

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Em busca de Correlatos de Proteção para dengue (Dengue Protect study): comparação dos efeitos da infecção pela dengue com os efeitos da administração da Vacina Qdenga em Diferentes Grupos Etários

Pesquisador: MAURO MARTINS TEIXEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74062523.4.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.471.083

Apresentação do Projeto:

Resumo:

O vírus da dengue (DENV), pertencente à família Flaviviridae, gênero Flavivirus, é um agente patogênico de extrema relevância na saúde pública global. A dengue é uma arbovirose considerada como uma das principais causadoras das doenças febris no mundo. Foram notificados 1.346.636 casos prováveis da doença (taxa de incidência de 631,3 casos por 100 mil habitantes) no Brasil até setembro de 2022. Ao longo dos últimos 75 anos, pesquisadores buscam desenvolver uma vacina segura e eficaz contra a dengue. A principal dificuldade no desenvolvimento de uma vacina eficaz reside na complexidade do DENV que apresenta quatro distintos sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), cada um capaz de causar infecção, doença e morte. Um grande obstáculo até o momento está no desenvolvimento de uma vacina que ofereça proteção abrangente contra todos os tipos virais. Outro obstáculo relevante é a falta de correlatos imunológicos de proteção, o que dificulta a avaliação da eficácia vacinal. O objetivo principal deste estudo é comparar a resposta imune de indivíduos com diferentes faixas etárias que foram vacinados com a Qdenga com aqueles infectados pela dengue. Nossa abordagem envolve a análise de múltiplos parâmetros imunológicos, incluindo respostas imunológicas humorais e celulares. Cada um dos coortes será estratificado por idade (18-60 e > 60 anos) e status imunológico prévio (ie. indivíduos previamente infectados ou não pelo DENV) e pretendemos avaliar a magnitude e a

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

durabilidade da resposta imunológica. Ao comparar a resposta imune após a vacinação com a resposta gerada por uma vacina reconhecidamente eficaz, pretendemos identificar correlatos imunológicos de proteção que estejam associados à eficácia vacinal. Esta pesquisa é um estudo de coorte prospectiva em que dois coortes principais serão estabelecidos: Coorte Vacinal: Participantes que receberão a Vacina QDenga (Takeda); Coorte infecção: Participantes com diagnóstico de infecção aguda virologicamente confirmada (RT-PCR ou NS1 positivos) pelo DENV. Iremos recrutar 200 participantes (100 em cada coorte), homens e mulheres, com idades entre 18 e 90 anos, estratificados de acordo com a idade e exposição prévia ao DENV (exposição prévia definida como IgG+ para dengue). O estudo será de responsabilidade do CT Terapias e será realizado na Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Terapias Avançadas e Inovadoras da UFMG e será divulgado em centros de saúde, clínicas e na UFMG através de folhetos e mídias sociais.

Desenho:

Estudo clínico de coorte prospectiva. Neste estudo teremos duas coortes distintas (Coorte de Infecção e Coorte de Vacinados):

1-Coorte Infecção: 100 participantes, homens e mulheres, com idades entre 18 e 90 anos, com diagnóstico de dengue virologicamente confirmado (RT-PCR ou NS1 positivos) em até 5 dias do início dos sintomas e estratificados de acordo com a idade e exposição prévia ou não ao DENV (exposição prévia definida como IgG+ para dengue). Esta coorte será estratificada em dois grupos:- 50 participantes com idade entre 18 e 60 anos, sendo 25 IgG+ e 25 IgG-- 50 participantes com idade entre 61 e 90 anos, sendo 25 IgG+ e 25IgG

Coorte de Vacinados: 100 participantes, homens e mulheres, com idades entre 18 e 90 anos, estratificados de acordo com a idade e exposição prévia ao DENV (exposição prévia definida como IgG+ para dengue). Esta coorte será estratificada em dois grupos:- 50 participantes com idade entre 18 e 60 anos, sendo 25 IgG+ e 25 IgG-- 50 participantes com idade entre 61 e 90 anos, sendo 25 IgG+ e 25IgG-

Em cada uma das visitas, haverá a avaliação pela equipe médica do estudo. e a coleta de cerca de 35 ml de sangue (cerca de 3 colheres de sopa).

