



UFES

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

THAYS ZANON CASAGRANDE

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA VACINAÇÃO ANTIAMARÍLICA EM PACIENTES
COM ESPONDILOARTRITE**

**VITÓRIA
2021**

THAYS ZANON CASAGRANDE

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA VACINAÇÃO ANTIAMARÍLICA EM PACIENTES
COM ESPONDILOARTRITE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Epidemiologia
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Valéria Valim
Cristo

**VITÓRIA
2021**

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

C334e Casagrande, Thays Zanon, 1986-
Eficácia e segurança da vacinação antiamarílica em pacientes com espondiloartrite / Thays Zanon Casagrande. - 2021.
81 f. : il.

Orientadora: Valéria Valim Cristo.
Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Febre amarela. 2. Vacina 17DD-YF. 3. Vacina antiamarílica. 4. Espondiloartrites. 5. Terapia biológica. 6. Biomarcadores séricos. I. Cristo, Valéria Valim. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 614

THAYS ZANON CASAGRANDE

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA VACINAÇÃO ANTIAMARÍLICA EM PACIENTES
COM ESPONDILOARTRITE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Valéria Valim Cristo
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Licia Maria Henrique da Mota
Universidade de Brasília
Membro Titular Externo

Prof. Dr. Thiago Dias Sarti
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Titular Interno

Prof. Dr. Lauro Ferreira Pinto
Escola Superior de Ciências da Santa
Casa de Misericórdia de Vitória
Membro Suplente Externo

Prof.^a Dr.^a Maria Carmen Viana
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Suplente Interno

Aos meus pais Jaime e Zilda, que com amor e doação me permitiram chegar até aqui.

Ao Luiz Henrique, meu esposo, companheiro e suporte emocional e físico para que eu pudesse concluir as etapas desta jornada.

“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir.”

Cora Coralina

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me iluminar e fortalecer nos momentos de incerteza, pelas bênçãos recebidas no cotidiano e por tantos sonhos já realizados.

Aos meus pais, Jaime Casagrande e Zilda Zanon Casagrande, pela força, dedicação e coragem na minha criação, norteando minha trajetória. Seus princípios e valores se perpetuam nas minhas decisões e atitudes.

A minha mãe em especial, pela valorização do ensino e conhecimento, pelo exemplo diário da prática da medicina na pediatria, com humanidade, amor e respeito.

Ao meu esposo e melhor amigo, Luiz Henrique, pelo apoio incondicional em todos estes anos de faculdade, residências, plantões, muito trabalho e estudo. Obrigada pelo carinho e força na medida certa, por cada gesto de incentivo e, principalmente, por acreditar mais do que eu mesma na concretização dos meus sonhos.

Às minhas irmãs, por compartilhar a vida comigo, pela alegria e carinho quando estamos juntas. Obrigada pela certeza velada que me diz que sou capaz de tudo que almejar, pois sempre fui assim. Em especial à Soraya, que espera meu sobrinho Gabriel, nosso bebê já muito amado.

A minha família e amigos, pelas orações, momentos de confraternização e por se fazerem sempre presente!

Agradeço a minha orientadora Prof.^a Dr.^a Valéria Valim, pela oportunidade de participar desta pesquisa desde o início e por sempre me incentivar a crescer no meio acadêmico. Um agradecimento especial por ter me apresentado à Reumatologia em 2006, na época do curso de Medicina, com didática e encantamento. Sua motivação, experiência e conhecimento foram fundamentais para a conclusão desta etapa.

A chefe do ambulatório de espondiloartrites, Prof.^a Dr.^a Maria Bernadete R. de Oliveira Gavi, por ter me acolhido no voluntariado na Reumatologia do HUCAM. Sendo uma entusiasta da pesquisa, propiciou um ambiente favorável para a coleta dos dados.

A equipe do laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração do Centro de Pesquisas Renè Rachou, FIOCRUZ Minas, pela grande parceria nesta pesquisa, em especial ao Prof. Dr. Olindo Assis Martins Filho e seu doutorando Ismael Artur da Costa Rocha.

A todo corpo docente do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), pela receptividade, competência e dedicação ao ensino.

A turma de mestrado do PPGSC 2019 pela convivência harmoniosa e divertida ao longo desse período, em especial a querida Ana Maria Tamelini pela cumplicidade, amizade e apoio em todas as etapas desse curso. Obrigada a Mayara Ciciliotti, Monique Rangel e Hully Cantão pelas conversas e aprendizado. Um carinhoso agradecimento a Camila Lampier Lutzke, pelo nosso bebê mascote João, que entrou na turma aos 17 dias de vida e nos trouxe tanta ternura e leveza. Diante de realidades tão distintas nós formamos uma turma unida, dedicada e alegre.

