicidade de 91% a 100%. Ac neutralizantes em 90% dos vacinados após 10 dias e em 100% após 30 dias.

# Contra-indicações da vacina

---

- Crianças entre < 9 meses 
- Gestantes e mães amamentando 
- $\geq 60$  anos de idade 
- Alergia a ovo ou frango
- Doenças do timo, timectomia
- HIV – AIDS 
- Uso de imunossupressores



Pode vacinar se:  
CD4 > 500/mm<sup>3</sup> para  $\geq 6$  anos  
Ou CD4  $\geq 25\%$  do total de linfócitos <6 anos



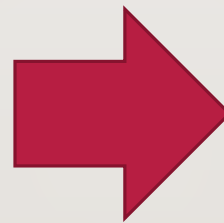
# Eventos adversos da vacina da FA

---

- Mais frequentes na primovacinação

- Leves, moderados, graves

- Definição WHO de EA grave



- EAs graves

- Anafilaxia
  - Síndrome neurológicas (encefalite, mielite, SGB, encefalomielite aguda disseminada)
  - Doença viscerotrópica (falência múltiplos órgãos)

An Adverse Event Following Immunization (AEFI) will be considered serious if it results in death, is life-threatening, requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity, is a congenital anomaly/birth defect, or required intervention to prevent permanent impairment or damage.<sup>12</sup>

# Frequência dos EAs em imunocompetentes

---

- Doença viscerotrópica (DV)
  - USA – 3,9 / 1.000.000 de doses
  - Brasil – 0,19 / 1.000.000 de doses
  - Australia – 5 / 1.000.000 de doses
  - Argentina – 0,5 / 1.000.000 de doses
- Síndromes neurológicas
  - USA – 0,8 / 100.000 doses
  - Europa – 0,2 / 100.000 doses

Mortalidade  
DV – 40%

# Racional

---

- Após o TCTH, receptores perdem a imunidade adquirida por vacinas ou por infecção ao longo da vida.
- Portanto, é necessário programa de revacinação para reconstruir a imunidade e garantir a mesma imunidade da população em geral.
- Vacinas inativadas, toxóides e proteicas são seguras. A efetividade para algumas delas é menor que em imunocompetentes.
- Vacinas atenuadas têm restrições.
  - BCG é contra-indicada
  - Demais vacinas atenuadas só aplicadas após segundo ano do TCTH e sem uso de IS

# Justificativa

---

- Expansão da área de risco para febre amarela no Brasil
- Relatos na literatura de uso da vacina, sem ocorrência de eventos adversos
- Não há estudos prospectivos em receptores de TCTH avaliando segurança e imunogenicidade



# Objetivos

---

- Determinar a segurança da vacina de febre amarela
- Determinar a imunogenicidade da vacina
- Determinar a duração da viremia pelo vírus vacinal atenuado

