

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

PI: Clarisse M. Machado

Aluna doutorado: Marluce Ambrosio

Colaboração:

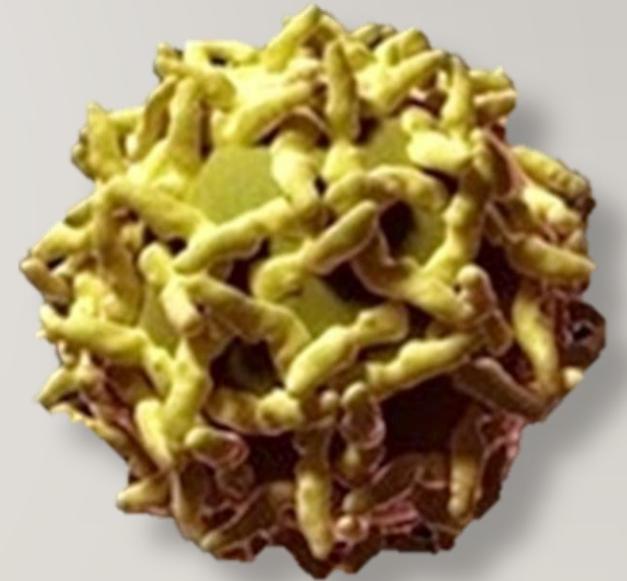
Virologia IMT-USP

FioCruz – Manguinhos

SBTMO (centros de TCTH)

