



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

ARIANE DE JESUS LOPES DE ABREU

SEGURANÇA DA VACINA DE FEBRE AMARELA EM IDOSOS: uma revisão
sistemática e metanálise

RIO DE JANEIRO

2021

ARIANE DE JESUS LOPES DE ABREU

SEGURANÇA DA VACINA DE FEBRE AMARELA EM IDOSOS: uma revisão
sistemática e metanálise

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde (Mestrado Profissional), do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Ueleses Braga

Coorientadora: Prof^a. Dra. Rosângela Caetano

RIO DE JANEIRO

2021

A162s Abreu, Ariane de Jesus Lopes.

Segurança da vacina de febre amarela em idosos: uma revisão sistemática e metanálise / Ariane de Jesus Lopes Abreu. – Rio de Janeiro, 2021.

188 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Vacina contra Febre Amarela. 2. Eventos adversos. 3. Revisão Sistemática. 4. Idoso I. Título.

ARIANE DE JESUS LOPES DE ABREU

SEGURANÇA DA VACINA DE FEBRE AMARELA EM IDOSOS: uma revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde (Mestrado Profissional), do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em:

Banca examinadora:

Prof. Dr. José Ueleres Braga (orientador)
Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof^a. Dr^a. Rosângela Caetano (coorientadora)
Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura (membro interno)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr^a. Márcia Ferreira Teixeira Pinto (membro interno)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho (membro externo)
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

Prof^a. Dr^a. Marisa da Silva Santos (membro interno) - Suplente
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a. Dr^a. Roberta Benitez Freitas Passos (membro externo - suplente)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Para meu pai Morel (*in memoriam*) por ter me ensinado a questionar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo apoio durante toda a trajetória da minha vida profissional, que foi a energia necessária para passar por todas as dificuldades sempre.

Ao meu noivo, João Roberto, por todos os momentos de carinho, compreensão, paciência e pela pronta ajuda sempre. Nosso companheirismo pessoal e profissional foi fundamental para a troca de conhecimento necessária para a realização desse estudo.

Agradeço imensamente ao meu orientador José Ueleres Braga e minha coorientadora Rosângela Caetano por todo o aprendizado e confiança durante minha trajetória no mestrado. Guardarei seus ensinamentos por toda a vida.

Aos professores que aceitaram participar da minha banca, agradeço pelas contribuições que enriquecerão a minha dissertação.

Ao corpo de funcionários e professores e a coordenação do mestrado obrigada pelo carinho e dedicação que contribuíram para fazer do meu tempo no mestrado uma experiência única e por terem engrandecido minha paixão pela área de avaliações em tecnologias em saúde.

À Letícia que foi sempre minha parceira durante todo o tempo do mestrado e na realização dessa dissertação. Muito obrigada, minha dupla querida pelo colo, força, angústias trocadas e vitórias conquistadas.

À Iane, Isandra e Maria Elisa pela caminhada conjunta durante a trajetória do mestrado, por toda a força, risos e choros que se refletiram numa profunda amizade.

Aos meus amigos sempre tão presentes e pacientes pelo tempo que deixei de ter com eles e pelo apoio direto ou indireto que me deram durante a realização desse trabalho. Muito obrigada!

“Pessoas que hesitam constantemente não chegam a lugar nenhum, como se andassem em círculos. Uma decisão uma vez tomada deve ser assumida com firmeza tal como uma hipótese científica que deve ser verificada. Se ela for demonstrada falsa, pelo menos saberemos com certeza que esse caminho não deverá ser novamente trilhado. Ganho sempre haverá, no caso, o reconhecimento do erro.”
(René Descartes)

RESUMO

A vacina contra a febre amarela é considerada eficaz e segura, porém é contraindicada para alguns grupos específicos devido ao risco de desenvolvimento de eventos adversos. Para indivíduos acima de 60 anos, a vacina é indicada mediante uma avaliação de risco-benefício. Estudos reportaram haver um risco aumentado de eventos adversos graves entre a população idosa (≥ 60 anos) após a vacinação contra febre amarela, porém as evidências existentes ainda são limitadas. O objetivo deste trabalho foi avaliar o risco de eventos adversos graves em idosos pós-vacinação contra febre amarela em comparação com a população não idosa. Foi realizada uma revisão sistemática utilizando diferentes bases de dados (Medline, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs, *Database of Abstracts of Review of Effects* e *Toxiline*), assim como fontes de literatura cinzenta e dados de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. Os estudos incluídos não possuíam restrição de idioma e data de publicação. Foram incluídos estudos de ensaios clínicos, coorte, caso-controle e série de casos que tinham como intervenção a vacina contra febre amarela, independente de sua linhagem, e possuíam como desfecho eventos adversos graves (anafilaxia, manifestações neurológicas associada à vacina, doença viscerotrópica associada à vacina e óbito) em indivíduos ≥ 60 anos. O processo das etapas de seleção e extração da revisão foram conduzidos de forma independente por dois revisores e as discordâncias resolvidas em consenso. Os estudos incluídos na revisão foram analisados de forma descritiva, metanalisados e expressos em razão de riscos com intervalo de confiança de 95%, dependendo do grau de heterogeneidade encontrado. Uma análise de subgrupo, baseada nos dados de idade, e de sensibilidade foi realizada para examinar as contribuições individuais dos estudos na representatividade geral da heterogeneidade encontrada. Para exame de viés de publicação, foram realizados os testes de *Egger* e *Begg* e o gráfico de funil. Os dados advindos de fontes de vigilância de eventos adversos foram analisados de forma descritiva. Os programas EndNote® e R versão 4.0.2 foram utilizados para a seleção e análise dos dados. Para análise da qualidade metodológica dos estudos e das evidências foram utilizadas as ferramentas *Risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0), *Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) e o sistema GRADE. No total, dezessete estudos foram incluídos na revisão. Os resultados da metanálise mostram uma prevalência de 14 eventos adversos graves para cada 1.000.000 de vacinados e que o risco de eventos adversos graves após a vacinação contra a febre amarela é 2,51 vezes maior para idosos quando comparados à população não idosa. Dentre os tipos de eventos analisados, o risco para doença viscerotrópica associada à vacina foi até seis vezes maior quando comparado a população abaixo de 60 anos. Essa mesma tendência quanto a risco por faixa etária e tipo de evento adverso grave foi observada na análise dos dados obtidos pelo VAERS e SI-PNI. A evidência encontrada nesta revisão corrobora que a indicação da vacina contra febre amarela em indivíduos com mais de 60 anos de idade deve ser baseada em uma análise cuidadosa da avaliação de risco-benefício individual.

Palavras-chave: Vacina contra Febre Amarela, Eventos Adversos, Revisão Sistemática, Idoso

ABSTRACT

Yellow fever vaccine is considered effective and safe, but it is contraindicated for some specific groups due to the risk of developing adverse events. For individuals over 60 years of age, the vaccine is indicated based on a benefit-risk assessment. Studies show that there is an increased risk of serious adverse events among the elderly population (≥ 60 years) after yellow fever vaccination, but the existing evidence is still limited. The aim of this study was to assess the risk of serious adverse events in elderly people after vaccination against yellow fever compared to the non-elderly population. A systematic review was performed using different databases (Medline, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs, Database of Abstracts of Review of Effects and Toxiline), as well as gray literature sources and post-vaccination adverse event surveillance data. The included studies did not have language and publication date restrictions. Clinical trials, cohort, case-control and case series studies were included if they had yellow fever vaccine as the intervention, regardless of its lineage, and had serious adverse events as an outcome (anaphylaxis, neurological manifestations associated with the vaccine, vaccine-associated viscerotropic disease and death) in individuals ≥ 60 years of age. The process of the review selection and extraction steps were independently conducted by two reviewers and disagreements were solved in consensus. The studies included in the review were descriptively analyzed, meta-analyzed and expressed as a risk ratio with a 95% confidence interval, depending on the degree of heterogeneity found. A subgroup analysis based on age and sensitivity data was performed to examine individual studies' contributions to overall representativeness of the heterogeneity found. To examine publication bias, the Egger and Begg tests and the funnel graph were performed. Data from adverse event surveillance sources were analyzed descriptively. EndNote® and R version 4.0.2 programs were used for data selection and analysis. To analyze the methodological quality of the studies and the evidence, the Risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0), Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) and the GRADE system were used. In total seventeen studies were included in the review. The result of the meta-analysis shows that the prevalence of serious adverse events is 14 per 1,000,000 vaccinated and that the risk of serious adverse events after yellow fever vaccination is 2.51 times higher for the elderly compared to the non-elderly population. Among the types of events analyzed, the risk for vaccine-associated viscerotropic disease was up to six times higher when compared to the population under 60 years of age. This same trend in terms of risk by age group and type of serious adverse event was observed in the analysis of data obtained by VAERS and SI-PNI. The evidence found in this review supports that the indication of yellow fever vaccine in individuals over 60 years of age should be based on a careful analysis of the individual benefit-risk assessment.

Keywords: Yellow Fever Vaccine, Adverse Events, Systematic Review, Aged

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Ciclos de transmissão da febre amarela	19
Figura 2: Série histórica do número de casos humanos confirmados de febre amarela e a letalidade segundo o ano e início de sintomas, Brasil, de 1980 a junho de 2018. Disponível em: http://portalmms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao	21
Figura 3: Distribuição dos casos humanos e/ou epizootias em primatas não-humanos confirmados durante reemergência extra-amazônica da febre amarela, de acordo com o período de monitoramento, julho de 2014 a junho de 2020 – Brasil.....	23
Figura 4: Distribuição das epizootias em primatas não-humanos e dos casos humanos confirmados para febre amarela no Brasil, por município e mês de ocorrência ou por município do local provável de infecção e mês de início dos sintomas, entre julho de 2019 e julho de 2020	24
Figura 5: Histórico simplificado da passagem das vacinas de febre amarela 17D e 17DD. As designações das letras (A-D) representam as linhagens separadas da série 17D de passagem ancestral da Colômbia 88	31
Figura 6: Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática	52
Figura 7: Frequência de estudos por país de condução incluídos na revisão.....	55
Figura 8: Gráfico de floresta da metanálise de prevalência dos eventos adversos graves após uso da vacina contra febre amarela em idosos.	58
Figura 9: Gráfico de floresta da metanálise de prevalência dos eventos adversos graves após uso da vacina contra febre amarela em idosos após a remoção do estudo outlier	58
Figura 10: Gráfico de floresta da metanálise de fator de risco para os eventos adversos graves após uso da vacina contra febre amarela em idosos	59
Figura 11: Gráfico de floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela nos subgrupos de participantes segundo faixa etária ..	60
Figura 12: Gráfico de floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela nos subgrupos de participantes segundo tipo de evento adverso grave	62
Figura 13: Gráfico de floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela nos subgrupos de participantes segundo tipo de desenho de estudo	63
Figura 14: Gráfico de funil da metanálise de prevalência de eventos adversos graves após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos idosos	65
Figura 15: Gráfico de funil da metanálise de fatores de risco de eventos adversos graves após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos idosos.....	66
Figura 16: Frequência de eventos adversos pós vacinação contra febre amarela em pessoas acima de 60 anos no Brasil notificados ao SI-PNI, entre 2014 e 2019	67

Figura 17: Distribuição temporal das notificações de eventos adversos graves relacionados à vacina contra febre amarela de acordo com a faixa etária dos idosos, Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações, 2014-2019	70
Figura 18: Classificação final dos eventos adversos graves notificados ao Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações conforme a faixa etária dos idosos.....	70
Figura 19: Resultados da avaliação de risco de viés segundo domínio e estudo incluído na revisão sistemática para a ferramenta ROBINS-I.....	71
Figura 20: Proporção de risco de viés para cada domínio avaliado pela ferramenta ROBINS-I no conjunto de estudos incluídos na revisão sistemática	72
Figura 21: Resultados da avaliação de risco de viés segundo domínio e estudo incluído na revisão sistemática para a ferramenta RoB 2.0.....	72
Quadro 1: Categorização da causa relacionada a eventos adversos pós-vacinação	26
Quadro 2: Frequência de ocorrência de eventos adversos reportados	26
Quadro 3: Classificação dos EAPV segundo causalidade.....	27
Quadro 4: Calendário Nacional de Imunização do Idoso, 2021	36
Quadro 5: Calendário de vacinação do idoso de acordo com a recomendação da Sociedade Brasileira de Imunizações	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Casos humanos suspeitos de febre amarela notificados à Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (SVS/MS), por unidade da federação do local provável de infecção e classificação, Brasil, julho de 2020 a maio de 2020	22
Tabela 2: Características dos estudos e dos participantes incluídos na revisão	53
Tabela 3: Características das intervenções avaliadas nos estudos incluídos na revisão	56
Tabela 4: Total de eventos adversos graves reportados nos estudos não incluídos na metanálise.....	57
Tabela 5: Resultado da meta-regressão para as características de idade, desenho de estudo e tipo de evento adverso grave.....	64
Tabela 6: Características dos eventos adversos relacionados à vacina contra febre amarela em idosos reportados no VAERS entre 2008 e 2019	66
Tabela 7: Características dos eventos adversos graves notificados ao Sistema de informações do Programa Nacional de Imunizações para a vacina contra febre amarela em pessoas acima de 60 anos (N = 153).....	68
Tabela 8: Síntese da avaliação da qualidade das evidências por tipo de evento adverso grave, segundo sistema de classificação GRADE	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEFI	Adverse Events Following Immunization
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
EAG	Eventos Adversos Graves
EAPV	Eventos Adversos Pós-Vacinação
FA	Febre Amarela
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunisation
MeSH	Medical Subject Headings
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de saúde
PNH	Primatas não-humanos
PIMM	Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ROB	Cochrane Risk of Bias tool
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-randomised Studies - of Interventions tool
RR	Razões de Risco/ Risk Ratio
RS	Revisão Sistemática da Literatura
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
SI-PNI	Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações
SIEAPV	Sistema de Informação dos Eventos Adversos Pós-Vacinação
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
UMC	Uppsala Monitoring Centre
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
VigiMed	Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos
VFA	Vacina Contra Febre Amarela
WHO	World Health Organization
YF	Yellow Fever
YFV	Yellow Fever Vaccine