A todos os staffs, residentes e acadêmicos de medicina que participaram na coleta de dados desta pesquisa, pelas horas doadas à ciência dentro do contexto de um ambulatório assistencial do SUS.

Aos pacientes do ambulatório de espondiloartrites da reumatologia do HUCAM, assim como os demais pacientes externos que contribuíram com esta pesquisa.

Aos meus colegas de trabalho da Unimed Vitória e do Hospital Dório Silva, por cooperarem e me encorajarem durante esta fase.

Aos meus pacientes de longa data, alguns do meio acadêmico, pela compreensão, conselhos e torcida!

Aos membros da banca examinadora, agradeço por terem aceitado este convite, pelo seu conhecimento e generosidade de contribuírem com este trabalho e com a minha formação.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Recomendações do Serviço de Reumatologia do HUCAM/UFES/EBSERH para vacinação contra febre amarela em indivíduos com doenças reumáticas imunomediadas.....	23
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Intervalo Recomendado entre Interrupção da Terapia Imunossupressora e Administração de Vacinas Vivas Atenuadas.....	24
Tabela 2 – Dados demográficos, clínicos e terapêuticos na avaliação inicial...	38
Tabela 3 – Eventos adversos em pacientes com espondiloartrite e controles após primovacinação.....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Critérios ASAS (<i>Assessment on SpondylonArthritis International Society</i>) de classificação para espondiloartrites (2009).....	26
Figura 2 – Critérios de classificação do ASAS para espondiloartrites periféricas (2011).....	26
Figura 3 - Fluxograma da amostra do estudo.....	40
Figura 4 - Títulos de Anticorpos Neutralizantes e Taxas de Soroconversão em Pacientes com Espondiloartrite e Controles Saudáveis após a Primovacinação 17DD-YF.....	42
Figura 5 - Cinética da Produção de Anticorpos Neutralizantes nos Pacientes com Espondiloartrites e no Grupo Controle Após a Primovacinação 17DD-YF.....	43
Figura 6 - Títulos de Anticorpos Neutralizantes e Taxas de Soroconversão em Pacientes com Espondiloartrite Com e Sem Terapia Biológica.....	44
Figura 7 - Títulos de Anticorpos Neutralizantes e Taxas de Soroconversão em Pacientes com Espondiloartrite categorizados de acordo Atividade de Doença (BASDAI) no Baseline e após 28 dias.....	45
Figura 8 – Evolução da Atividade de Doença pelo Escore BASDAI no grupo EpA após 180 Dias da Primovacinação Antiamarílica 17DD-YF.....	46
Figura 9 – Escore BASDAI no grupo EpA após 180 Dias da Primovacinação Antiamarílica 17DD-YF, de acordo com o esquema terapêutico (Bio-IT ou Non-BIO-IT) e a atividade de doença (alta \geq 4 ou baixa $<$ 4) no <i>baseline</i>	47
Figura 10 - Cinética da viremia em pacientes com espondiloartrites após a primovacinação antiamarílica 17DD-YF.....	48
Figura 11 – Perfil de biomarcadores séricos do grupo espondiloartrites e grupo controle na avaliação inicial.....	49
Figura 12- Perfil de biomarcadores séricos dos pacientes com espondiloartrite de acordo com uso ou não de terapia biológica na avaliação inicial.....	50

Figura 13 - Perfil de biomarcadores séricos na avaliação inicial dos pacientes com espondiloartrites de acordo a atividade de doença pelo escore BASDAI. 51

Figura 14 – Cinética dos biomarcadores séricos dos pacientes com espondiloartrite após a primovacinação 17DD-YF..... 52

Figura 15 – Cinética dos biomarcadores séricos dos pacientes com espondiloartrite categorizados de acordo com uso ou não de terapia biológica na avaliação inicial..... 53

Figura 16 – Cinética dos biomarcadores séricos dos pacientes com espondiloartrite categorizados de acordo a atividade de doença na avaliação inicial..... 54

LISTA DE SIGLAS

17DD-YF - Vacina Antiamarílica

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

AINE – Anti-inflamatórios Não Esteroidais

AN - Anticorpos Neutralizantes

BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BIO-IT – Grupo em Tratamento com Medicamentos Modificadores do Curso de Doença Biológicos