Metodologia Proposta:

Estudo de coorte prospectiva.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.471.083

O estudo empregará uma abordagem abrangente de estudo da resposta imune que não foi utilizado nos estudos vacinais. Teremos duas coortes: uma coorte de indivíduos vacinados em que se avaliará a resposta imune após a primeira e segunda dose da QDenga e um segundo coorte em que avaliaremos a resposta imune em indivíduos após um episódio de infecção aguda pela dengue. Nossa abordagem envolve a análise de múltiplos parâmetros imunológicos, incluindo respostas imunológicas humorais e celulares. Cada um dos coortes será estratificado por idade (18-60 e > 60 anos) e status imunológico prévio (ie. indivíduos previamente infectados ou não pelo DENV) e pretendemos avaliar a magnitude e a durabilidade da resposta imunológica. Ao comparar a resposta imune após a vacinação com a resposta gerada por uma vacina reconhecidamente eficaz, pretendemos identificar correlatos imunológicos de proteção que estejam associados à eficácia vacinal. A validação desses correlatos é instrumental na implementação, monitoramento e otimização de vacinas eficazes. Estes correlatos, que podem ser quantitativos (como titulações de anticorpos) ou qualitativos (como análise de funções efetoras de células T ou análises do repertório de célula B), oferecem uma representação direta da proteção imunológica contra infecções. Desta forma, pretendemos elucidar os mecanismos de resistência, associados ao controle viral, induzidos após vacinação. Nesse contexto, o estudo de anticorpos e células B desempenha um papel central na compreensão da imunidade contra infecções virais. A resposta aos vírus da Dengue mediada por anticorpos é complexa e paradoxal. Embora anticorpos neutralizantes sejam cruciais para a proteção contra o vírus, anticorpos não neutralizantes podem, em certos contextos, potencializar a infecção e agravar o quadro clínico. Portanto, entender a dinâmica dos anticorpos em relação ao Dengue é essencial. Neste estudo, focaremos na avaliação do repertório de células B induzido pela vacinação. Além de analisar a diversidade celular, também investigaremos aspectos como polivalência, somaticidade e maturação da afinidade. Avaliaremos, ainda, a especificidade e afinidade dos anticorpos produzidos, buscando decifrar o perfil da resposta humoral gerada após a imunização. Adicionalmente, entender como a vacina modula as respostas imunes em diferentes faixas etárias é crucial para adaptar e otimizar estratégias vacinais.

Critério de Inclusão:

coorte vacinal:

1. Participantes entre 18-90 anos de idade que aceitem participar do estudo.
2. Ausência de quadro clínico agudo no momento da vacinação.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.471.083

coorte infecção:

1. Participantes entre 18-90 anos de idade
2. Caso de dengue aguda até 5 dias do início dos sintomas
3. Diagnóstico confirmado de Dengue (RT-PCR ou NS1 positivo)
4. Que aceitem participar do estudo.

Critério de Exclusão:

coorte vacinal:

1. Participantes que não estiverem disponíveis para realizar as visitas planejadas do estudo;
2. Participantes que não concordarem em assinar o TCLE ou TALE;
3. -HCG positivo no dia da vacinação, no caso de mulheres com potencial reprodutivo;
4. Participantes Grávidas ou que planejam engravidar nos próximos 3 meses após a última dose da vacina.
5. Participantes amamentando
6. O participante com um defeito conhecido ou suspeito do sistema imunológico que pode influenciar a resposta imunológica à vacina, como participantes com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo infecção pelo HIV, estado pós-transplante de órgão ou terapia imunossupressora dentro de 4 semanas antes da Visita 1. A terapia imunossupressora é definida como a administração crônica de prednisona (mais de 14 dias) ou equivalente 2 mg/kg/dia nas 4 semanas anteriores à entrada no estudo, radioterapia ou drogas citotóxicas imunossupressoras/anticorpos monoclonais nos 3 anos anteriores; esteroides tópicos e inalatórios são permitidos.

coorte infecção:

1. Participantes com mais de 5 dias de sintomas
2. Participantes que não estiverem disponíveis para realizar as visitas planejadas do estudo;
3. Participantes que não concordarem em assinar o TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

1-A resposta imune (RI) desencadeada durante a infecção por Dengue varia de acordo com a faixa

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.471.083

etária.