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. CONTEXTUALIZAÇÃO TEMÁTICA	18
2.1. FEBRE AMARELA.....	18
2.2. EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO	25
2.3. VACINA CONTRA FEBRE AMARELA	30
2.4. VACINAÇÃO NO IDOSO	35
3. JUSTIFICATIVA.....	38
4. OBJETIVOS	40
4.1. GERAL.....	40
4.2. ESPECÍFICOS	40
5. MÉTODOS	41
5.1. TIPO DE ESTUDO.....	41
5.2. PERGUNTA DA PESQUISA.....	41
5.3. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	42
5.3.1. Fontes utilizadas	42
5.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	44
5.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	46
5.6. EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	47
5.7. ANÁLISE DOS DADOS.....	49
5.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	50
6. RESULTADOS.....	51
6.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	52
6.2. CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO.....	55
6.3. SÍNTESE QUANTITATIVA DOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA EM IDOSOS	57
6.3.1. Metanálise de prevalência	57
6.3.2. Metanálise de fator de risco.....	59
6.3.3. Viés de publicação.....	65
6.4. ANÁLISE DOS DADOS ENCONTRADOS NO VAERS E SI-PNI	66
6.5. ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	71

6.6. ANÁLISE DA QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS	73
7. DISCUSSÃO	78
8. CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS	85
APÊNDICES.....	96
APÊNDICE A – PROTOCOLO DE REGISTRO DA REVISÃO NO PROSPERO (CRD42020160430).....	96
APÊNDICE B – ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA CADA FONTE DE DADOS (REALIZADAS EM AGOSTO DE 2019 E ATUALIZADAS EM SETEMBRO DE 2020):.....	106
APÊNDICE C – FORMULÁRIO PARA SELEÇÃO BASEADA EM TÍTULOS E RESUMOS	119
APÊNDICE D – FORMULÁRIO PARA SELEÇÃO BASEADA EM LEITURA DE TEXTO COMPLETO.....	120
APÊNDICE E – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO POR IDIOMA.....	123
APÊNDICE F – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DOS ESTUDOS	125
APÊNDICE G – SCRIPT DAS ANÁLISES REALIZADAS NO R	143
APÊNDICE H - PRISMA CHECKLIST	149
APÊNDICE I: ARTIGO COM OS RESULTADOS DA DISSERTAÇÃO	152
APÊNDICE J: GRÁFICO DE FLORESTA DA METANÁLISE DE FATOR DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS APÓS O USO DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA NOS SUBGRUPOS DE PARTICIPANTES SEGUNDO PRESENÇA DE COMORBIDADE	181
APÊNDICE L: GRÁFICO DE FLORESTA DA METANÁLISE DE FATOR DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS APÓS O USO DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA NOS SUBGRUPOS DE PARTICIPANTES SEGUNDO COADMINISTRAÇÃO REPORTADA	182
APÊNDICE M: GRÁFICO DE FLORESTA DA METANÁLISE DE FATOR DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS APÓS O USO DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA NOS SUBGRUPOS DE PARTICIPANTES SEGUNDO INFORMAÇÃO DA LINHAGEM DA VACINA	183
ANEXOS	184
ANEXO A – PRODUTORES ATUAIS DA VFA:.....	184
ANEXO B – DOMÍNIOS DE ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS PRESENTES NA FERRAMENTA ROB 2.0:	185
ANEXO C– DOMÍNIOS DE ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS PRESENTES NA FERRAMENTA ROBINS-I (PÓS-INTERVENÇÃO):	186
ANEXO D – INTERPRETAÇÃO DA ANÁLISE DE CADA DOMÍNIO E JULGAMENTO DO RISCO GERAL DE VIÉS DE ACORDO COM O ROBINS-I:.....	187
ANEXO E – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE:.....	188

1. INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é considerada uma importante questão de saúde pública mundial. A FA é uma febre hemorrágica viral transmitida por mosquitos, com alta taxa de letalidade, endêmica nas áreas tropicais de países africanos e da América Latina¹⁻³.

A imunização é a melhor forma de prevenção contra a FA. A vacina contra a febre amarela (VFA) é considerada eficaz e segura¹⁻³. Porém, as vacinas comercializadas atualmente são do tipo atenuada, que contêm agentes virais vivos, mas enfraquecidos, e possuem o risco de produzir Eventos Adversos Pós Vacinação (EAPV) na população geral e este pode ser maior em algumas populações específicas^{2,4}.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) aconselha a vacinação para todos os indivíduos com seis meses ou mais que vivem em países ou áreas de risco, exceto mulheres grávidas e mães que amamentam, que ainda assim podem ser vacinadas durante as epidemias ou se viajarem inevitavelmente para áreas de alto risco. Da mesma forma, a OMS adverte que indivíduos com 60 anos ou mais correm risco de EAPV, e o risco e os benefícios precisam ser considerados^{2,4}.

A preocupação com a segurança da VFA se torna mais relevante em um cenário de aumento das áreas de transmissão da doença, como evidenciado em importantes surtos que ocorreram em países da África e no Brasil desde 2015. Dessa forma, uma parcela maior de pessoas estaria suscetível a infecção pela FA^{2,5-7}.

Com o processo de transição demográfica e o envelhecimento da população mundial, avaliar a segurança de vacinas nos idosos é uma questão fundamental para políticas de prevenção dessa população contra doenças infecciosas, uma vez que este grupo etário é suscetível e de importância em relação à FA⁸⁻¹⁰.

Como as recomendações para a vacinação dessa população são baseadas na avaliação de risco-benefício, estudos voltados para segurança e avaliação da frequência de Eventos Adversos Graves (EAG) são importantes para a tomada de decisão dos profissionais e gestores em saúde¹¹.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre a segurança da VFA em idosos.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO TEMÁTICA

2.1. FEBRE AMARELA

A FA é uma doença infecciosa febril aguda que pode causar hemorragia. Os sintomas iniciais da FA incluem o início súbito de febre, calafrios, dor de cabeça intensa, dores nas costas, dores no corpo em geral, náuseas e vômitos, fadiga e fraqueza. A doença pode evoluir para quadros graves como cefaleia e mialgia ocorrem em maior intensidade, acompanhadas de náuseas e vômitos frequentes, icterícia e pelo menos oligúria ou manifestações hemorrágicas, como epistaxe, hematêmese, metrorragia, insuficiência hepática e renal. A maioria das pessoas melhora após estes sintomas iniciais, no entanto, cerca de 15% apresentam um breve período de horas a um dia sem sintomas e, então, desenvolvem uma forma mais grave da doença²⁻⁴.

O vírus da FA é transmitido pelos mosquitos pertencentes às espécies *Aedes aegypt* e *Haemogogus sabethes*. Há três tipos de ciclos de transmissão^{2,3} (Figura 1):

- FA silvestre (ou da selva): ocorre em geral nas florestas tropicais, onde os macacos, que são o principal reservatório da FA, entram em contato com mosquitos selvagens que passam o vírus para outros macacos. Ocasionalmente, seres humanos que trabalham ou viajam por essas áreas são picados por mosquitos infectados e contraem a FA.

Essa forma é endêmica nas regiões tropicais da África e das Américas. Em geral, apresenta-se sob a forma de surtos com intervalos irregulares, sem ciclicidade definida. Na população humana, o aparecimento de casos é geralmente precedido de epizootias em primatas não-humanos (PNH).

- FA intermédia: neste tipo de transmissão, os mosquitos semi domésticos, que proliferam tanto na selva como junto das casas de pequenos centros populacionais periféricos a áreas urbanas, infectam tanto os macacos como as pessoas. O maior contato entre as pessoas e os mosquitos infectados gera uma maior transmissão e muitas aldeias ou pequenas cidades separadas em uma determinada zona podem desenvolver surtos simultaneamente. Este é o tipo mais comum de transmissão de surtos na África.

- FA urbana: as grandes epidemias ocorrem quando pessoas infectadas introduzem o vírus em zonas densamente povoadas, com elevada densidade de mosquitos, e onde a maioria das pessoas tem pouca ou nenhuma imunidade. Nestas condições, os mosquitos infectados transmitem o vírus de pessoa para pessoa. No Brasil, a FA urbana foi eliminada em 1942.

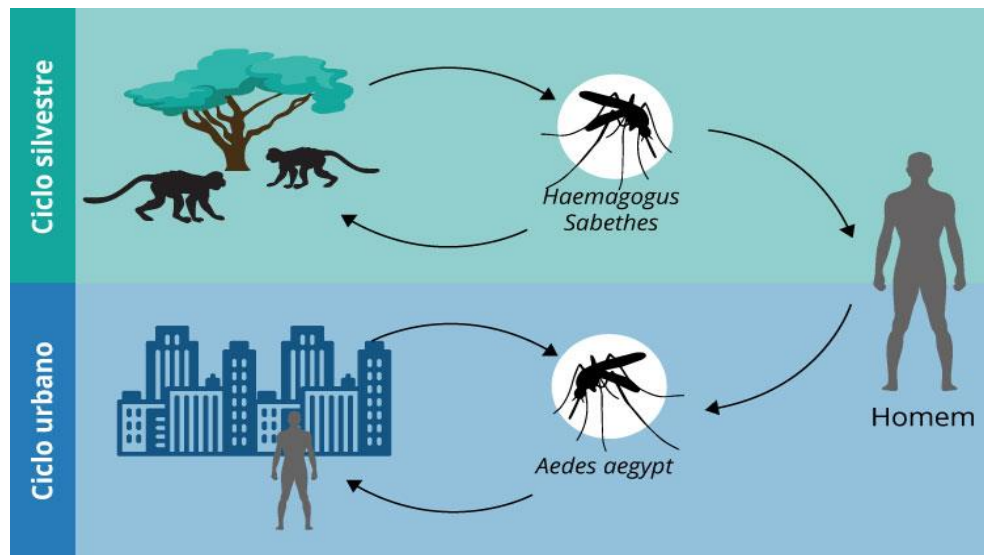


Figura 1: Ciclos de transmissão da febre amarela

Fonte: Ministério da Saúde (2020). Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>. Acesso em 30/08/2020.

O tratamento para FA é apenas sintomático. Não existe, até o momento, um medicamento antiviral específico para a FA, mas há guias de cuidados específicos para tratar a desidratação, as insuficiências hepática e renal, e a febre, que melhoram os resultados clínicos. As infecções bacterianas associadas podem ser tratadas com antibióticos. A vacinação é o meio mais recomendado para evitar a FA⁴.

Atualmente, vários países da África e das Américas Central e do Sul são endêmicos ou possuem zonas de FA endêmica. Nos últimos anos, ocorreram epidemias importantes de FA urbana, como a que acometeu Angola e República Democrática do Congo em 2015 e 2016, onde 3.464 casos foram notificados, sendo 868 confirmados laboratorialmente, 2.596 suspeitos, incluindo 353 óbitos⁵. De 2017 até agosto de 2020, foram relatados outros surtos na Nigéria, Suriname, Guiana Francesa, República Democrática do Congo, Venezuela, Mali, Etiópia, Togo, Gabão, Libéria, Uganda e Brasil¹².