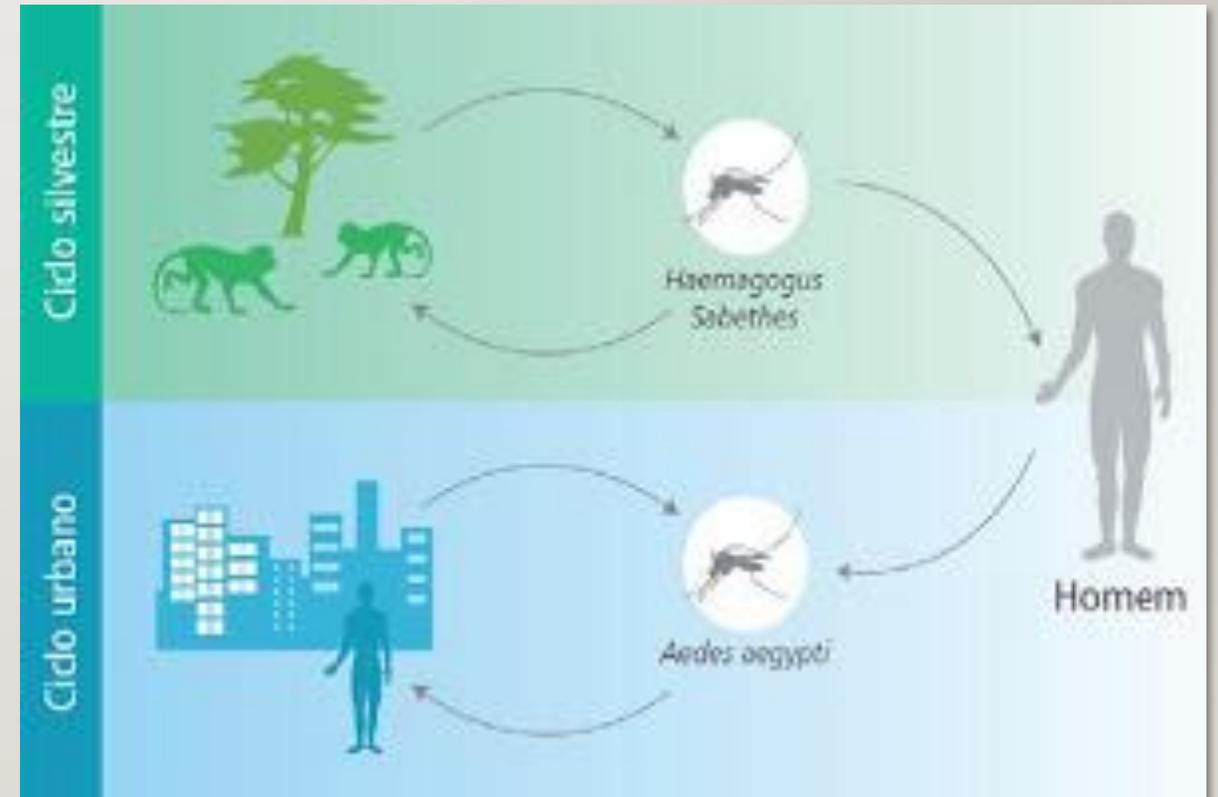
Febre Amarela

- 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.