# Desenho do estudo

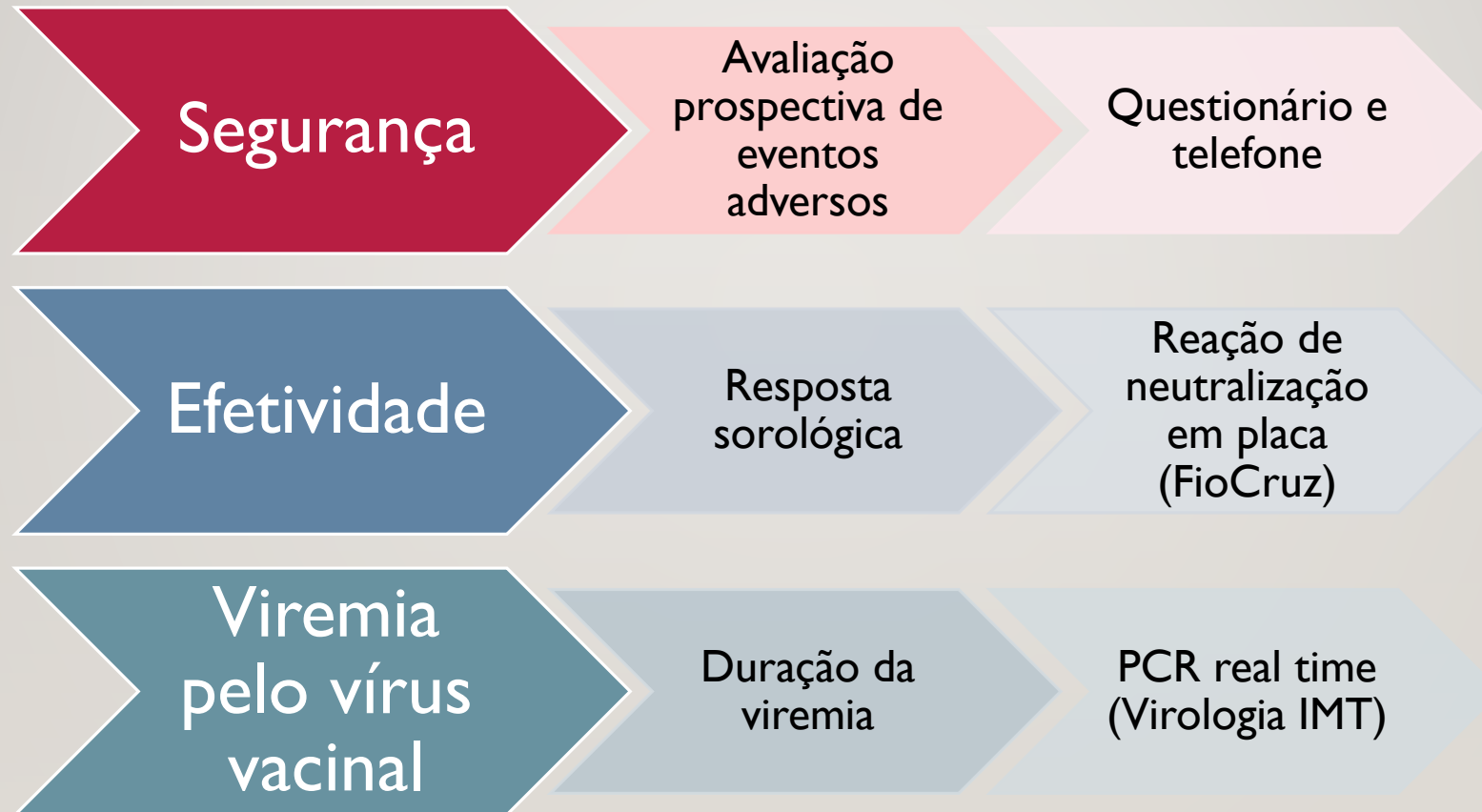
---

- Estudo prospectivo, em coorte de receptores de TCTH (alo e auto)
- Tamanho da amostra: 50 a 100 receptores que tenham indicação de receber a vacina (município incluído, viagem) [http://bit.ly/mun\\_vacina\\_fa](http://bit.ly/mun_vacina_fa)
- Critérios de exclusão
  - Menos de 2 anos pós-TCTH
  - Idade  $\geq 60$  anos e  $\leq 1$  ano
  - Uso de imunossupressores



# Métodos

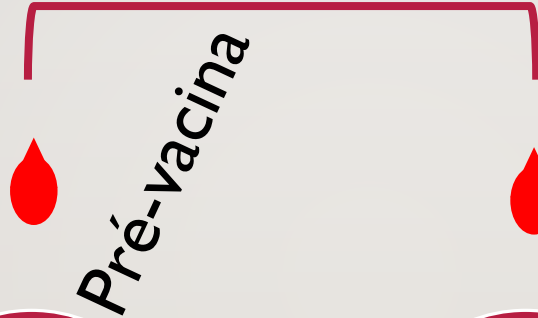
---



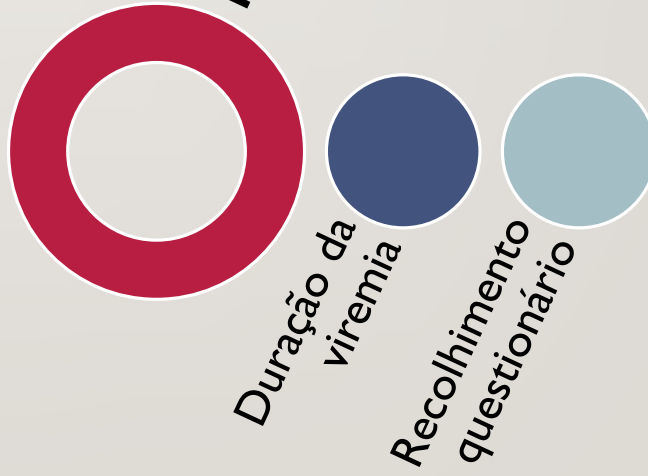
# Coletas e seguimento

4 - 6 semanas

Hemograma (local)  
Função hepática (local)  
CD4 (local) ???  
Sorologia (IMT-FioCruz)



Hemograma (local)  
Função hepática (local)  
PCR tempo real (IMT)  
Sorologia (IMT-FioCruz)