Durante esse período, campanhas de vacinação de emergência foram implementadas como forma de controle do risco contínuo de transmissão silvestre e

de novos surtos em populações não vacinadas. Em 2019, a *Global Alliance for Vaccines and Immunisation* (GAVI) apoiou o Sudão na introdução da VFA como imunização de rotina em seu calendário nacional. O Quênia ampliou as áreas de vacinação de VFA no país. No entanto, Etiópia, Sudão do Sul e Uganda, considerados países de alto risco para a doença, ainda não introduziram a VFA como rotina em seus calendários nacionais¹³.

Nas Américas, o número de casos suspeitos e confirmados se manteve expressivo. Estima-se que 103 milhões de pessoas vulneráveis vivam em países classificados como de alto risco para transmissão de FA, além do Brasil¹³.

No Brasil, nas duas últimas décadas, foram registradas transmissões de FA além dos limites da área considerada endêmica^{4,5,13}.

A vigilância e ações de controle da FA fazem parte do Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Em maio de 2014, o RSI foi alterado, estendendo a validade do certificado internacional de vacinação contra a FA de 10 anos para toda a vida do vacinado, devido a novas evidências científicas sobre a memória imunológica conferida pela vacina contra a febre amarela cepa 17D. No entanto, são necessários melhores estudos, sobretudo na população pediátrica. Para efeito do Certificado Internacional de Vacinação, desde 2017, o Brasil segue o recomendado pelo RSI, considerando a VFA como de imunidade permanente, sem necessidade de revacinação¹⁴. No entanto, em 2019 foi publicada uma nota técnica pelo ministério da saúde restabelecendo a indicação de dose de reforço para crianças a partir de 5 anos de idade, que receberam uma dose da vacina até os 4 anos 11 meses e 29 dias¹⁵.

No Brasil, a FA é uma doença de notificação compulsória imediata, ou seja, todo evento suspeito, tanto morte de PNH, quanto casos humanos com sintomatologia compatível, deve ser prontamente comunicado em até 24 horas após a suspeita inicial¹⁶. É definido como caso suspeito humano da doença um indivíduo com quadro febril agudo de até sete dias, de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente ou precedente de área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootias em PNH ou isolamento de vírus vetores nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado. Em situações de surto, essa definição pode ser modificada para se tornar

mais sensível, de forma a detectar o maior número de casos possíveis, devido ao amplo espectro clínico da doença¹⁷.

Essa notificação faz parte do plano de contingência da doença no país e auxilia no seu mapeamento temporal e sazonal¹⁷. A observação de um padrão sazonal de ocorrência de casos humanos a partir da análise da série histórica do Brasil funciona como suporte à adoção da estratégia de vigilância baseada na sazonalidade. Assim, o período anual de monitoramento da FA inicia em julho e encerra em julho do ano seguinte, de modo que os processos de transmissão que irrompem durante os períodos sazonais (dezembro a maio) possam ser analisados à luz das especificidades de cada evento. Os dados relativos às notificações de casos e letalidade da doença no país no período de 1980 a junho de 2018 encontram-se dispostos na figura 2. No último período sazonal da FA, de julho/2019 a julho/2020, 881 casos de FA em humanos foram notificados (31,22% menos que no período anterior), sendo 18 casos confirmados e 3 óbitos, conforme a tabela 1¹⁸. Já no último período sazonal da FA, de julho de 2020 a janeiro de 2021, ocorreram 125 notificação de casos, sendo 107 descartados e 18 permanecem em investigação¹⁹.

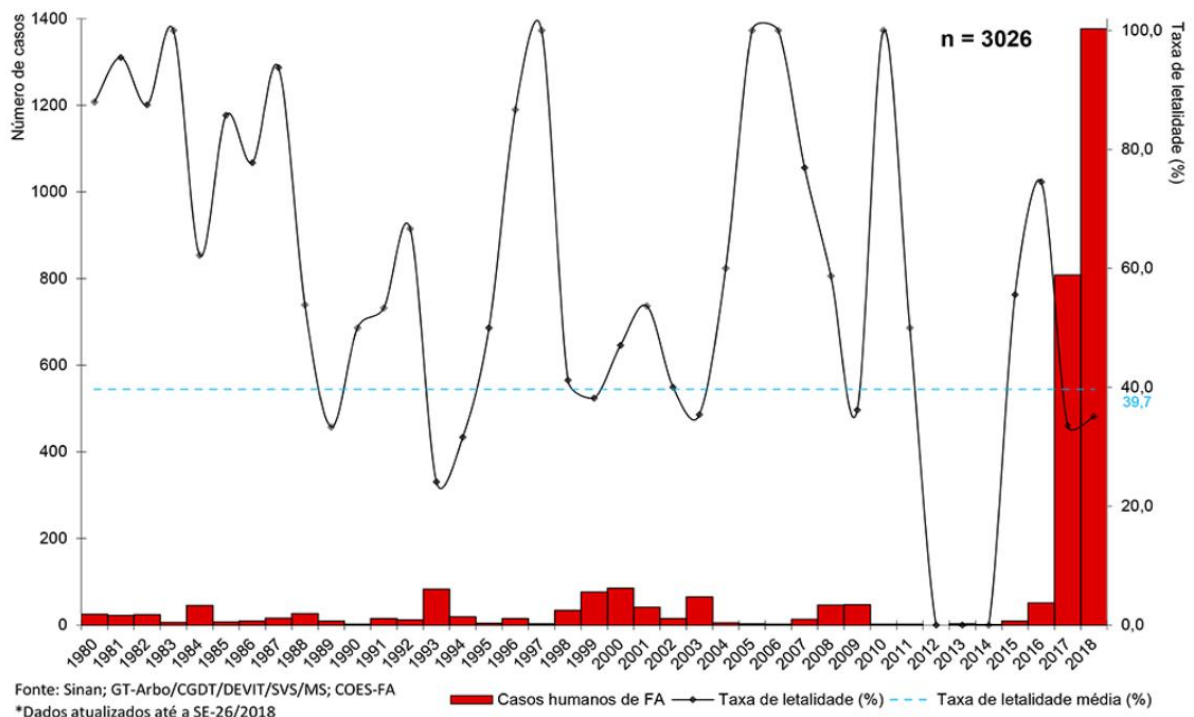


Figura 2: Série histórica do número de casos humanos confirmados de febre amarela e a letalidade segundo o ano e início de sintomas, Brasil, de 1980 a junho de 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>.
 Fonte: Ministério da Saúde. Acesso em: 30/05/2021

Tabela 1: Casos humanos suspeitos de febre amarela notificados à Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (SVS/MS), por unidade da federação do local provável de infecção e classificação, Brasil, julho de 2020 a maio de 2020

Região	UF	Casos				
		Notificados	Descartados	Indeterminadas	Em investigação	Confirmadas
Norte	Acre	0	0	0	0	0
	Amapá	0	0	0	0	0
	Amazonas	0	0	0	0	0
	Pará	20	0	17	3	0
	Rondônia	4	0	3	1	0
	Roraima	6	1	5	0	0
	Tocantins	34	8	13	13	0
Nordeste	Alagoas	0	0	0	0	0
	Bahia	33	0	30	3	0
	Ceará	1	0	1	0	0
	Maranhão	0	0	0	0	0
	Paraíba	3	0	2	1	0
	Pernambuco	69	1	40	28	0
	Piauí	0	0	0	0	0
	Rio Grande do Norte Sergipe	23 1	0 0	20 1	3 0	0 0
Centro-Oeste	Distrito Federal	75	69	6	0	0
	Goiás	85	5	60	20	0
	Mato Grosso	7	2	5	0	0
	Mato Grosso do Sul	0	0	0	0	0
Sudeste	Espírito Santo	9	0	8	1	0
	Minas Gerais	323	20	268	35	0
	Rio de Janeiro	198	113	53	32	0
	São Paulo	498	240	175	79	4
Sul	Paraná	886	117	399	72	298
	Santa Catarina	959	165	522	184	88
	Rio Grande do Sul	87	2	25	60	0
Total		3321	743	1653	535	390

Fonte: Ministério da Saúde. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/09/boletim_epidemiologico_svs_46.pdf. Acesso em: 28/12/2020.

Desde 2014, novos registros de epizootias e casos humanos isolados nos estados de Goiás, Minas Gerais e São Paulo reportaram o avanço da área de circulação do vírus, com dispersão nos sentidos sul e leste do país, aproximando-se de grandes regiões metropolitanas densamente povoadas, com populações não vacinadas e com alta concentração de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*^{5,7}.

De tempos em tempos, a febre amarela silvestre reemerge no Brasil, produzindo surtos de magnitude e extensão variáveis. Após a expansão da área de circulação viral ocorrida entre 2007 e 2009, quando o vírus atingiu as regiões Sudeste e Sul do país e causou mais de 100 casos da doença, com letalidade de 51%, a reemergência do vírus avançando no território causa preocupação⁴. No período 2016-2020, foi registrado um dos eventos mais expressivos da história da FA no Brasil. A dispersão do vírus alcançou a costa leste brasileira, na região do bioma Mata Atlântica, que abriga uma ampla diversidade de PNH e de potenciais vetores silvestres e onde o vírus não era registrado há décadas^{4,5,13}, conforme apresentado pela figura 3.

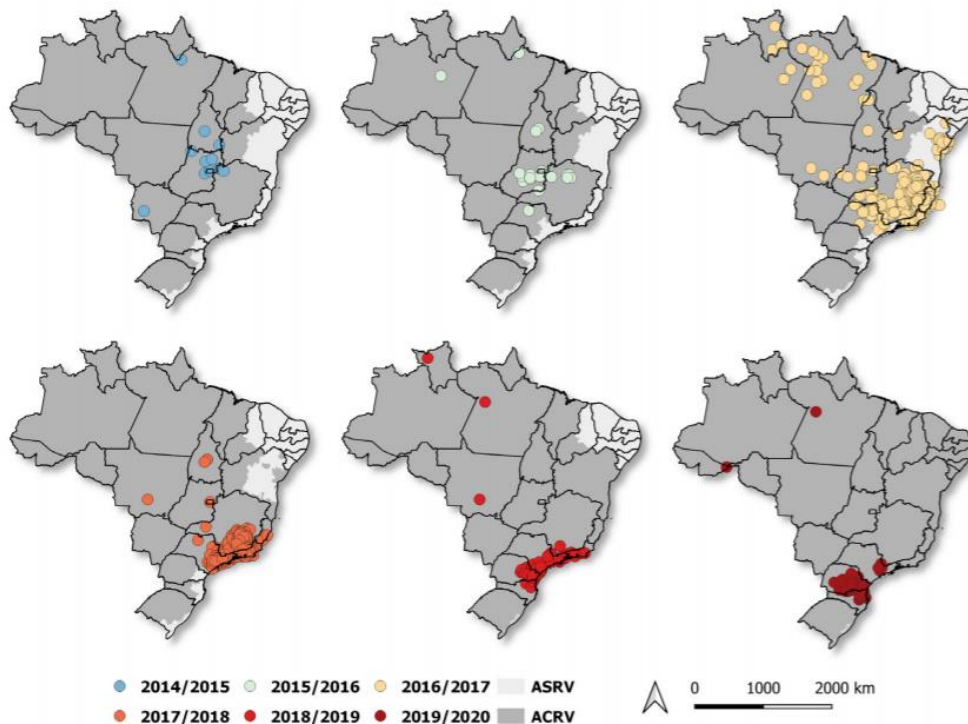


Figura 3: Distribuição dos casos humanos e/ou epizootias em primatas não-humanos confirmados durante reemergência extra-amazônica da febre amarela, de acordo com o período de monitoramento, julho de 2014 a junho de 2020 – Brasil

Fonte: Ministério da Saúde (2021). <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-amarela> Acesso em: 28/02/2021.

Durante o monitoramento da FA de 2019/2020, as primeiras detecções da circulação do vírus na região extra-amazônica ocorreram entre julho e outubro de 2019, nos Estados de São Paulo e Paraná (Figura 4). A partir de novembro do mesmo ano, a frequência de confirmações aumentou, com dispersão do vírus nos sentidos sul e oeste do Paraná. No Estado de Santa Catarina, as primeiras detecções em PNH ocorreram a partir de dezembro de 2019, e os primeiros casos humanos, a partir de janeiro de 2020¹⁸.