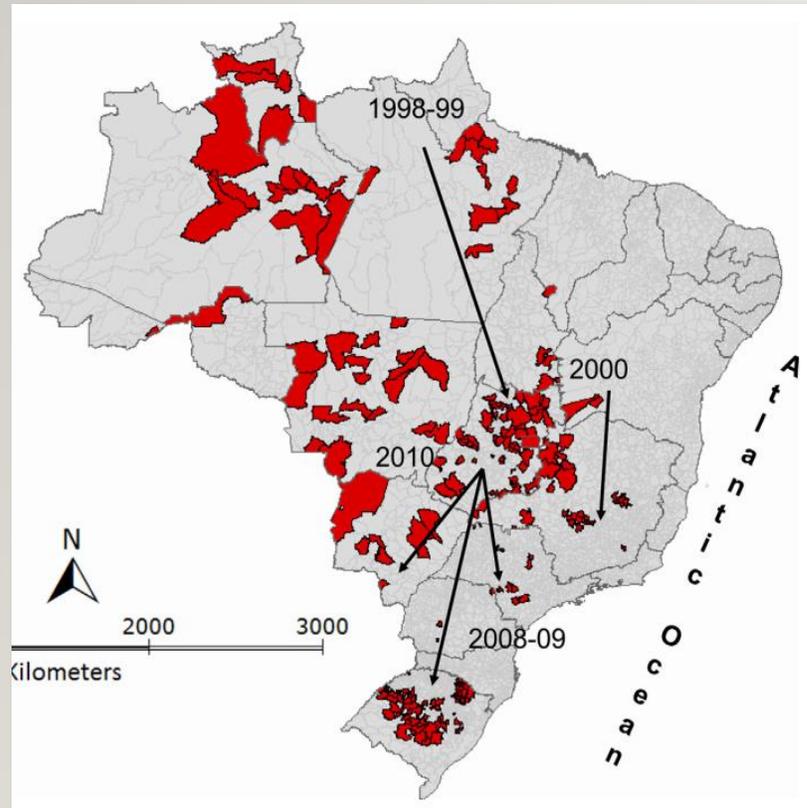
Ciclos epidemiológicos do VFA

- 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

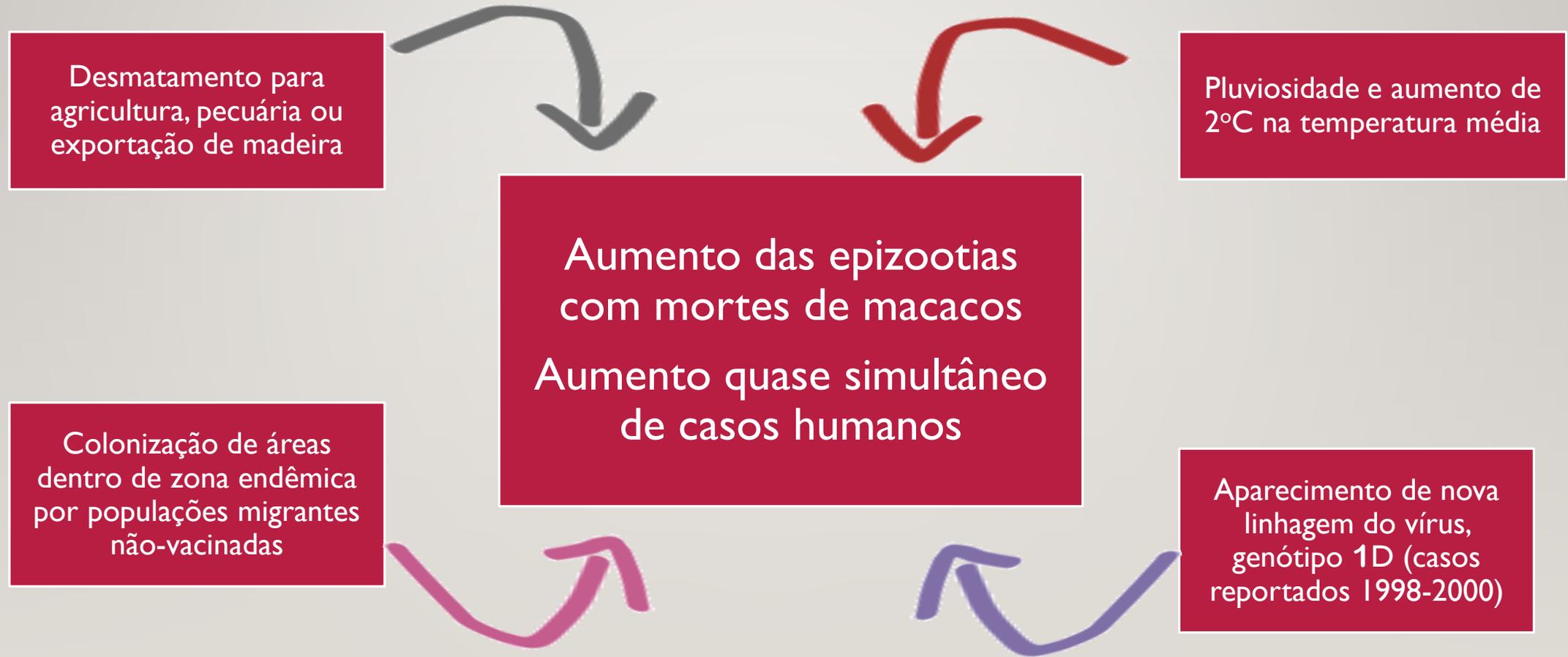
1998-2012



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 ★
- ≥ 60 anos de idade ★
- Alergia a ovo ou frango
- Doenças do timo, timectomia
- HIV – AIDS ★
- Uso de imunossupressores



Pode vacinar se:
CD4 > 500/mm³ para ≥ 6 anos
Ou CD4 ≥ 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.¹²