2- A resposta imune (RI) durante a infecção por Dengue é parcialmente mimetizada pela RI induzida pela vacinação.

Objetivo Primário:

O objetivo principal deste estudo é comparar a resposta imune de indivíduos com diferentes faixas etárias que foram vacinados com a Qdenga com aqueles infectados pela dengue.

Objetivo Secundário:

Em indivíduos vacinados pela QDenga e em indivíduos após um episódio de infecção aguda.

- I. Avaliar o perfil imunológico geral de nas diferentes faixas etárias;
- II. Caracterização detalhada das respostas imunológicas humoral e celular vírus-específica;
- III. Avaliação do repertório de células B e isolamento de anticorpos monoclonais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Mínimos aos participantes advindos da vacinação e da coleta de sangue venoso. A vacina utilizada é um produto comercial, testado e aprovado para uso na população. Os riscos desta vacina de acordo com a bula se referem apenas a reações de hipersensibilidade a componentes da vacina. Para minimizar este risco, todos os pacientes vacinados deverão permanecer por 30 minutos após a vacinação em observação no centro de pesquisa e somente serão liberados após a avaliação pelo médico do estudo. Durante a coleta de sangue venoso pode ocorrer dor, hematoma, vermelhidão no local da punção. Para minimizar todos estes riscos, a coleta será realizada por pessoal treinado, com experiência e o material sempre será descartável e esterilizado.

Benefícios:

Embora um participante individual possa não se beneficiar pessoalmente, este estudo deve ajudar futuros pacientes com Dengue, visto que, entender melhor a resposta imune associada ao dengue permitirá melhorar as estratégias de controle. Os participantes serão reembolsados pelos custos associados ao deslocamento para o local do estudo.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto para comparar a resposta imune induzida por uma vacina contra dengue, a QDenga, recentemente liberada pela ANVISA para uso no Brasil, e a infecção natural pelo vírus da dengue. O projeto irá coletar sangue de indivíduos antes da vacinação que eram previamente expostos (IgG+) ou não (IgG-) a dengue e acompanhar por 6 meses após a segunda dose ou 6 meses após o episódio de dengue. Interessantemente, o projeto não está estudando a segurança da vacina, pois já uma vacina licenciada para uso. Entretanto, os pesquisadores pedem aos participantes para ficarem 30 minutos em observação após a vacinação, mesmo o projeto não tendo nenhum objetivo associado à segurança da vacina.

Outro ponto pouco convencional é o alto valor do projeto (265.000 reais) que terá “financiamento próprio”. O grupo do Prof. Mauro possui forte financiamento do CNPq, FAPEMIG, NIH, dentre outros projetos, portanto, dado o valor do estudo e a disponibilidade de financiamentos de outras fontes, essa informação parece imprecisa. De fato, ao final do protocolo (Seção 10) há menção de financiamento da CAPES, CNPq e Fapemig, em contraste com o documentos PB-informações Básicas.

O TCLE utiliza linguagem clara, tem a forma de carta-convite, esclarece o caráter voluntário da participação e deixa claro a opção de retirada de consentimento, oferece garantias de confidencialidade, apresenta descrição dos procedimentos do estudo e dos riscos associados. O TCLE, coerentemente com o protocolo, menciona que o participante deve esperar 30 minutos após a vacinação. Essa demanda seria específica do estudo, uma vez que não há essa recomendação na bula

Há um TCLE para parceiras grávidas, mas não fica claro o motivo da sua apresentação, uma vez que o projeto não possui objetivos de segurança e nem parece ser patrocinado pela empresa produtora da vacina, a Takeda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- PROTOCOLO DO ESTUDO, versão 1 de 31 de agosto/2023 - Adequado

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.471.083

- TCLE VACINADOS, versão 1 de 31/agosto/2023 – Necessita esclarecimento
- TCLE INFECTADOS, versão 1 de 31/agosto /2023 – Adequado
- TCLE PARCEIRAS GRÁVIDAS, versão 1 de 31/agosto /2023 – Necessita esclarecimento
- Termo de Biorrepositório – Adequado
- Aprovações do CT Terapias (Comitê Gestor e Conselho Diretor) – Adequado
- Formulário Clínicos