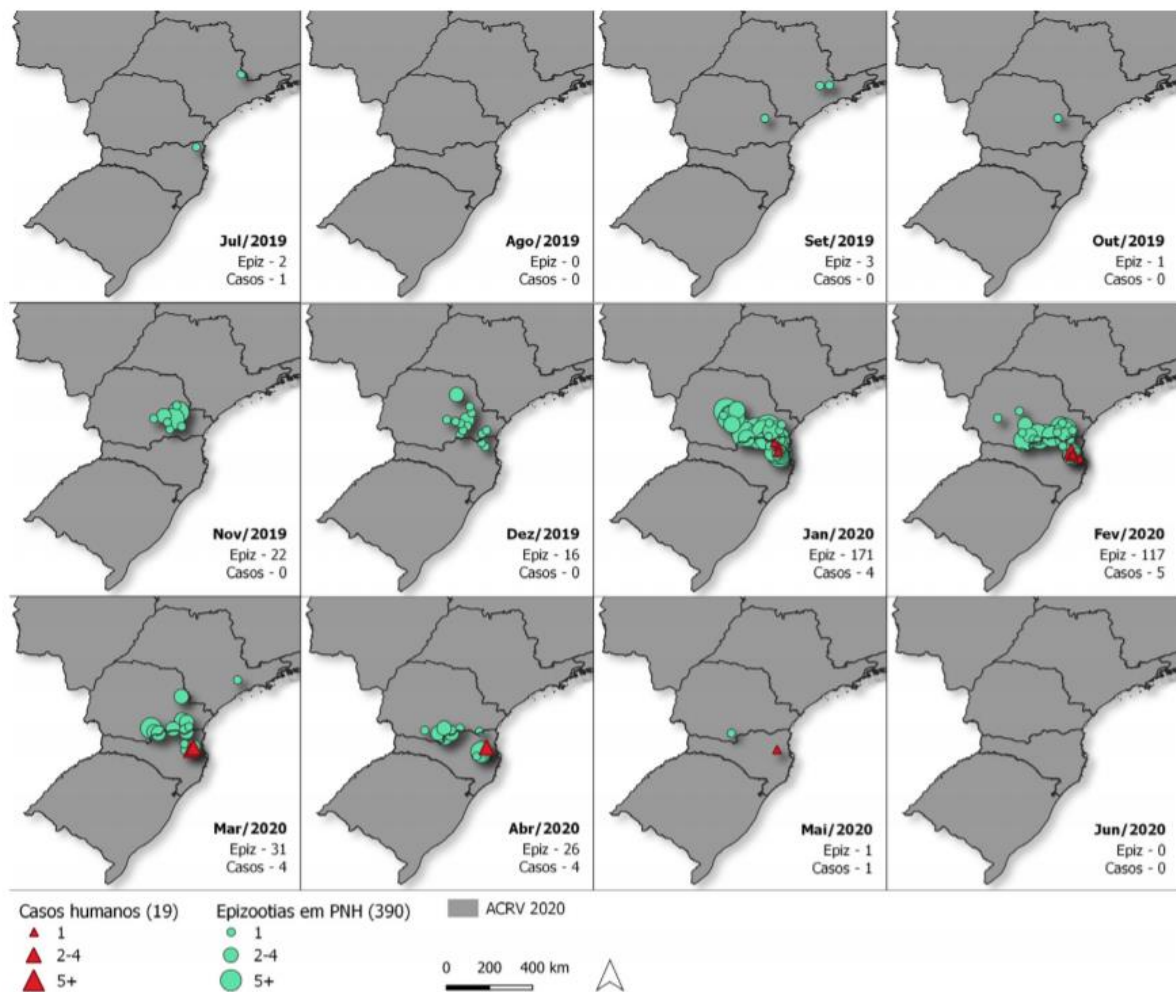


Figura 4: Distribuição das epizootias em primatas não-humanos e dos casos humanos confirmados para febre amarela no Brasil, por município e mês de ocorrência ou por município do local provável de infecção e mês de início dos sintomas, entre julho de 2019 e julho de 2020

Fonte: Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-amarela>. Acesso em: 28/12/2020.

Desde então, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) iniciou uma série de ações de controle e monitoramento da doença, incluindo a ampliação da área de recomendação da vacina para todo o território nacional. Outros países, por recomendação da OMS, passaram também a tomar

medidas preventivas, como a exigência do certificado internacional de vacina e profilaxia contra a FA^{18,20}.

2.2. EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

As vacinas foram desenvolvidas para ser uma das mais custo-efetivas medidas de saúde pública, prevenindo doenças e salvando vidas. Desde a última metade do século XX, doenças que antes eram muito comuns, como a varíola e a poliomielite, passaram a ser controladas ou até erradicadas e eliminadas, devido principalmente à imunização generalizada^{11,21}.

A expectativa em relação à segurança das vacinas é elevada, por serem utilizadas em pessoas saudáveis. Porém, à semelhança dos demais produtos farmacêuticos, as vacinas não são inteiramente livres de riscos, o que torna sua segurança um dos pressupostos para a elevada adesão aos programas de imunização²². No entanto, os riscos de complicações graves causadas pelas vacinas são muito menores que os das doenças contra as quais elas protegem^{11,21}.

Considera-se evento adverso pós-vacinação (EAPV) como sendo qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal^{11,23}.

Os EAPV podem ser esperados ou inesperados, tendo em vista a natureza e características do imunobiológico, bem como o conhecimento já disponível pela experiência acumulada. Entre os eventos esperados, podem ocorrer eventos relativamente triviais, como febre, dor e edema local, ou eventos mais graves, como convulsões febris, episódio hipotônico-hiporresponsivo, anafilaxia etc. Eventos inesperados são aqueles não identificados anteriormente²⁴. Segundo o Ministério da Saúde (MS), os EAPV podem ser categorizados segundo causa de acordo com o quadro 1²⁵.

Quadro 1: Categorização da causa relacionada a eventos adversos pós-vacinação

Causas relacionadas a eventos adversos pós-vacinação	Definição
Fatores relacionados à vacina	inclui o tipo (baseada em agente vivo ou não-vivo), a cepa, o meio de cultura dos microrganismos, o processo de inativação ou atenuação, adjuvantes, estabilizadores ou substâncias conservadoras, o lote da vacina
Fatores relacionados aos vacinados	idade, sexo, número de doses e datas das doses anteriores da vacina, eventos adversos às doses prévias, doenças concomitantes, doenças alérgicas, autoimunidade, deficiência imunológica
Fatores relacionados à administração	agulha e seringa, local de inoculação, via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular).

Fonte: Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação (2014), p. 19.

Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pos_vacinacao.pdf. Acesso em: 30/05/2021.

As vacinas raramente causam EAG e os eventos mais frequentes, geralmente são leves e autolimitados. Segundo a OMS, a classificação de frequência de ocorrência dos eventos é padronizada de acordo com a taxa e frequência de ocorrência em: muito comum, frequente, incomum, raro e muito raro, tal como descrito no quadro 2^{23,24}.

Quadro 2: Frequência de ocorrência de eventos adversos reportados

Frequência da categoria	Frequência em taxa	Frequência em %
Muito comum	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Comum (frequente)	$\geq 1/100$ e $1 < 10$	$\geq 1\%$ e $< 10\%$
Incomum (não frequente)	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ e $< 1\%$
Raro	$\geq 1/10.000$ e $1/1.000$	$\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$
Muito raro	$< 1/10.000$	$< 0,01\%$

Fonte: Global manual on surveillance of adverse events following immunization (2014), p. 15.

Disponível em:

https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1. Acesso em: 30/05/2021.

Os EAPV também podem ser classificados quanto à gravidade e intensidade. Um evento adverso é caracterizado como grave quando requer hospitalização por, pelo menos, 24 horas ou prolonga hospitalização existente, causa uma disfunção importante ou incapacidade persistente, ocasiona anomalia congênita, causa risco de morte ou óbito. Já o evento adverso não grave engloba todos os demais^{11,24}.

Em relação à intensidade, o EAPV pode ser leve, moderado ou intenso, sendo esta classificação mais utilizada em eventos comuns. Outra maneira importante de classificar os EAPV é determinando a existência de relação causal ou não^{11,24}. Uma vez que a relação causal seja determinada, esta pode ser classificada em consistente, indeterminada, inconsistente ou coincidente, conforme descrito no quadro 3.

Quadro 3: Classificação dos EAPV segundo causalidade

Informação	Consistente	Indeterminada	Inconsistente/Coincidente
Informação adequada disponível	A1. Reações inerentes ao produto, conforme literatura	B1. Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para se estabelecer relação causal	C1. Condições preexistentes ou emergentes
	A2. Reações inerentes à qualidade do produto	B2. Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	C2. Condições causadas por outros fatores e não por vacinas
	A3. Erros de Imunização	-	-
	A4. Reações de ansiedade relacionadas à imunização	-	-
Informação adequada indisponível	D. Inclassificável Especificar informações adicionais necessárias para a classificação		

Fonte: Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação (2014), p. 34. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pos-vacinacao.pdf. Acesso em: 30/05/2021.

A farmacovigilância compreende as atividades referentes à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos eventos adversos, ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos ou vacinas, e é um componente essencial dos sistemas de saúde, contribuindo na avaliação e no monitoramento da segurança do uso de vacinas na prática clínica^{26,27}. Para as vacinas, as ações de farmacovigilância possuem como objetivo principal coletar informações sobre os EAPV, avaliar se esses eventos foram causados pela vacina administrada e divulgar as informações resultantes da avaliação²⁵.

A farmacovigilância pós-comercialização compreende várias etapas, que se iniciam com a identificação de um sinal. O sinal pode ser identificado em grandes bases de dados de notificação espontânea de eventos adversos, como o sistema VigiMed. A vigilância de rotina estabelecida no Brasil identifica os sinais pela desproporcionalidade entre o número observado e o número esperado de notificações

de um determinado evento adverso que ocorreu após a administração de uma vacina específica²⁶⁻²⁸.

Após a identificação de um sinal, caso seja verificada a necessidade de uma avaliação mais profunda da relação entre o evento e a vacina, ocorre a investigação desse sinal. Na investigação, os dados disponíveis da vacina e do processo de vacinação são analisados, incluindo todas as informações de registro, autorização de funcionamento do detentor do registro, inspeções, análises de qualidade do produto, processo de fabricação, armazenamento e transporte da vacina. Além disso, todas as evidências científicas disponíveis relacionadas ao sinal identificado são revisadas para verificar se ele foi causado pela vacina²⁶⁻²⁸.

Tomando como base os resultados da avaliação, é realizada a tomada de decisão sobre as medidas sanitárias apropriadas, como a alteração da bula, emissão de alertas ou a retirada da vacina do mercado. Por fim, é realizada a comunicação do risco sanitário e das medidas a serem tomadas^{26,27}.

No Brasil, as ações de farmacovigilância de vacinas são realizadas através do sistema nacional vigente para notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas (VigiMed), adotado no final de 2018 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), como resultado de uma parceria com o *Uppsala Monitoring Centre* (UMC). O UMC é responsável pelos aspectos técnicos e operacionais do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM) da OMS e auxilia o desenvolvimento de sistemas de farmacovigilância nos países-membros do programa, além de facilitar a colaboração entre os mesmos^{26,28}.

Paralelamente, o MS desenvolveu e implantou de forma centralizada o primeiro Sistema de Informação de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV) em 2000, que facilitou a coleta e análise das notificações para o Programa Nacional de Imunizações (PNI). Devido ao avanço da tecnologia e ampliação do PNI, este sistema tornou-se obsoleto e, no ano de 2014, iniciou-se o desenvolvimento de um novo Sistema de Vigilância de Eventos Adversos (SIEAPV/SIPNI), totalmente on-line. O novo SIEAPV foi implantado em 2015, paulatinamente, de forma descentralizada²⁹.

Atualmente, grande parte dos estabelecimentos de saúde são capazes de notificar casos de EAPV por meio do SIEAPV. Um dos objetivos principais desse Sistema é garantir que as notificações dos casos de EAPV ocorram em tempo real,

enviadas a um único banco de dados, permitindo assim o conhecimento imediato e a tomada de decisão rápida e pertinente quanto à segurança dos imunobiológicos disponíveis ²⁹.

A principal diferença entre as ações de farmacovigilância executadas pelo PNI e pela Anvisa é a fonte da notificação. O PNI recebe as notificações dos profissionais de saúde das salas de vacina do sistema público de saúde, enquanto a Anvisa recebe notificações dos fabricantes, serviços privados de vacinação e de qualquer cidadão, seja ele profissional de saúde ou não. Os sistemas para notificação e formulários, entretanto, são diferentes para a população em geral, profissionais de saúde e fabricantes, permitindo uma ampla captação de eventos adversos²⁶⁻²⁹.

Entretanto, como entende-se que o ideal é a existência de um sistema único para cadastro de notificações provenientes (tanto da rede pública, quanto da rede privada), para facilitar a gestão e resposta as essas notificações, desde 2019, a Gerência de Farmacovigilância da Anvisa, em parceria com o MS, vem conduzindo projeto que visa migrar o recebimento das notificações de EAPV do SIEAPV para o VigiMed^{26,28,29}.