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

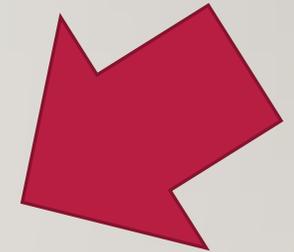
Mortalidade
DV – 40%

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



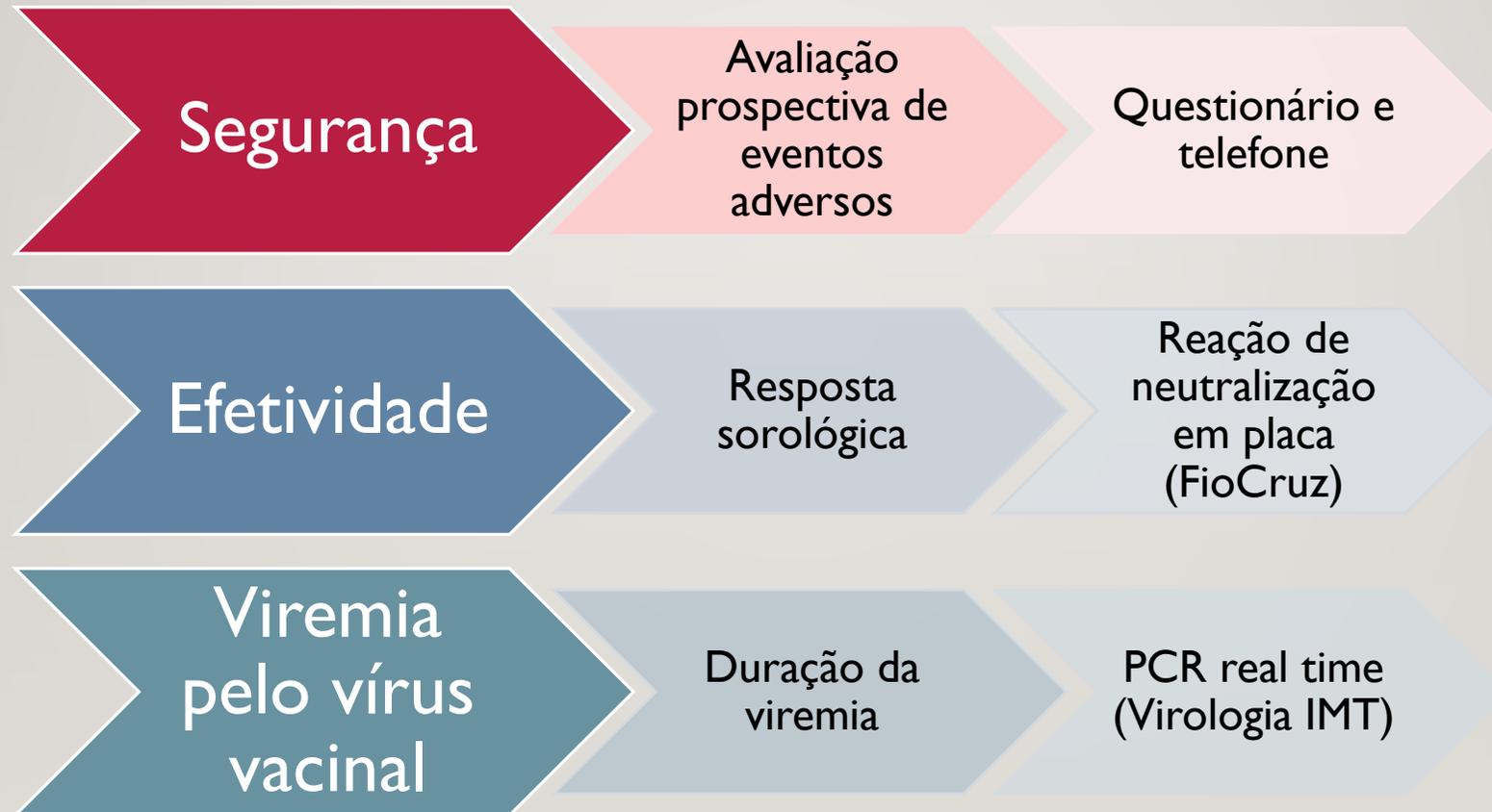
Objetivos

- 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
- Critérios de exclusão
 - Menos de 2 anos pós-TCTH
 - Idade ≥ 60 anos e ≤ 1 ano
 - Uso de imunossupressores

