

Resposta imune à vacina de febre amarela e outras arboviroses

Reinaldo de Menezes
Martins

Consultor Científico, Bio-
Manguinhos/Fiocruz

Membro do CTAI-MS

Respostas imunes

Inatas, envolvendo a interação inicial do vírus com receptores celulares

Ativação de genes relacionados à imunidade e ação antiviral direta

Síntese de quimiocinas e citocinas antivirais, imunoestimulatórias, inflamatórias e reguladoras

Resposta adquirida específica: humoral, mobilizando TH2, Tfh, TH17, e celular citotóxica, mobilizando TH1

Complemento, ADCC (natural killer)

Como avaliar a resposta imune?

Em vacinas por arbovírus o método que tem sido preferido é a medição de anticorpos neutralizantes no soro utilizando a inibição de formação de placas (PRNT) em células Vero

A sorologia IgG e IgM por método Elisa identifica anticorpos com muitas reações cruzadas

Estudos imunológicos mais complexos (perfis funcionais) podem ajudar no desenvolvimento de vacinas mais promissoras (ativação adequada da imunidade inata, humoral e celular)

Dificuldades

Anticorpos neutralizantes podem não ser totalmente protetores: vacina de dengue de Sanofi Pasteur

A célula Vero não tem receptor Fc, e o teste in vitro não simula a situação in vivo, em que o alvo primordial do vírus são células com receptor Fc.

Os anticorpos da vacina de dengue de Sanofi se dirigem para o envelope, e a resposta imune a proteínas não estruturais (NS1) é importante

Duração da imunidade e memória são questões críticas

Interações e interferência

Entre os 4 tipos de vírus de dengue, aumentando ou diminuindo a gravidade da doença em infecções secundárias e interferindo na resposta aos 4 sorotipos vacinais

Aumento de gravidade ou proteção envolvendo infecções sequenciais por Zika, dengue, febre amarela, ou outras infecções por flavivirus

Interferência entre vacinas para vários alfavírus (por ex, VEE e chikungunya)

No caso da vacina de febre amarela, qual é o nível de anticorpos neutralizantes associado a proteção?

PRNT₅₀, em diluição, 1/10. Em mUI/mL, >2.7 mUI/mL, mas outros pontos de corte têm sido utilizados

Elevação ≥ 4 vezes de títulos de anticorpos neutralizantes é o padrão

A OMS aceita como correlato de proteção o LNI ≥ 0.7 , mas esse teste é trabalhoso e exige volumes grandes de soro.

Eficácia, efetividade

- Seja qual for o critério de soroproteção, a única maneira de assegurar a eficácia/efetividade da vacina é pela avaliação da proteção em estudos clínicos ou de pós-marketing, difíceis para arboviroses mais raras

Vacinas contra Flavivírus

Vacina de febre amarela (viva)

Vacina de encefalite japonesa (viva e inativada)

Vacina de encefalite por carrapatos

Vacina contra West Nile, em desenvolvimento, quimérica

Vacinas de dengue, em desenvolvimento

Vacina de Zika, em desenvolvimento

Vacinas de dengue em desenvolvimento clínico*

| Tipo de vacina | Genes DENV | Estágio | Empresas |
|--|----------------------|-----------------|---------------------|
| Virus vivos atenuados, tradicional, TV | 10 | Fase II | WRAIR, GSK |
| Vírus vivos atenuados, molecular, TV | 10 | Fase II e III | Butantan, NIH |
| Quimera FA – viva, TV | Quimera 2, VFA 8 | Licenciada 2015 | Sanofi Pasteur |
| Quimera dengue – viva, TV | Quimera 2, DENV-2, 8 | Fase II | Takeda |
| Inativada, purificada, TV | 3 (c, PrM, E) | Fase I | GSK, Fiocruz, WRAIR |
| Recombinante, TV | <1 | Fase I | Merck |
| DNA, MV | 2 (PrM, E) | Fase I | Naval Med Res C |

Vacinas de Zika em desenvolvimento

| | Total | Pré-clínica | Fase I | Fase II |
|-----------------|-----------|-------------|---------|---------|
| Vetor viral | 10 | 9 | 1 | |
| Vírus inativado | 8 | 7 | 1 | |
| VLP | 5 | 5 | | |
| Viva atenuada | 4 | 4 | | |
| DNA | 4 | 2 | 1 | 1 |
| Proteína | 3 | 3 | | |
| mRNA | 2 | 1 | 1 | |
| Peptídeo | 2 | 1 | 1 | |
| Total | 38 (100%) | 32 (84%) | 5 (13%) | 1 (3%) |

Fonte: Lagunas-Rangel et al, JVE, 2017

É possível desenvolver vacinas contra Alfavírus!