Não foi apresentado

- Material de engajamento do estudo, conforme mencionado no protocolo

Recomendações:

Não há necessidade de submissão de formulários clínicos do estudo na plataforma brasil. Tais documentos são de uso interno.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou favorável pela diligência para esclarecimentos dos seguintes pontos:

Engajamento e recrutamento

- 1- O protocolo diz que o estudo será divulgado através de folhetos e mídias sociais. Entretanto, não foi apresentado material de divulgação do estudo. Favor, submeter o material de divulgação do estudo ou esclarecer de forma mais clara como será feito o engajamento e recrutamento dos participantes.

TCLE:

- 1- Há solicitação de que os participantes fiquem em observação por 30 minutos após a vacinação para observação de reações adversas decorrentes da vacina. Tal procedimento não se encontra na bula do medicamento. Além disso, os pesquisadores classificam o risco do projeto como mínimo. Justificar esse tempo adicional de espera, uma vez que observação de EAs não consta dentre os objetivos do estudo.
- 2- Uma vez que não há objetivo e desfecho de segurança no estudo, nem há interesse do protocolo em farmacovigilância e que o protocolo não possui nenhum procedimento quanto a gestantes, favor esclarecer a necessidade de acompanhamento de parceiras gestantes de participante do estudo. Se não houver motivo, favor, retirar esse TCLE.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.471.083

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2209805.pdf	11/09/2023 16:57:45		Aceito
Outros	Carta_submissao_CEP.pdf	11/09/2023 16:53:53	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	13_Evento_adverso_v1.pdf	11/09/2023 16:52:51	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	12_COORTE_VACINAL_VISITA5_v1.pdf	11/09/2023 16:52:35	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	11_COORTE_VACINAL_VISITA4_v1.pdf	11/09/2023 16:52:20	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	10_COORTE_VACINAL_VISITA3_v1.pdf	11/09/2023 16:52:03	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	9_COORTE_VACINAL_VISITA2_v1.pdf	11/09/2023 16:51:40	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	8_COORTE_INFECCAO_VISITA3_v1.pdf	11/09/2023 16:51:15	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	7_COORTE_INFECCAO_VISITA2_v1.pdf	11/09/2023 16:51:00	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	6_COORTE_INFECCAO_VISITA1_v1.pdf	11/09/2023 16:50:47	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	5_COORTE_VACINAL_Vacinacao_VISITA1_v1.pdf	11/09/2023 16:50:30	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.471.083

Outros	4_COORTE_VACINAL_v1.pdf	11/09/2023 16:50:05	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	3_COORTE_INFECCAO_v1.pdf	11/09/2023 16:49:32	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	2_Historia_Medica_v1.pdf	11/09/2023 16:48:28	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	1_DadosDemograficos_v1.pdf	11/09/2023 16:48:05	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	Aprovacao_Conselho_Diretor_CT.pdf	11/09/2023 16:45:24	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	Parecer_avaliacao_CT.pdf	11/09/2023 16:43:46	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Outros	Ata_aprovacao_Conselho_gestor_CT.pdf	11/09/2023 16:43:29	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VACINADOS_QDENG v_1.pdf	11/09/2023 16:43:01	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VACINADOS_QDENG v_1.docx	11/09/2023 16:42:48	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_parceiras_gravidas_v1.pdf	11/09/2023 16:42:38	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_parceiras_gravidas_v1.docx	11/09/2023 16:42:25	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_INFECTADOS_QDENG v_1.pdf	11/09/2023 16:42:07	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_INFECTADOS_QDENG v_1.docx	11/09/2023 16:41:53	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico /	Termo_Biorrepositorio.pdf	11/09/2023 16:41:25	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.471.083

Biorepositório / Biobanco	Termo_Biorrepositorio.pdf	11/09/2023 16:41:25	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloQdenga_V1_31_08_23.pdf	11/09/2023 16:41:10	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloQdenga_V1_31_08_23.docx	11/09/2023 16:40:54	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Assinada.pdf	11/09/2023 16:40:28	FATIMA MARIA CALDEIRA BRANT COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 30 de Outubro de 2023

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br