CO - Controles

MMCDb – Medicamentos Modificadores do Curso de Doença Biológicos

MMCDsc - Medicamentos Modificadores do Curso de Doença Sintéticos Convencionais

DRIM - Doenças Reumáticas Imunomediadas

EAs - Eventos Adversos

EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

EpA - Espondiloartrite

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

HUCAM - Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IL - Interleucina

LNI - Índice de neutralização

Não-BIO-IT - Grupo em Tratamento com Medicamentos Modificadores do Curso de Doença Sintéticos Convencionais

PRNT – *Plaque Reduction Neutralization Test* (Teste de Neutralização por redução de placas)

SBR - Sociedade Brasileira de Reumatologia

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF - Fator de Necrose Tumoral

UFES - Universidade Federal do Espírito Santo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
	1.1 A FEBRE AMARELA	19
	1.2 A VACINA 17DD-YF.....	20
	1.3 VACINAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS.....	21
	1.4 AS ESPONDILOARTRITES.....	25
	1.5 ESPONDILOARTRITES E IMUNIZAÇÃO.....	29
2	JUSTIFICATIVA.....	30
3	OBJETIVOS.....	31
	3.1 OBJETIVO GERAL	31
	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
4	METODOLOGIA	32
	4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	32
	4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	32
	4.3 POPULAÇÃO.....	32
	4.3.1 Critérios de inclusão.....	33
	4.3.2 Critérios de exclusão.....	33
	4.4 COLETA DE DADOS.....	34
	4.4.1 Avaliação de eficácia e imunogenicidade.....	34
	4.4.2 Avaliação de segurança	36
	4.4.3 Riscos.....	36
	4.4.4 Benefícios.....	37

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	37
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	37
5 RESULTADOS.....	38
5.1 SEGURANÇA DA VACINA 17DD-YF.....	40
5.2 IMUNOGENICIDADE DA VACINA 17DD-YF.....	41
5.2.1 Títulos de anticorpos neutralizantes e as taxas de soroconversão em pacientes com espondiloartrite e controles saudáveis após a primovacinação 17DD-YF.....	41
5.2.2 Avaliação da soroconversão conforme análise da cinética de anticorpos neutralizantes pelo RNT.....	42
5.2.3 Avaliação por subgrupos – o impacto da terapia medicamentosa na formação de anticorpos neutralizantes após a primovacinação 17DD-YF.....	43
5.2.4 Avaliação por subgrupos – o impacto da atividade de doença pelo escore BASDAI na formação de anticorpos neutralizantes e taxa de soroconversão	44
5.2.5 – Evolução na atividade de doença pelo escore BASDAI no D180 após primovacinação 17DD-YF.....	45
5.2.6 Cinética da viremia nos pacientes com espondiloartrite após a primovacinação 17DD-YF, conforme esquema terapêutico e atividade de doença.....	47
5.2.7 Perfil de biomarcadores séricos na avaliação inicial em pacientes com espondiloartrites e controles saudáveis.....	48
5.2.8 Perfil de biomarcadores séricos na avaliação inicial em pacientes com espondiloartrite, categorizados conforme o esquema terapêutico.....	49
5.2.9 Perfil de biomarcadores séricos na avaliação inicial em pacientes com espondiloartrite, categorizados de acordo com a atividade da doença.....	50
5.2.10 Linha do tempo da cinética dos biomarcadores séricos em pacientes com espondiloartrite após a primovacinação 17DD-YF.....	51
6 DISCUSSÃO	55

7 CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
APÊNDICES.....	66
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	67
APÊNDICE B – Ficha de Avaliação Inicial	71
APÊNDICE C – Diário de Registro de Eventos Adversos relacionados à Vacina de Febre Amarela.....	74
APÊNDICE D – Roteiro de entrevista.....	77