Muitas vacinas em desenvolvimento pelas forças armadas dos EUA, para uso em situações especiais: VEE, WEE, EEE, Chikungunya

VEE, WEE, EEE, são utilizadas em medicina veterinária (cavalos)

Um problema é a interferência imune entre essas vacinas, que então deveriam ser usadas simultaneamente

Mayaro?

Vacinas de Chikungunya em fase clínica

Smalley et al, Vaccine, 2016

Development status of current vaccine candidates (POC = proof of concept trial).

| Candidate name/identifier | Developer | Type/platform | Preclinical | Phase 1 | Phase 2 | POC | Phase 3 |
|--|---|-----------------------------|-------------|---------|---------|-----|---------|
| TSI-GSD-218 (Thailand/1556) 2ΔE2 | USAMRIID/Salk Institute for Biological Studies | Live, attenuated | | | X | | |
| VRC-CHKVLP059-00-VP (37997) | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) | VLP | | | X | | |
| Formalin inactivated (Thailand/1556) | U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) | Inactivated, whole virus | | X | | | |
| MV-CHIK (Measles virus vector) | Themis Bioscience GmbH/Institut Pasteur | Live, vectored | | X | 2016 | | |
| Formalin inactivated, multiple Indian CHIKV isolates 2006–2010 | Bharat Biotech International | Inactivated, whole virus | X | 2016 | | | |
| Formalin inactivated CHIKV181/25 | Indian Immunologicals Ltd. (virus from US Army Medical Research and Material Command (USAMRMC)) | Inactivated, whole virus | X | 2016 | | | |

Vacina de Febre Amarela



Obtida em 1937, pela Fundação Rockefeller. Max Theiler ganhou o prêmio Nobel



Aperfeiçoada na Fiocruz por Henrique Azevedo Penna e outros



Tem alto poder protetor e é altamente eficaz



Em geral, somente uma dose protege por toda a vida

Uma ou duas doses?

Estudos no Brasil:
aos 9 meses de
idade a proteção
vacinal é de
aproximadamente
90%; em adultos é
superior a 95%

Há vários
estudos
indicando que a
imunidade cai ao
longo do tempo

Entretanto,
as falhas vacinais
são raras

A vacina de febre amarela é segura?

Dor local,
febre,
cansaço,
cefaleia, leves
e transitórios

Doença
neurotrópica
1/100.000
doses

DV ou
neurotrópica
somente após a
primeira dose

Doença
viscerotrópica
1/300.000
doses

Anafilaxia
0,8-
1,8/100.000
doses (CDC)