Como forma de avaliar a qualidade dos sistemas de notificação de eventos adversos, a OMS propôs a utilização de um indicador — a taxa de notificações de EAPV por 100 mil nascidos vivos — para identificar países com sistema de vigilância de EAPV bem estabelecido³⁰. Até 2016, o Brasil relatava mais de 10 EAPV/100 mil nascidos vivos, mas em um relatório de 2017 a frequência de notificações foi menor, mostrando um cenário preocupante de piora do sistema nacional de vigilância de EAPV²⁸.

Outro ponto utilizado para o monitoramento da qualidade de sistemas nacionais de vigilância de EAPV é o número de doenças imunopreveníveis abrangidas pelo calendário básico de imunizações. Além da variação no número de vacinas, a oferta de vacinas mais reatogênicas, como a do Bacilo de Calmette e Guérin (BCG) e a vacina combinada de difteria, tétano e coqueluche de células inteiras, pode afetar a frequência de notificações de EAPV recebidas^{27,30}.

Os sistemas de vigilância de EAPV no Brasil são do tipo passivo. A vigilância passiva de EAPV tem sido o tipo mais frequente de vigilância pós-mercado realizada em relação aos EAPV. O principal objetivo desse tipo de vigilância é detectar

previamente eventos desconhecidos ou quaisquer alterações no perfil de notificação de EAPV conhecidos. Devido ao seu alcance nacional, os sistemas passivos são frequentemente os únicos meios disponíveis para monitorar EAPV extremamente raros²⁶⁻³⁰.

No entanto, os sistemas passivos têm limitações, como a subnotificação de casos, relatos de associações temporais e diagnósticos não confirmados, dados com viés (ex.: eventos adversos mais graves são mais provavelmente relatados que eventos menos graves) e a dificuldade em calcular taxas de incidência pela falta de denominador^{27,29,30}.

2.3. VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

Em 1927, o vírus da FA foi isolado de um paciente africano (cepa *Asibi*) e, após passagens sequenciais e atenuação da virulência, originou a cepa 17D e as duas subcepas (17D-204 e 17DD) utilizadas para a produção das atuais VFA^{31,32}. Essas subcepas apresentam pequenas diferenças em suas cadeias de nucleotídeos e são também consideradas seguras e imunogênicas³¹. Há pesquisas em desenvolvimento para uma possível VFA inativada, mas estas ainda estão em andamento³³.

As VFA atenuadas estão disponíveis desde 1937³². Atualmente, duas subcepas são usadas na produção de vacinas: 17DD, no Brasil, e 17D-204, no resto do mundo, conforme apresentado na figura 5. A diferença entre elas está no processo de produção da vacina, em que a linhagem 17DD tem 81 passagens a mais no tecido de embrião de galinha³⁴.

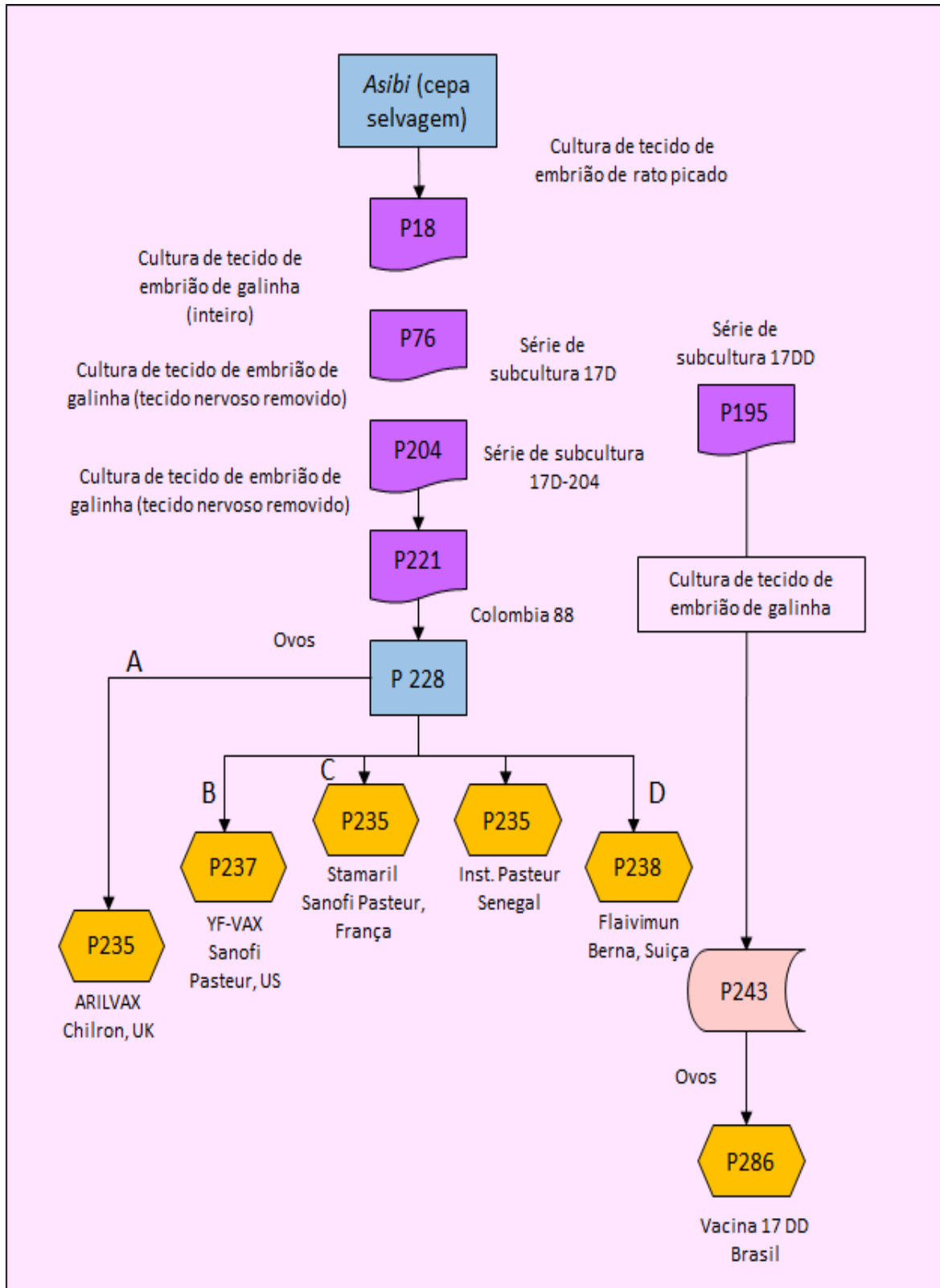


Figura 5: Histórico simplificado da passagem das vacinas de febre amarela 17D e 17DD. As designações das letras (A-D) representam as linhagens separadas da série 17D de passagem ancestral da Colômbia 88

Fonte: Adaptado de Monath (2005), p. 555. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1586/14760584.4.4.553?needAccess=true>. Acesso em: 25/08/2019.

A OMS recomenda a imunização contra a FA para crianças maiores de 6 meses de idade em zonas endêmicas². A recomendação vale para aqueles que residem ou que irão viajar para regiões endêmicas de febre amarela, com apenas uma dose conferindo proteção para toda a vida¹.

As vacinas atuais são de vírus vivos atenuados, produzidos pelo sistema de lote semente sob normas internacionais padronizadas de fabricação definidas desde 1945^{31,34}, que limita o número de passagens do vírus, diminuindo assim o risco de mutações³⁴. Uma lista dos produtores atuais da VFA pode ser encontrada no Anexo A.

As vacinas recomendadas atualmente pela OMS são consideradas seguras e imunogênicas^{31,35}. De modo geral, a VFA produz soroconversão maior que 95% em adultos e imunidade duradoura, aparentemente superior a 10 anos³².

A VFA é produzida no Brasil desde 1937, primeiramente pelo Instituto Oswaldo Cruz e, posteriormente, pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Atualmente, a vacina produzida pelo Instituto é da cepa 17DD, sendo constituída por vírus vivos atenuados derivados de uma amostra africana do vírus amarelo selvagem. A vacina é recomendada a partir de 6 meses até 59 anos de idade e apresenta imunogenicidade acima de 95%⁴.

A vacina apresenta-se sob a forma liofilizada em frasco-ampola de 50, 10 e 5 doses, acompanhada de diluente. Cada frasco-ampola deve trazer o número do lote e a validade⁴. Para a aplicação, a vacina deve ser primeiramente reconstituída e depois aplicada por via subcutânea, de preferência na região deltóide, na face externa da parte superior do braço, podendo também ser administrada, no quadrante superior externo da região do glúteo. Uma seringa e uma agulha descartáveis estéreis devem ser usadas para cada aplicação³⁶.

A vacina deve ser administrada com maior precaução em^{4,11}:

- A. Pessoas acima de 60 anos deverão ser vacinadas somente se residirem ou forem se deslocar para áreas com transmissão ativa da febre amarela e se não tiverem alguma contraindicação para receber a vacina;
- B. Gestantes (em qualquer período gestacional) e mulheres amamentando só deverão ser vacinadas se residirem em local próximo onde ocorreu a confirmação

de circulação do vírus (epizootias, casos humanos e vetores na área afetada) e se não tiverem alguma contraindicação para receber a vacina;

- C. Mulheres amamentando devem suspender o aleitamento materno por 10 dias após a vacinação e procurar um serviço de saúde para orientação e acompanhamento, a fim de manter a produção do leite materno e garantir o retorno à lactação;
- D. Pessoa vivendo com HIV/AIDS desde que não apresentem imunodeficiência grave (Contagem de LT-CD4+ < 200 células/mm³). Poderá ser utilizado o último exame de LT-CD4 (independente da data), desde que a carga viral atual (menos de seis meses) se mantenha indetectável.

A vacina é contraindicada em^{4,11}:

- A. Pessoas com imunossupressão secundária à doença ou terapias;
- B. Pessoas em tratamento imunossupressor (quimioterapia, radioterapia, corticoides em doses elevadas);
- C. Pacientes em uso de medicações anti-metabólicas ou medicamentos modificadores do curso da doença (infiximabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquinumabe, tocilizumabe, ritoximabe);
- D. Transplantados e pacientes com doença oncológica em quimioterapia;
- E. Pessoas que apresentaram reação de hipersensibilidade grave ou doença neurológica após dose prévia da vacina;
- F. Pessoas com reação alérgica grave ao ovo;
- G. Pacientes com história pregressa de doença do timo (miastenia gravis, timoma).

As VFA têm sido largamente utilizadas desde o final da década de 1930, com raros casos de EAG^{37,38}. Segundo o SIEAPV, 172 notificações de EAPV relacionados à VFA, com gravidade variando de reações no local da aplicação à falência múltipla de órgãos com morte, foram reportados entre 2001 e 2003. Considerando as 22,8 milhões de doses da vacina aplicadas naquele triênio, a frequência foi de 7,6 eventos por milhão de doses²⁵.

Os EAPV relacionados à VFA são^{11,24,25}:

- A. Manifestações locais: A vacina contra a febre amarela é administrada pela via subcutânea e a manifestação mais frequentemente referida é dor no local de

aplicação (aproximadamente 4% em adultos, e um pouco menos em crianças pequenas), de curta duração (primeiro e segundo dias depois da aplicação), autolimitada e de intensidade leve ou moderada;

B. Manifestações sistêmicas:

- Manifestações gerais: Febre, cefaleia e mialgia têm sido os eventos mais frequentemente relatados após a vacinação contra a febre amarela, mas constituem também sintomas de diversas doenças frequentes na população.
- Reações de hipersensibilidade: Foram relatados raros casos de erupção cutânea, urticária, broncoespasmo e reações anafiláticas, inclusive com choque, surgindo após a aplicação da vacina contra a febre amarela. Embora ocorrendo geralmente em pessoas com história de alergia a proteínas do ovo, outros componentes também podem deflagrar reações de hipersensibilidade³⁹.
- Manifestações neurológicas: O mais grave dos eventos adversos neurotrópicos associados à vacina contra febre amarela é a encefalite, caracterizada por febre e manifestações neurológicas variadas (meningismo, convulsão, paresia) associadas a alterações liquóricas e iniciadas 7 a 21 dias após a vacinação⁴⁰. Há também relatos de outras manifestações neurológicas, como síndrome de Guillain-Barré, ataxia, paralisia de Bell e mononeurite, sem evidências de associação causal.
- Doença Viscerotrópica Aguda: O quadro clínico se assemelha à febre amarela selvagem com início, na primeira semana após a vacinação, de febre, astenia, icterícia, oligúria, instabilidade cardiovascular, hemorragia e necrose hepática (na autópsia)⁴¹. Já foram relatados 19 casos (11 óbitos) em vários países, sendo 7 (5 óbitos) no Brasil. Todos os casos ocorreram após a primeira dose da vacina.