Métodos



Coletas e seguimento

4 - 6 semanas

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



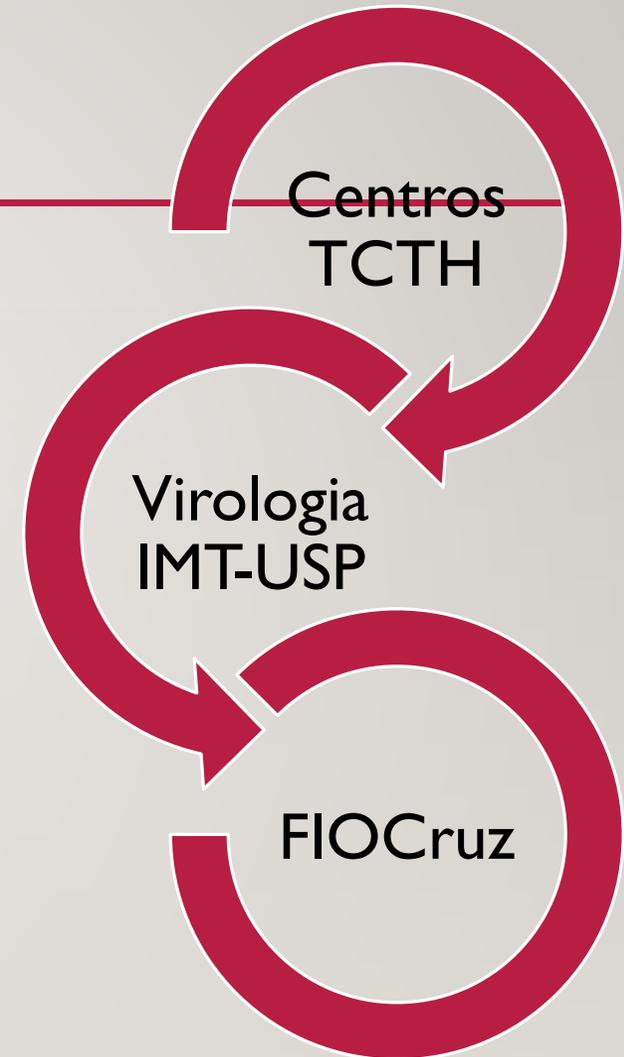
Hemograma (local)
Função hepática (local)
PCR tempo real (IMT)
Sorologia (IMT-FioCruz)

Vacina 17DD 0,5 mL SC



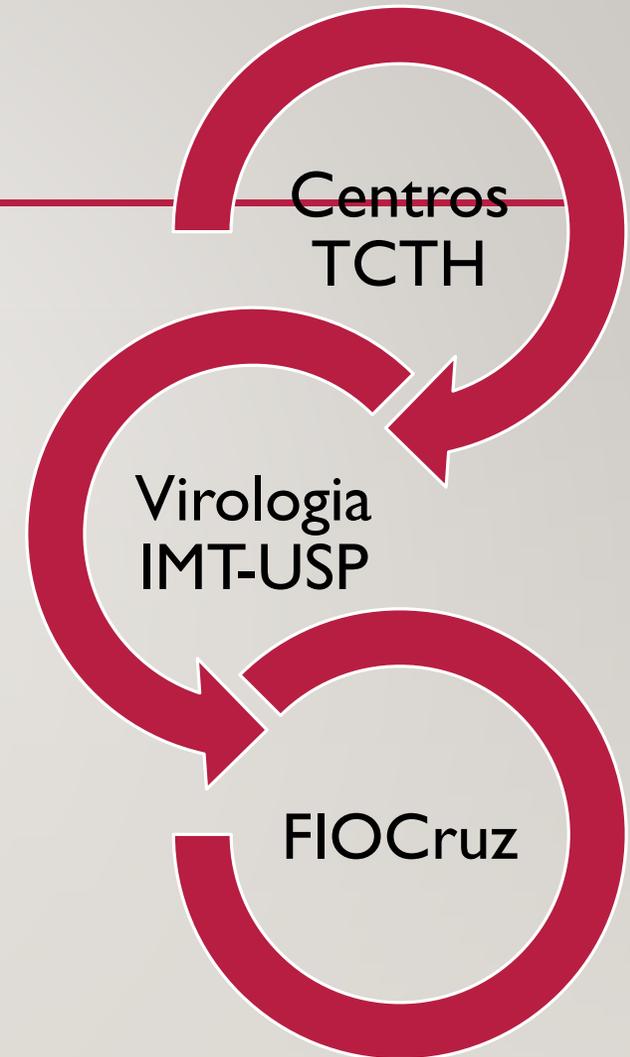
Logística do estudo

- 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