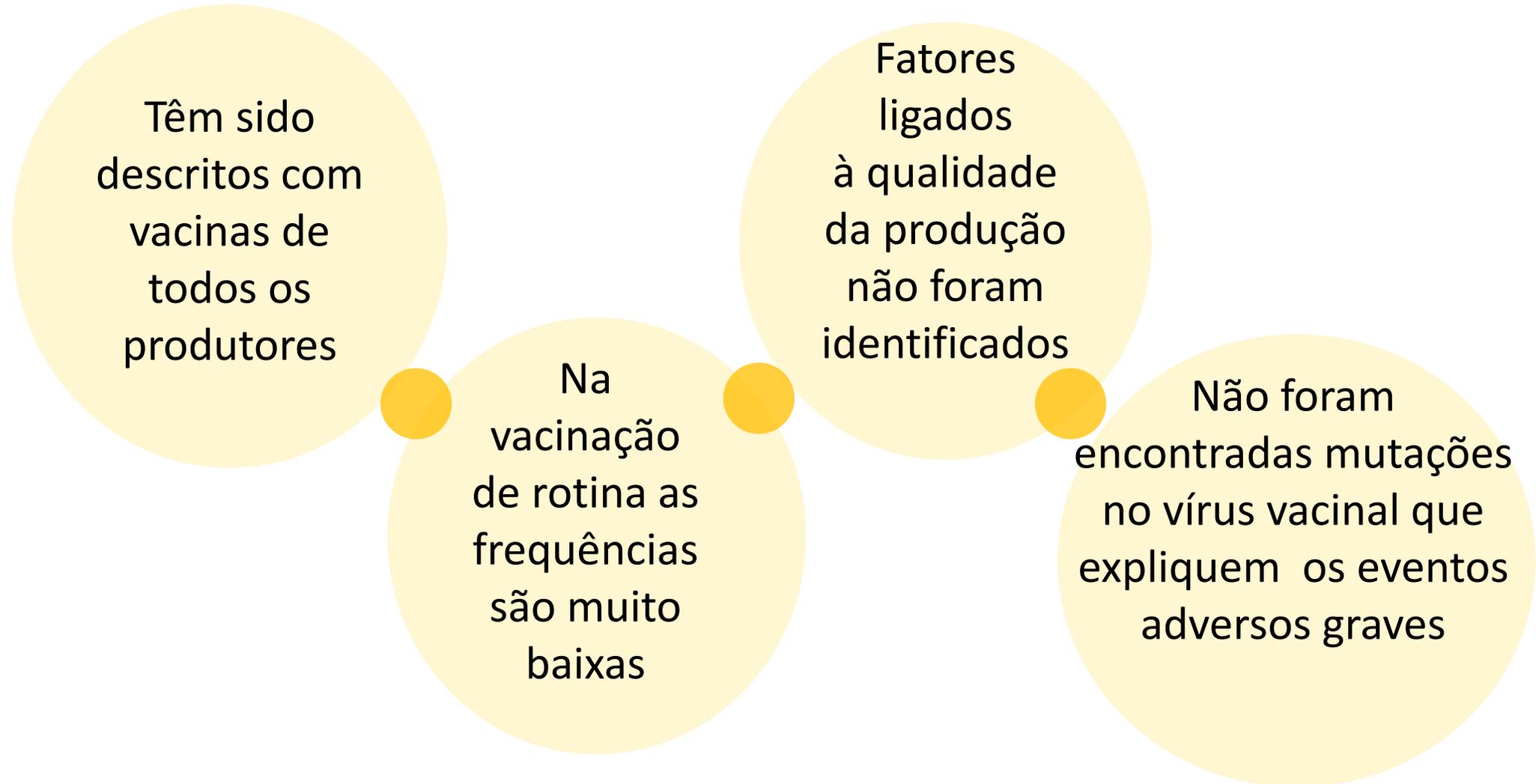
Eventos adversos graves

A doença viscerotrópica é semelhante à própria febre amarela. Deve-se a uma virulência residual da vacina, que é atenuada, mas viva

A doença neurológica é principalmente uma meningite, benigna e que em geral não deixa sequelas

As reações alérgicas devem-se a resíduos de proteína de ovo e à gelatina, presentes na vacina

Eventos adversos graves



Por que os dados de eventos adversos graves são tão discrepantes?

Populações geneticamente diferentes

Intensidade de circulação de outros flavivirus

Grau de alerta da vigilância

Qualidade da investigação

**Situação complexa
e delicada**

**Treinamento e
sensibilização dos
serviços e
laboratório**

**Apurar e analisar
cuidadosamente
os dados clínicos e
epidemiológicos**

Investigação de eventos adversos graves

Logística para exames laboratoriais

É uma questão crítica

Coleta, transporte,
recebimento nos
laboratórios, , laudo,
retroinformação ao NVE e
ao médico

Exige treinamento de
pessoal e sensibilização
da rede hospitalar



Fatores genéticos

A falta de explicações alternativas sugere que os eventos adversos graves, principalmente a doença viscerotrópica, devem-se a fatores genéticos do indivíduo

Se pudermos identificar esses fatores, talvez possamos desenvolver um meio diagnóstico para identifica-las e contraindicar a vacina



**Esse estudo já
começou**

Acordo jurídico aprovado pela
Universidade Rockefeller e Bio-
Manguinhos/Fiocruz

Aprovado pela Comissão de Ética do
Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas, da Fiocruz

Parceria do Ministério da Saúde

A ideia é descobrir um marcador
biológico que possa identificar pessoas
com risco elevado de eventos adversos
graves à VFA

Atualmente, o que se pode fazer?

Não aplicar a vacina nas contraindicações: crianças com menos de seis meses, imunodeficientes, pessoas com doenças do timo

Avaliar risco-benefício em grupos de risco: pessoas com alergia a ovo ou gelatina, idosos, nutrizes, gestantes, pessoas com doenças autoimunes, pessoas HIV positivas

Tratamento oportuno da doença viscerotrópica, com ênfase em prevenção e tratamento do choque e assistência ventilatória quando indicada

Tratamento oportuno e adequado de reações alérgicas: adrenalina

Estudos de
dose-resposta
com a vacina
17DD

Lopes OS et al. J Biol Standard
1988; 16:77-82

Martins RM et al. Hum Vacc
Immunother 2013;9:1-10

Campi-Azevedo AC et al. BMC
Infectious Diseases 2014;
14:391



1

O estudo de dose-resposta, realizado em 2009, e publicado em 2013, mostrou que a vacina de febre amarela, em dose até 50 vezes menor (587 UI), induz resposta de anticorpos neutralizantes semelhante à dose plena (27.476 UI)



2

Extensão do mesmo estudo, incluindo respostas de quimiocinas e citocinas na análise, indicou que doses até 10 vezes menores (3013 UI) induzem respostas similares à dose plena

Relembrando...