Os EAPV relacionados à FVA também podem ser classificados segundo o grau de gravidade. Os eventos leves ocorrem quando não há necessidade de exames complementares e tratamento médico. Os eventos moderados necessitam de avaliação médica e exames complementares e/ou tratamento médico, não se incluindo na categoria grave. Os EAG relacionados à vacina podem ser considerados quando ocorrem:

- Hospitalização por pelo menos 24 horas;

- Disfunção ou incapacidade significativa e/ou persistente (sequela);
- Evento que resulte em anomalia congênita;
- Risco de morte (necessidade de intervenção imediata para evitar o óbito);
- Óbito.

Compreende-se então os EAG relacionados à VFA como as manifestações sistêmicas relacionadas a reações de hipersensibilidade, manifestações neurológicas e doença viscerotrópica aguda, e óbitos^{24,38–40,42}.

2.4. VACINAÇÃO NO IDOSO

Na atualidade, pela primeira vez na história, a expectativa das pessoas poderá passar dos 60 anos de idade em muitos países. Até 2025, segundo a OMS, o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos⁴³.

A OMS define pessoa idosa como aquela de 60 anos de idade ou mais, para os países em desenvolvimento. O número de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos vai mais que dobrar no mundo até 2050. Por isso, a Organização Pan-Americana da Saúde acredita ser importante que os idosos de hoje e os do futuro possam envelhecer de maneira saudável e ativa⁴⁴.

Um dos grandes obstáculos ao bem-estar do idoso é a doença infecciosa. De uma forma geral, estão mais suscetíveis a desenvolver infecções devido ao fenômeno da imunossenescência⁸.

A imunossenescência pode ser definida como o envelhecimento imunológico que está associado ao progressivo declínio da função imunológica e consequente aumento da suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes e câncer, além de redução da resposta vacinal⁴⁵. Esse declínio é relacionado às alterações que podem ocorrer em qualquer etapa do desenvolvimento da resposta imune. Trata-se de um processo complexo, multifatorial, que envolve várias reorganizações e mudanças no desenvolvimento regulatório, além de mudanças nas funções efetoras do sistema imunológico, caracterizado por ser mais do que simplesmente um declínio unidirecional de todas as funções^{45,46}.

Dessa forma, a vacinação em pessoas idosas desempenha um papel importante como estratégia de redução do impacto de doenças infecciosas nesta população. Os esquemas vacinais específicos para o idoso é um assunto que tem ganho cada vez mais relevância na agenda da saúde pública^{47,48}.

O PNI brasileiro foi criado em 1973. Ele é um dos maiores programas de vacinação do mundo, ofertando 45 diferentes imunobiológicos para toda a população. Há vacinas destinadas a todas as faixas-etárias e campanhas anuais para atualização da caderneta de vacinação⁴⁹. Hoje, além das campanhas anuais contra a influenza, quatro vacinas do Programa são recomendadas rotineiramente para o idoso de acordo com o quadro 4:

Quadro 4: Calendário Nacional de Imunização do Idoso, 2021

Imunobiológicos	Recomendação
Hepatite B	Esquema de 3 doses, de acordo com a situação vacinal
Febre amarela	Esquema de dose única, verificar situação vacinal, após avaliação médica (risco-benefício)
Dupla adulto (difteria e tétano)	Esquema de dose de reforço a cada 10 anos
Pneumocócica 23 valente (previne pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo Pneumococo)	Esquema de reforço a depender da situação vacinal

Fonte: Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>. Acesso em: 10/06/2021.

Outras vacinas também são recomendadas para esta população pelas sociedades médicas de geriatria e de imunizações. Elas estão disponíveis em clínicas privadas e podem ser administradas em rotina ou em situações especiais, de acordo com o disposto no quadro 5:

Quadro 5: Calendário de vacinação do idoso de acordo com a recomendação da Sociedade Brasileira de Imunizações

Imunobiológico	Indicação	Esquema
Pneumocócicas 13 valente	Rotina	Iniciar com uma dose da VPC13 seguida de uma dose de VPP23 dois meses depois, e uma segunda dose de VPP23 cinco anos depois
Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa - Difteria, tétano e coqueluche)	Rotina	Uma dose de vacina dTpa é recomendada, mesmo nos indivíduos que receberam a vacina dupla bacteriana do tipo adulto (dT).
Hepatite A	Situações de exposição ou surtos	Duas doses, no esquema 0-6 meses.
Meningocócica conjugada ACWY	Surtos	Considerar seu uso avaliando a situação epidemiológica
Herpes Zoster	Rotina	Recomendada em dose única.

Fonte: Sociedade Brasileira de Imunizações. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acesso em: 10/06/2021.

Observa-se que o tema imunização em idosos está em constante discussão e atualização, ocorrendo ampliação da indicação de vacinas já utilizadas em situações mais restritas e surgimento de novas indicações vacinais para esta faixa etária.

3. JUSTIFICATIVA

A VFA é considerada o meio mais importante para evitar a doença. Ela é um imunobiológico considerado seguro e eficaz, sendo necessária apenas uma dose para garantir proteção contra a doença. Porém, algumas situações podem apresentar maior risco de EAPV, sendo preciso uma avaliação individualizada do risco-benefício para recomendação da vacina, como é o caso da de pessoas com mais de 60 anos, devido ao processo natural de imunossenescência^{11,24,50,51}. Outra questão importante é que idosos com comorbidades apresentam maior susceptibilidade a doenças infecciosas. Uma vez infectados, existe o risco de sofrerem uma exacerbação de sintomas clínicos, podendo causar outras complicações⁸.

Nas últimas décadas, processos de emergência/reemergência do vírus da febre amarela têm produzido importante impacto sobre as populações humanas e animais, representado por extensos surtos em humanos e epizootias em PNH^{4,5,13}.

De acordo com a OMS, até 2020 o número de pessoas com mais de 60 anos vai superar o de crianças menores de 5 anos pela primeira vez na história⁴³. No Brasil, segundo informações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população idosa deverá ser equivalente a 25,5% da população brasileira até 2060⁵².

Com aumento da expectativa de vida da população mundial e o processo de transição demográfica, resultando no envelhecimento da população, faz-se necessário discutir sobre medidas de prevenção e promoção da saúde dos idosos⁵³. No atual cenário, isso inclui formas de prevenção contra a FA, como a vacinação.

O boletim epidemiológico do MS nº 26/2018, referente ao monitoramento de 01/07/2017 a 30/06/2018, indica que foram confirmados 1.266 casos de FA em humanos, no qual 234 (18,5%) ocorreram em pessoas com idade acima de 60 anos⁶. Nesse período, foi registrado um dos maiores eventos de disseminação da doença no país, alcançando a costa leste brasileira, na região do bioma Mata Atlântica, que abriga uma ampla diversidade de PNH, de potenciais vetores silvestres e onde o vírus não era registrado há décadas⁶.

O último período sazonal da FA no Brasil, de julho de 2018 a julho de 2019, apesar de apresentar uma queda no número de casos notificados da doença em

relação aos anos de 2017 a 2018, afetou principalmente a região sul do país, concentrando-se em áreas rurais e diferentes faixas etárias (entre oito a 87 anos)⁵⁴.

A VFA é recomendada para pessoas acima de 60 anos mediante avaliação de risco-benefício porque, devido ao fenômeno da imunossenescência, o risco de ocorrência de EAPV é maior do que nos adultos jovens^{55,56}.

O evento adverso mais grave na pessoa idosa é a doença viscerotrópica, que corresponde a disseminação do vírus vacinal para diversos órgãos, com choque, derrame pleural e abdominal e falência múltipla dos órgãos⁵⁶⁻⁵⁸.

Existem revisões sistemáticas que abordam a análise dos EAPV da VFA em idosos, porém, estas incluíram apenas em artigos publicados até 2012, antes dos últimos importantes surtos de FA no mundo e do aumento das áreas de recomendação da vacina^{57,59,60}. Estas revisões concluem que existe um risco maior entre os idosos, com um aumento significativo nos viajantes idosos para EAPV relacionados com a VFA em comparação com outras faixas etárias. Elas são unânimes em afirmar que as evidências existentes sobre esse tema são limitadas e que mais pesquisas sobre o assunto são necessárias.

Dessa forma, conhecer os principais EAPV da VFA que ocorrem na população idosa e sua frequência é essencial para fundamentar a decisão de médicos, pacientes e gestores de saúde em relação ao risco-benefício para recomendação dessa vacina no novo cenário epidemiológico que tem se desenhado no Brasil nos últimos anos.

4. OBJETIVOS

4.1. GERAL

Avaliar a magnitude e o risco de EAG em idosos pós VFA em comparação à população não idosa.

4.2. ESPECÍFICOS

- Identificar os principais EAG da VFA em idosos relatados na literatura;
- Descrever a frequência e medidas de associação dos EAG após a vacinação de idosos com a VFA por tipo de evento e faixa etária.

5. MÉTODOS

5.1. TIPO DE ESTUDO

O estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura, visando identificar, sintetizar e avaliar as evidências sobre EAPV após a vacinação com VFA em idosos.

A revisão foi conduzida de acordo com orientações metodológicas para a elaboração de RS do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁶¹ e do artigo *Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide*⁶². Para seu posterior relato, foram empregadas as recomendações presentes no *Harms Checklist* da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁶³.

Foi elaborado um protocolo para esta revisão, apresentado no Apêndice A, registrado na plataforma PROSPERO (CRD42020160430) antes do final da fase de seleção dos estudos. Para a elaboração do protocolo, foi utilizada a ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P)⁶⁴. O PROSPERO é uma plataforma internacional para registro prospectivo de revisões sistemáticas que avaliam questões em saúde e assistência social, bem-estar, saúde pública, educação, crime, justiça e desenvolvimento internacional, onde haja ao menos um resultado relacionado à saúde⁶⁵. Com o registro, buscou-se a transparência do processo de condução da revisão e dados que permitam sua reprodutibilidade.

5.2. PERGUNTA DA PESQUISA

A pergunta que norteou esta revisão sistemática é “qual o risco de EAG em adultos com idade superior a 60 anos pós a VFA e em comparação com a população com idade inferior a 60 anos?”

Essa pergunta de pesquisa foi incorporada na estrutura do acrônimo PICOS, conforme abaixo:

P (participantes) - idosos (homens e mulheres) com idade \geq 60 anos, independente do antecedente vacinal.

I (intervenção) - VFA das linhagens e subcepas 17D, 17DD e 17D-204.

C (comparadores) – homens e mulheres com idade <60 anos, independente do antecedente vacinal.

O (desfechos) - EAG após a VFA (anafilaxia, manifestações neurológicas associada à VFA, Doença viscerotrófica associada à VFA e óbito).

S (tipo de estudos) - Desenhos do tipo intervencional, como ensaios clínicos e observacionais, como coorte prospectivas e retrospectivas, caso-controle, série de casos e registros em bases de vigilância de EAPV.

5.3. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

5.3.1. Fontes utilizadas

A revisão sistemática foi conduzida nas seguintes bases de dados consideradas relevantes:

A. Base de dados eletrônicas

- MEDLINE (via PubMed) – (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
- EMBASE – (<https://www.embase.com>);
- Web of Science – (através do acesso pelo Periódicos CAPES);
- SCOPUS – (<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic>);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) – (<https://www.bireme.com>);
- *Database of Abstracts of Review of Effects* (via Centre for Reviews and Dissemination – CRD) – (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>);
- Toxiline - (<http://wayback.archive-it.org/org-350/20190705185917/https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>)

B. Literatura cinzenta

- *OpenGrey* – (www.opengrey.eu/);
- *Grey Literature Report* – (www.nyam.org/library/online-resources/grey-literature-report/)

C. Outras fontes de informação adicionais:

- *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* – (<https://www.cdc.gov/mmwr/index.html>).
- *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* – (<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html>)
- *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* – (<https://www.tga.gov.au/publication/australian-adverse-drug-reactions-bulletin>)
- *European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports (Eudra Vigilance)* – (<http://www.adrreports.eu/en/index.html>)
- *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* – (<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>)
- Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) – via Sistema eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão (<https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.aspx>)
- *Institutional Repository for Information Sharing* da Organização Mundial em Saúde (IRIS) – (<https://apps.who.int/iris/browse?authority=Yellow+Fever+Vaccine&type=mesh>)
- Anais do 11º Congresso Paulista de Infectologia – (<https://www.meetingeventos.com.br/site/inicio.asp?action=CTL&congresso=INFE XI>)

Por fim, foi ainda consultada a base de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* (clinicaltrials.gov/), com vistas a identificar publicações existentes dos protocolos identificados. Optou-se por não utilizar repositórios de pré-print para a realização da busca por não conterem informações revisadas por pares.