RESUMO

Introdução: A vacina viva atenuada antiamarílica (17DD-YF) caracteriza-se por ser eficaz e com maior risco de eventos adversos (EAs) na primovacinação. Nos imunossuprimidos, há relato de mais EAs e menor taxa de soroconversão; no entanto não existem estudos sobre o desempenho da vacina 17DD-YF nas espondiloartrites. Esses indivíduos são mais jovens, têm menos comorbidades do que outros pacientes com doença reumática imunomediada (DRIM) e mais frequentemente recebem prescrição de terapia biológica, que sabidamente reduz a resposta imune. Em 2017, a epidemia de febre amarela no Brasil impulsionou a campanha de vacinação nas zonas urbanas, tornando este estudo uma oportunidade. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia da primovacinação com 17DD-YF em pacientes com espondiloartrite e avaliar se a atividade da doença ou o tratamento com terapia biológica, mesmo após o *washout* planejado, impactam o desempenho da resposta imune humoral. **Metodologia:** Estudo longitudinal, prospectivo realizado em 2017, que avaliou a segurança e a imunogenicidade da primovacinação antiamarílica 17DD-YF. Foram avaliados 51 pacientes adultos com diagnóstico de espondiloartrite (EpA) atendidos no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), sem imunossupressão ou em imunossupressão leve com medicamentos modificadores de curso de doença sintéticas (MMCDsc) ou em suspensão planejada de medicamentos modificadores de curso de doença biológicas (MMCDb), por 5 meias-vidas previamente à vacinação; e 38 controles sem patologia autoimune (CO). A ocorrência de EAs, cinética de anticorpos neutralizantes (AN) pelo Teste de Neutralização por redução de placas (PRNT), taxas de soroconversão, viremia 17DD-YF e biomarcadores séricos foram avaliadas em momentos subsequentes (dia 0 (D0), D3, D4, D5, D6, D7, D14, D28). Houve reavaliação clínica de atividade de doença no D180 pelo escore *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI). **Resultados:** Apenas EAs leves foram relatados no D28, e a frequência de EA locais e sistêmicos foi semelhante entre os grupos EpA e CO (4% vs. 8% e 26% vs. 21%; $p = 0,65$ e $0,8$, respectivamente). O grupo EpA apresentou perfil de soroconversão tardia de acordo com o PRNT quando comparado ao grupo de controles saudáveis (28% vs. 78% no D14 e 73% vs. 96% no D28, $p \leq 0,001$). Os títulos de PRNT no grupo CO foram 440 IC 95% (291-665), maiores do que no grupo EpA 112 (73-170, $p < 0,001$). O pico de viremia foi de 5 dias e o número de cópias foi semelhante nos dois grupos ($8,2 \pm 0,7 \times 10^3$ cópias / ml no grupo CO vs $11,3 \times 10^3$ EpA, $p = 0,56$). Na análise por subgrupos com e sem uso prévio de terapia biológica (Bio-IT e Não-Bio-IT), o uso prévio de terapia biológica levou a menores títulos de AN (Bio-IT média 79, 95% IC (39-150) vs. Não-Bio-IT média 159, 95% IC (94-267), $p < 0,001$). O subgrupo Não-Bio-IT obteve uma resposta semelhante ao grupo controle (81 vs. 96%, $p = 0,112$), enquanto o grupo Bio-IT teve uma taxa de soroconversão menor (64% vs. 96% CO, $p = 0,007$). A maioria (73%) dos pacientes EpA encontrava-se em remissão ou baixa atividade de doença no D0, com BASDAI médio de 2.7 ± 2.1 . Na análise pelo escore BASDAI, pacientes com doença controlada ou ativa (BASDAI < 4 ou BASDAI ≥ 4) apresentaram taxa de soroconversão semelhantes no D28, 75% vs. 69% respectivamente ($p=0,6$) e baixas taxas de soropositividade quando relacionados ao grupo CO (75% BASDAI < 4 vs. 96% CO, $p < 0,05$) e (69% BASDAI ≥ 4 vs. 96% CO, $p < 0,05$), respectivamente. Os títulos de PRNT no grupo CO foram 440 IC 95% (291-665), maiores do que no BASDAI < 4 (118, IC 95% (72-193), $p < 0,01$) e BASDAI ≥ 4 (92, IC de 95% (36-239), $p < 0,01$). Níveis basais mais elevados de biomarcadores séricos foram observados nos subgrupo Bio-IT vs Não-Bio-IT, e no subgrupo BASDAI ≥ 4 vs BASDAI < 4 . Níveis crescentes de vários biomarcadores foram observados no grupo EpA, especialmente nos subgrupos Bio-IT e BASDAI ≥ 4 , com comprometimento / desequilíbrio do eixo IFN- γ /IL-10 no pico de viremia (D5). **Conclusão:** A vacina 17DD-YF é segura e eficaz para pacientes EpA a curto e longo prazo. Pacientes em terapia biológica apresentaram baixos níveis de anticorpos e menor soroconversão, mesmo após suspensão planejada. A atividade de doença pelo escore BASDAI ≥ 4 não reduziu a resposta imune. O estado inflamatório basal, o uso prévio de terapia anti-TNF, a atividade de doença e a disfunção da produção INF- γ / IL-10 no pico da viremia podem afetar a imunogenicidade da vacina 17DD-YF em pacientes com espondiloartrites.