Ações resultantes

A OMS estudou os detalhes da utilização da vacina fracionada

A vacinação em Kinshasa imunizou mais de 7 milhões de pessoas com mais de dois anos em 10 dias

A doença foi controlada rapidamente e estudo sorológico mostrou SC semelhante à dose plena

Limitações para uso de vacina em dose fracionada

Duração da imunidade a longo prazo:
em breve teremos essa resposta, graças
ao financiamento da Wellcome Trust,
com participação da OMS

Falta estudo de doses reduzidas em
crianças

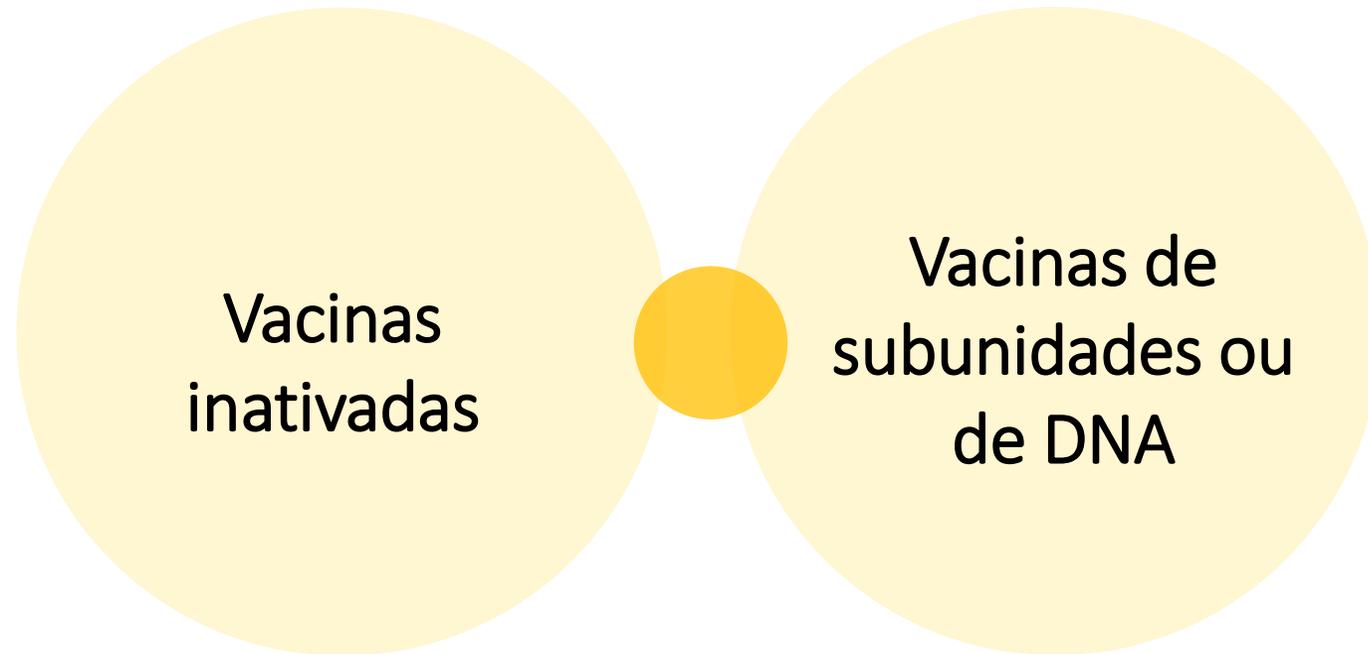
Estudos de dose-resposta consistentes
foram feitos somente com a vacina de
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Utilização na rotina?

O uso de dose fracionada na rotina envolve algumas questões, como a redução do volume de vacina nos frascos, para evitar desperdício

A vacina diluída envolve questões de produção

Outras possibilidades



Agradecimentos especiais

**Ministério da
Saúde**

**Unidades da
Fiocruz**

**Exército
brasileiro**

**Universidade
Rockefeller**

**Wellcome
Trust**