As estratégias de busca foram criadas a partir de uma combinação de termos que abrangem itens do acrônimo PICOS, estruturada de maneira que permitisse identificar amplamente a literatura existente ^{61,62}. Para a construção da estratégia, foram utilizados descritores de indexação, como os termos MeSH (*Medical Subject Headings*) do MEDLINE, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME e os descritores Emtree do Embase, além de termos livres identificados na literatura relacionados aos itens do acrônimo PICOS.

Dessa forma, as estratégias de busca foram compostas por termos que contemplaram a intervenção (VFA nas linhagens 17D, 17DD e 17D-204), a população (idosos com idade 60 anos ou mais) e os desfechos (eventos adversos graves após a vacinação contra febre amarela). De forma a deixar a estratégia de busca mais sensível, não foram incluídos os demais critérios da estrutura PICOS na estratégia de busca, como os tipos de estudos e o comparador. A estratégia de busca para todas as bases bibliográficas citadas encontra-se disposta no Apêndice B.

5.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a realização das buscas conforme estratégia definida para cada uma das bases de dados, os resultados foram exportados utilizando o *software* EndNote®, sendo armazenados separadamente em pastas identificadas de acordo com a base de dados de origem. Estes resultados foram compilados juntos em uma pasta/biblioteca única no EndNote®, para facilitar a exclusão dos estudos duplicados e a realização da análise dos resultados selecionados.

Dois revisores (A.A. e L.W.) realizaram a seleção inicial, de forma independente, a partir da análise de títulos e resumos. Os resultados da análise foram registrados em um formulário eletrônico criado no Epidata 3.1, presente no Apêndice C. Nesta etapa de seleção, estudos que ocasionaram dúvidas quanto a inclusão ou exclusão foram avaliados em consenso pelos dois revisores e, se ainda necessário, foram avaliados por um terceiro revisor de forma independente. Os estudos que não apresentaram resumo disponível, mas que o título apresentava conteúdo que comprovava sua não adequação para seleção, foram excluídos nesta etapa; caso contrário, seguiram para leitura completa do texto, da mesma forma que aqueles que

preliminarmente pareciam atender aos critérios de inclusão/exclusão previamente definidos.

A segunda etapa da seleção foi efetuada por meio da leitura completa das publicações selecionadas, também por dois revisores e de forma independente (A.A. e J.C.), obtendo uma lista final de estudos incluídos na revisão. Registro dessa etapa de seleção foi igualmente realizado em formulário específico criado no Epidata 3.1 e presente no Apêndice D. Em caso de discordâncias, ambos revisores avaliaram o estudo buscando obter consenso e, não sendo este possível, um terceiro avaliador independente foi consultado. Os estudos selecionados foram categorizados e representados quantitativamente no fluxograma de seleção dos estudos, conforme as bases metodológicas escolhidas para orientação da revisão^{62,66}.

Nesta revisão, os estudos foram selecionados conforme os critérios definidos a seguir.

Participantes:

Foram incluídos estudos nos quais a intervenção/ exposição de interesse apresentou dados para a faixa etária de sujeitos com 60 anos ou mais.

Intervenção:

Foram incluídos estudos que possuíam como foco da avaliação as VFA referentes às linhagens e subcepas 17D, 17DD e 17D-204. Estudos que avaliavam coadministração e que não apresentavam braço único de utilização da VFA com outras vacinas foram excluídos.

Desfechos:

Foram incluídos apenas estudos que atendiam pelo menos um dos desfechos de EAG na população especificada (anafilaxia, manifestações neurológicas associada à VFA, Doença viscerotrópica associada à VFA e óbito).

Tipo de estudos:

Foram considerados elegíveis para inclusão estudos intervencionais como ensaios clínicos, estudos observacionais tipo coorte prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle e série de casos. Adicionalmente, foram consultadas as bases de vigilância de EAPV mencionadas.

Estudos que não apresentavam texto completo disponível foram excluídos. Foram também excluídos estudos com múltiplas publicações (sendo considerada apenas a publicação com dado mais atual), artigos que apenas descreviam o assunto sem especificar ou apresentar dados sobre a população de interesse.

Idiomas:

Foram incluídos estudos em espanhol, francês, inglês e português, desde que apresentassem os critérios mencionados anteriormente para a população, intervenção, desfechos e tipos de estudo.

5.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos, utilizou-se a metodologia recomendada no capítulo 8.5 do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* que discorre sobre o uso da ferramentas de avaliação do risco de viés da Colaboração Cochrane e também a ferramenta ACROBAT-NRSI (“*A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies*”)^{67,68}. Realizou-se a avaliação para cada estudo incluído na revisão. Foi conduzida uma avaliação sobre o impacto do risco de viés nos resultados encontrados. As ferramentas de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão e a interpretação de seus domínios estão apresentadas nos Anexos B, C e D.

Utilizou-se da metodologia GRADE para avaliação da qualidade das evidências da revisão⁶⁹. Quando os dados para o mesmo resultado de dois ou mais estudos puderem ser agrupados, a qualidade da evidência para esse resultado foi avaliada para os estudos que fornecem esses dados. A classificação de qualidade tem quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa. Os domínios de avaliação da metodologia GRADE estão apresentados no Anexo E, e a análise foi realizada através da ferramenta GRADEpro.

Com vistas a identificar potencial viés de publicação, estudos excluídos devido a idiomas diferentes dos mencionados foram registrados e apresentados ao final no Apêndice E, na forma de uma lista, com detalhes da identificação dos estudos e resumo, se disponível.

5.6. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Tomando como base os textos completos dos estudos incluídos, os dados foram coletados por dois revisores de maneira independente para um formulário eletrônico de extração, com a avaliação das discordâncias seguindo o já disposto anteriormente.

O formulário de extração, presente no Apêndice F, foi elaborado considerando as seguintes características:

A. Informações gerais:

- Título;
- Autores;
- Revista;
- Ano de publicação.

B. Características do estudo:

- País/ local de origem do estudo;
- Período de condução do estudo;
- Desenho do estudo;
- Tempo de seguimento dos participantes.

C. Características dos participantes:

- Total de participantes incluídos no estudo;
- Idade;
- Sexo;
- Comorbidades, se disponível.

D. Características da intervenção:

- Tipo de linhagem VFA administrada;
- Número de doses;
- Dose primária ou de reforço;
- Vacinação ocorreu rotina ou campanha;
- Coadministração.

E. Detalhes dos desfechos:

- Tipos de EAG e sintomas reportados;
- Medidas de associação dos estudos analíticos;
- Frequência dos eventos reportados;
- Potenciais fatores de risco descritos.

F. Itens para análise da qualidade dos estudos:

- Seleção dos participantes;
- Aferição da intervenção;
- Não recebimento da intervenção atribuída;
- Perdas;
- Aferição dos desfechos;
- Relato seletivo dos desfechos;
- Outros tipos de viés.

Foi realizado um piloto, de maneira a testar a adequação e realizar eventuais correções no formulário. Os resultados do piloto realizado não resultaram em alteração do protocolo da revisão.

Para lidar com potenciais lacunas dos dados, os autores dos estudos foram contatados em até três tentativas por e-mail para obtenção dos dados não reportados ou pouco claros.

5.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados extraídos dos estudos que compuserem a revisão foram sintetizados qualitativamente e agrupados, a depender da homogeneidade de planejamento do estudo, método e desfechos.

Foi realizada uma avaliação da heterogeneidade dos resultados através do teste I^2 (onde 0% indica não heterogeneidade entre os estudos; até 25% indica baixa heterogeneidade; de 50-75% indica heterogeneidade moderada; e >75% indica alta heterogeneidade entre os estudos)⁷⁰, por meio da proporção de variação entre os estudos. Foi utilizado também o teste qui-quadrado (convencionado um nível de significância mais conservador de valor de $p < 0,05$), partindo do pressuposto que os achados dos estudos primários são iguais (hipótese nula) e verificando se os dados encontrados refutam esta hipótese. Caso a heterogeneidade fosse considerada substancial, foi conduzida uma análise sintetizando os achados dos estudos utilizando o modelo de efeito randômico^{70,71}.

Foi realizada metanálise para avaliar as frequências relativas de EAG em pessoas >60 anos quando comparadas àquelas com menos de 60 anos, utilizando a prevalência e Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%). Além disso, foi realizada uma metanálise de fatores de risco para os estudos incluídos que apresentaram medidas de associação, onde os grupos com desfecho de EAG foram comparados com o grupo controle por meio da razão de risco e do IC 95%.

Análises de sensibilidade foram realizadas para examinar potenciais explicações da heterogeneidade encontrada entre resultados dos estudos por fatores

relacionados às características clínicas e metodológicas dos estudos como análise após remoção de outliers, análises de subgrupos e meta-regressão.

Para exame de viés de publicação, foram realizados o teste de *Egger* e teste de *Begg*, assim como a análise do gráfico de funil.

Para os dados obtidos através das bases VAERS e SI-PNI, foi realizada uma análise descritiva de acordo com a faixa etária, sexo, região, ano do evento, imunobiológico por laboratório fabricante e tipo de EAG para os dados disponíveis até dezembro de 2019. Os tipos de EAG foram tipificados de acordo com a categoria de decisão/ diagnóstico de cada base de dados. Quando os eventos eram identificados como graves, mas o campo de diagnóstico não estava preenchido, o evento era classificado como inconclusivo.

Os dados foram apresentados em formato de tabelas, mapas temáticos e gráficos, sendo descritos usando distribuição de frequência absoluta e relativa.

Foram utilizados o programa R versão 4.0.2 para análise estatística dos dados, com os pacotes meta e metafor, e QGIS 2.18 para elaboração do mapa temático. O script utilizado na análise se encontra no Apêndice G. Por fim, para a interpretação dos resultados, foi realizada uma discussão sobre as implicações dos resultados na prática clínica e das limitações dos estudos incluídos.

Para a elaboração do texto da dissertação contendo os resultados da revisão efetuada e para o artigo a ser desenvolvido, obedeceu-se os parâmetros dispostos no *guideline* PRISMA⁶³, conforme disposto no Apêndice H.

5.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Como o estudo corresponde a uma revisão sistemática, que compila dados secundários oriundos de estudos primários publicados, não foi submetido à avaliação de um Comitê de Ética em Pesquisa, em concordância ao disposto na Resolução nº 466/2012 e Resolução n. 510/2016^{72,73}.

O estudo não foi patrocinado ou teve qualquer fonte de financiamento. Os revisores que participaram das diferentes etapas do estudo não possuem conflitos de interesse.

6. RESULTADOS

Após a aplicação da estratégia de busca formulada para cada base, foram identificadas 1.131 publicações. Não foram encontrados artigos na base de dados *DARE*, *Open Grey*, *Grey literature report*, *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* e *FAERS*.

Após a remoção das publicações duplicadas, a primeira etapa de seleção dos artigos por meio da leitura dos títulos e resumos identificou 44 trabalhos para a leitura do texto completo. Nesta primeira etapa, foram excluídas 14 publicações por idioma (6 em russo, 3 em árabe e 5 em chinês).

Foram identificados 17 estudos para análise, sendo que 11 apresentavam informações de cálculo necessárias para realização da metanálise^{73-88,39}. O fluxograma das etapas da revisão realizada encontra-se apresentado na figura 7 a seguir.