Palavras-chave: Febre Amarela. Vacina 17DD-YF. Vacina antiamarílica. Espondiloartrites. Terapia Biológica. Biomarcadores séricos. Quimiocinas. Citocinas.

ABSTRACT

Background: Yellow Fever (YF) vaccination might cause many adverse events (AE) and suboptimal responses in patients with autoimmune diseases (AID); however, there have been no studies on 17DD-YF primary vaccination performance in spondyloarthritis group. Those patients are younger and have less comorbidities than other AID patients and frequently receive biological therapy, which is known to reduce immune response. In 2017, the Brazil yellow fever epidemic triggered the need to vaccinate most people and made this study an opportunity. **Objective:** This study aimed to assess safety and efficacy of 17DD-YF primary vaccination in spondyloarthritis patients, and to assess whether disease activity or prior biological therapy, even after planned washout, impact overall performance of immune response. **Methods:** Prospective non-interventional study accomplished in 2017 assessing safety and immunogenicity of planned 17DD-YF primary vaccination. Adults with spondyloarthritis (SpA, n=51) were enrolled along 38 healthy controls (HC), referred for planned vaccination by a rheumatologist. All had low level immunosuppression or had their biological therapy suspended for a period of 5 half-lives before vaccination. The occurrence of AE, neutralizing antibody kinetics, seropositivity rates, 17DD-YF viremia and serum biomarkers levels was evaluated at time points (day 0 (D0), D3, D4, D5, D6, D14, and D28). The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score was performed at D0 and D180. **Results:** Only mild AEs were reported at D28, incidence of local and systemic AEs was similar between SpA and HC groups (4% vs. 8% and 26% vs. 21%; $p = 0.65$ and 0.8 , respectively). The SpA group presented late seroconversion profiles according to the plaque reduction neutralization test (PRNT) related to HC (28% vs. 78% in D14 and 73% vs. 96% at D28, $p \leq 0.001$). PRNT titers in the HC group were 440 CI 95% (291-665), higher than in the SpA group, 112 (73-170, $p < 0.001$). The peak of YF viremia was at D5, with a similar number of copies in both groups ($8.2 \pm 0.7 \times 10^3$ copies / ml in the HC group vs 11.3×10^3 EAp, $p = 0.56$). In SpA subgroup (Bio-IT and Non-Bio-IT) analyses, previous biological therapy leads to lower PRNT (Bio-IT 79, 95% CI (39-150) vs. Non-Bio-IT 159, 95% CI (94-267), $p < 0.001$). The Non-Bio-IT group achieved a similar response to the HC group (81 vs. 96%, $p = 0.112$), whereas the Bio-IT group had a lower seroconversion rate (64% vs. 96% HC, $p = 0.007$). The majority (73%) of SpA patients were in remission or low disease activity, in D0 with a mean BASDAI index of 2.7 ± 2.1 . In the analysis using the BASDAI score, patients with controlled or active disease (BASDAI < 4 or BASDAI ≥ 4) presented similar seroconversion profiles according PRNT at D28 (75% vs. 69%, $p = 0.6$), and low seropositivity rates related to HC (75% vs. 96%, $p < 0.05$) and (69% vs. 96%, $p < 0.05$), respectively. PRNT titers in the HC group were 440 95% CI (291-665), higher than in the BASDAI < 4 (118, 95% CI (72-193), $p < 0.01$) and BASDAI ≥ 4 (92, 95% CI (36-239), $p < 0.01$). Higher baseline levels of serum biomarkers were observed in BIO-IT vs Non-Bio-IT as well as in BASDAI ≥ 4 vs BASDAI < 4. Increasing levels of several biomarkers were observed in SpA, especially in BIO-IT and BASDAI ≥ 4 subgroups, with impaired/disturbed in IFN- γ /IL-10 axis around the viremia peak (D5). **Conclusion:** The 17DD-YF vaccine is safe and effective for SpA patients in the short and long-term. Patients on biological therapy have low baseline levels and lower seroconversion, even after planned suspension. Disease activity by BASDAI score ≥ 4 did not reduce the immune response. Baseline inflammatory status, previous anti-TNF use, disease activity, and dysfunction of INF- γ / IL-10 production at peak viremia may affect the immunogenicity of the 17DD-YF vaccine in patients with spondyloarthritis.

Keywords: Yellow Fever. 17DD-YF vaccine. Yellow fever vaccine. Spondyloarthritis. Biological Therapy. Serum Biomarkers, Cytokines, Chemokines.