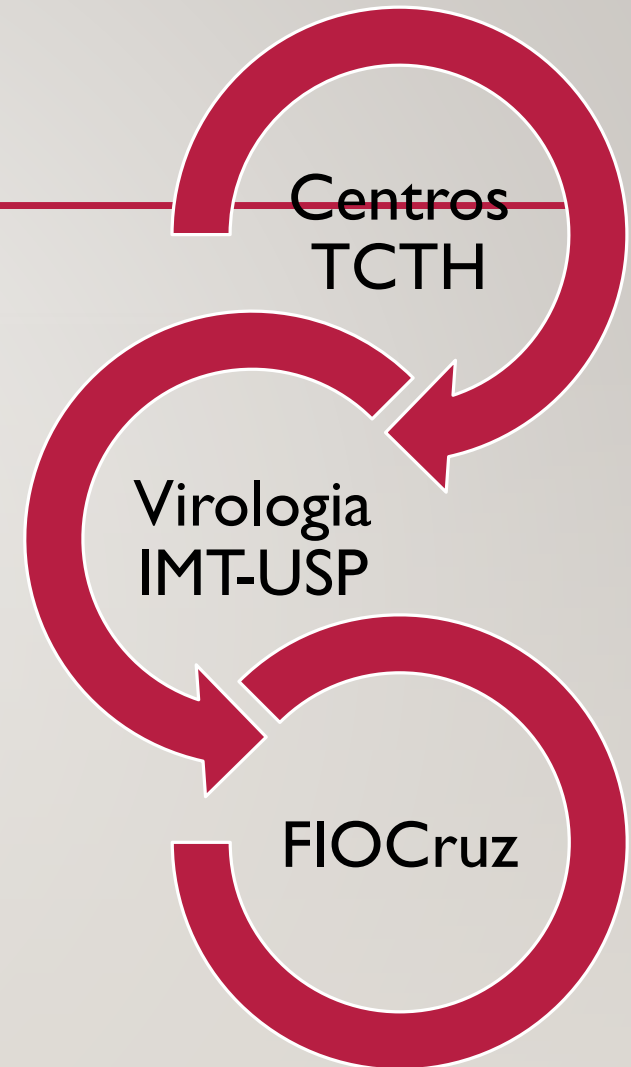
Vacina 17DD 0,5 mL SC



# Logística do estudo

---

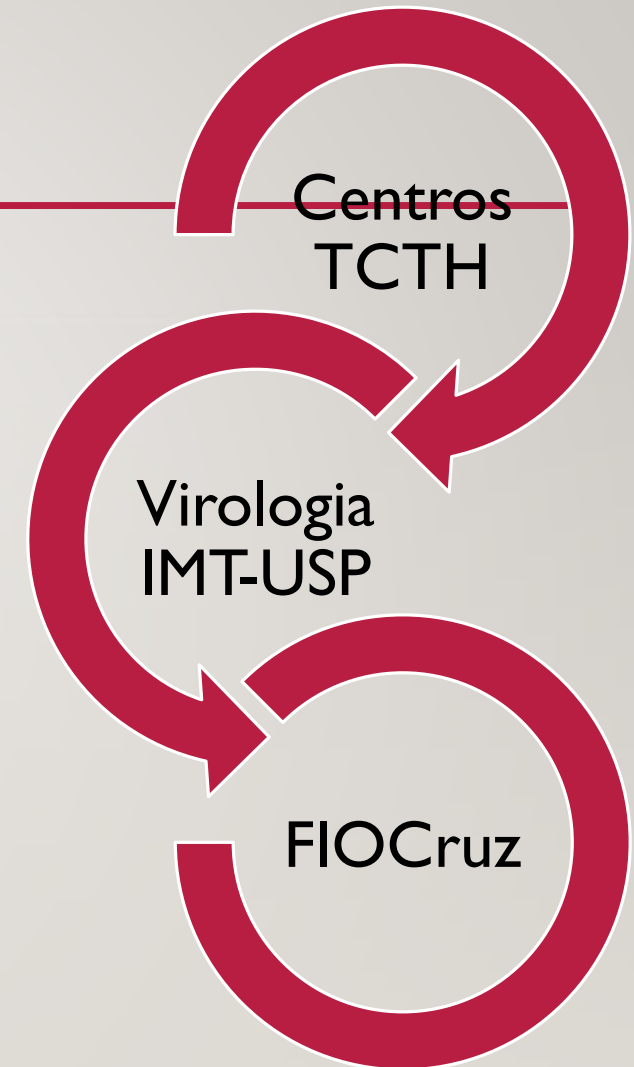
- Centros de TCTH - Designação de responsável para as seguintes atividades:
  - Inclusão de casos
  - Aplicação de TCLE
  - Orientação sobre o preenchimento do questionário de eventos adversos
  - Agendamento do retorno para coleta da 2ª amostra e recolhimento do questionário.



# Logística das Amostras

---

- IMT-USP
  - Processamento das amostras - PCR em tempo real (viremia vacinal)
  - Armazenamento e envio das amostras para sorologia
- FIOCrúz
  - Processamento das amostras por ensaio de neutralização em placa



# Obrigada!

---

Clarisse, Marluce e Viro-IMT