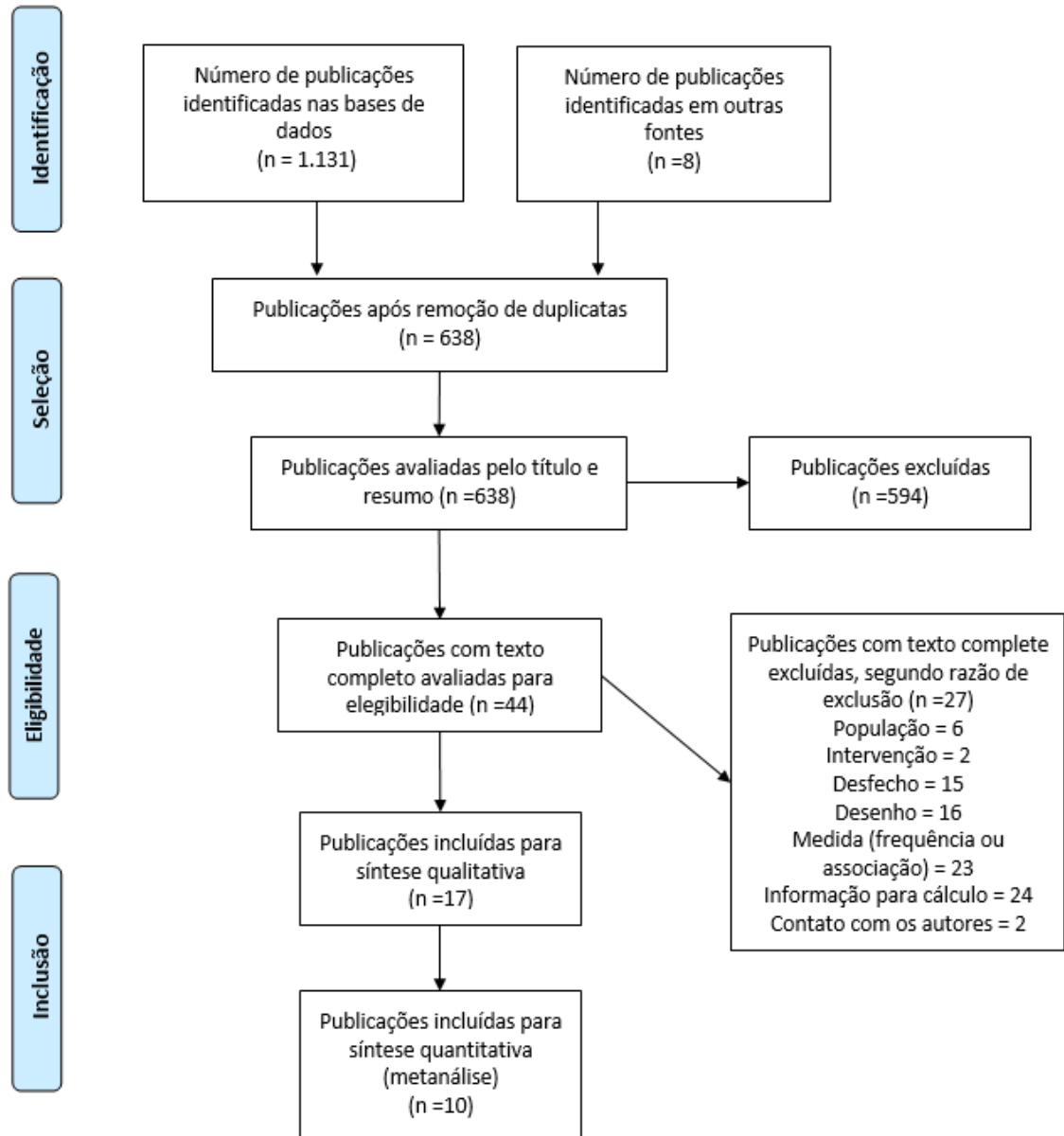


Figura 6: Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática
Fonte: Elaboração própria.

6.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A tabela 2 apresenta as características dos estudos incluídos na revisão e dos participantes avaliados.

Tabela 2: Características dos estudos e dos participantes incluídos na revisão

Autor do estudo	Revista	Período de coleta dos dados	Desenho de estudo	Tempo de coleta dos dados	Faixa etária de idosos avaliada no estudo	Total de idosos analisados	Comorbidades apresentadas pelos participantes
CDC, 2002 ⁷⁴	Morbidity and Mortality Weekly Report	> 1 ano a 3 anos	Série de casos	> 1 ano a 3 anos	70 a 79 anos	2	Histórico de doença cardiovascular
Azevedo et al, 2011 ⁷⁵	Transplant Infectious Disease Journal	Sem informação	Transversal	Sem informação	60 a 69 anos	2	Histórico de doença cardiovascular
Bae et al, 2008 ⁷⁶	The Journal of Infectious Diseases	> 3 anos	Série de casos	< 6 meses	60 a 69 anos	3	Sem informação
Biscayart et al, 2014 ⁷⁷	Vaccine	6 meses a 1 ano	Transversal	6 meses a 1 ano	> 60 anos	7	Histórico de alergia e de doença cardiovascular
Breugelmans, 2013 ⁷⁸	Vaccine	> 3 anos	Transversal	> 3 anos	> 60 anos	2	Sem informação
Cottin et al, 2013 ⁷⁹	Expert review of vaccines	> 3 anos	Transversal	> 3 anos	> 60 anos	Sem informação*	Histórico doença renal e de doença cardiovascular
Mota et al, 2009 ⁸⁰	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Sem informação	Transversal	Sem informação	> 60 anos	3	Histórico de doença imunossupressora
Khromava et al, 2005 ⁸¹	Vaccine	> 3 anos	Coorte retrospectiva	> 3 anos	> 60 anos	58	Sem informação
Lawrence et al, 2004 ⁸²	Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report	> 3 anos	Transversal	< 6 meses	> 60 anos	Sem informação*	Sem informação

Autor do estudo	Revista	Período de coleta dos dados	Desenho de estudo	Tempo de coleta dos dados	Faixa etária de idosos avaliada no estudo	Total de idosos analisados	Comorbidades apresentadas pelos participantes
Lindsey et al, 2016 ⁸³	Journal of Travel Medicine	> 3 anos	Transversal	> 3 anos	> 60 anos	Sem informação*	Sem informação
Martin et al, 2001 ⁸⁴	Emerging infectious diseases	> 3 anos	Transversal	> 3 anos	> 60 anos	285	Sem informação
Martins et al, 2014 ⁸⁵	Vaccine	> 3 anos	Transversal	> 3 anos	> 60 anos	Sem informação*	Histórico de doença imunossupressora
Lindsey et al, 2008 ⁸⁶	Vaccine	> 3 anos	Transversal	> 3 anos	> 60 anos	97	Sem informação
Monath et al, 2002 ⁸⁷	The American journal of tropical medicine and hygiene	< 6 meses	Ensaio clínico randomizado	< 6 meses	> 60 anos	123	Sem informação
Araujo et al, 2018 ⁸⁸	The Brazilian Journal of Infectious Diseases	6 meses a 1 ano	Coorte retrospectiva	6 meses a 1 ano	> 60 anos	131	Histórico de doença imunossupressora, diabetes e de doença cardiovascular
Martin et al, 2001 ⁸⁹	The Lancet	6 meses a 1 ano	Série de casos	< 6 meses	> 60 anos	4	Histórico doença renal e de doença cardiovascular
McMahon et al, 2006 ⁴⁰	Vaccine	6 meses a 1 ano	Transversal	6 meses a 1 ano	> 60 anos	6	Sem informação

*O estudo avaliou idosos, mas não apresenta o total da amostra específica desses participantes no texto.

Fonte: Elaboração própria.

Os artigos foram publicados entre 2001 e 2018, 11,8% dos quais após surgimento das epidemias mais recentes. Foram, em sua maioria, transversais (64,7%), com tempo de coleta dos dados superior a 3 anos (52,9%). Apenas três estudos (17,6%) apresentaram informação para uma faixa etária específica da população idosa⁷³⁻⁷⁵ e nove (52,9%) não apresentavam informações sobre comorbidades^{75,77,80-83,85,86,39}.

Em relação ao país de condução dos estudos selecionados, quatro eram estudos multipaíses^{76,78,79,82}. Os países mais frequentes analisados pelos estudos inseridos na revisão foram Estados Unidos da América e Brasil. A figura 7 apresenta os países analisados nesta revisão.

Apenas dois estudos declararam receber financiamento, sendo um da *Gavi, the Vaccine Alliance*⁷⁸ e outro da Sanofi Pasteur⁷⁹, laboratório produtor de uma das VFA.

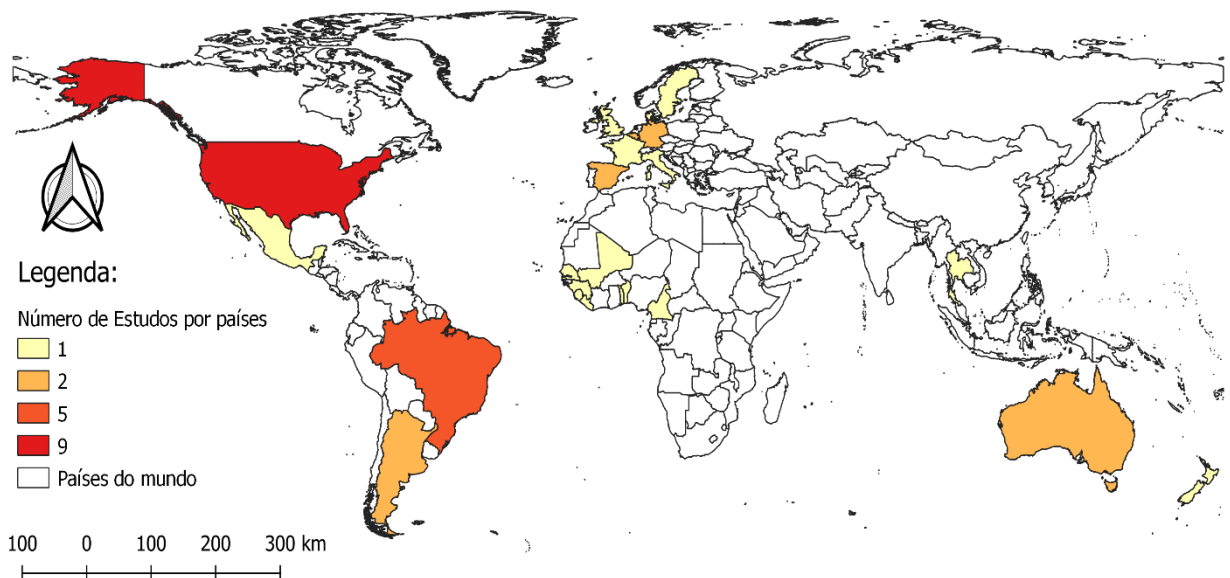


Figura 7: Frequência de estudos por país de condução incluídos na revisão
Fonte: Elaboração própria.

6.2. CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO

No total, foram administradas 309.901.324 doses de VFA nos estudos avaliados. A tabela 3 apresenta as principais características das intervenções avaliadas nos estudos incluídos na revisão.

Tabela 3: Características das intervenções avaliadas nos estudos incluídos na revisão

Características	n	%
Linhagem da vacina		
17D	7	41,2
17DD	3	17,6
17D-204	0	0,0
Mais de uma linhagem foi avaliada	1	5,9
Sem informação	6	35,3
Tipo de dose administrada		
Primária	2	11,8
Reforço	0	0,0
Sem informação	15	88,2
Tipo de vacinação realizada		
Campanha	1	5,9
Rotina	1	5,9
Viajante	4	23,5
Sem informação	11	64,7
Coadministração		
Não	1	5,9
Sim	8	47,1
Sem informação	8	47,1
Vacina coadministrada		
Febre tifoide	6	18,7
Hepatite A	8	25,0
Hepatite B	3	9,4
Meningite meningocócica	2	6,2
Poliomielite	4	12,5
Sem informação	9	28,1

Fonte: Elaboração própria.

A linhagem da VFA mais avaliada entre os estudos foi a 17D (41,2%). A maior parte dos estudos não possuía informação sobre o tipo de dose administrada (88,2%) e tipo de vacinação realizada (64,7%). No total, oito estudos (47,1%) avaliaram coadministração com outras vacinas, sendo em maioria com Hepatite A (25,0%) e febre tifoide (18,7%), no geral relacionada à vacinação de viajantes.

6.3. SÍNTESE QUANTITATIVA DOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA EM IDOSOS

Dos estudos incluídos na revisão, sete não possuíam informação que possibilitasse a análise combinada dos dados e, por isso, foram excluídos da metanálise^{30,73-75,78,79,83}. O total de eventos adversos graves presente nos estudos está sumarizado na tabela 4. Nenhum caso de anafilaxia foi relatado nos estudos apresentados.

Tabela 4: Total de eventos adversos graves reportados nos estudos não incluídos na metanálise

Estudo	Faixa etária avaliada	Número de EAG	Doença viscerotrópica associada à VFA	Manifestações neurológicas associada à VFA	Óbito
CDC, 2002 ⁷³	≥70	2	1	1	0
Azevedo et al, 2011 ⁷⁴	≥65	0	0	0	0
Bae et al, 2008 ⁷⁵	≥61	3	3	0	0
Cottin et al, 2013 ⁷⁸	≥60	11	6	5	0
Mota et al, 2009 ⁷⁹	≥60	0	0	0	0
Martin et al, 2001 ⁸³	≥63	4	4	0	3
McMahon et al, 2006 ³⁰	≥60	6	0	6	0

Fonte: Elaboração própria.

A análise e sumarização dos resultados dos estudos restantes incluídos na revisão foram realizadas por meio de metanálise para a combinação de todos os EAG e, quando possível, específico para os desfechos de doença viscerotrópica associada à VFA, manifestações neurológicas associada à VFA e óbito.

6.3.1. Metanálise de prevalência

Considerando que as amostras dos estudos incluídos nesta revisão apresentavam dados por número de participantes ou doses distribuídas/administradas, permitindo o cálculo da frequência dos EAG. Sendo assim, a prevalência foi adotada como medida de frequência para a metanálise dos dez estudos^{76,77,80-82,84-88} avaliados (figura 8).

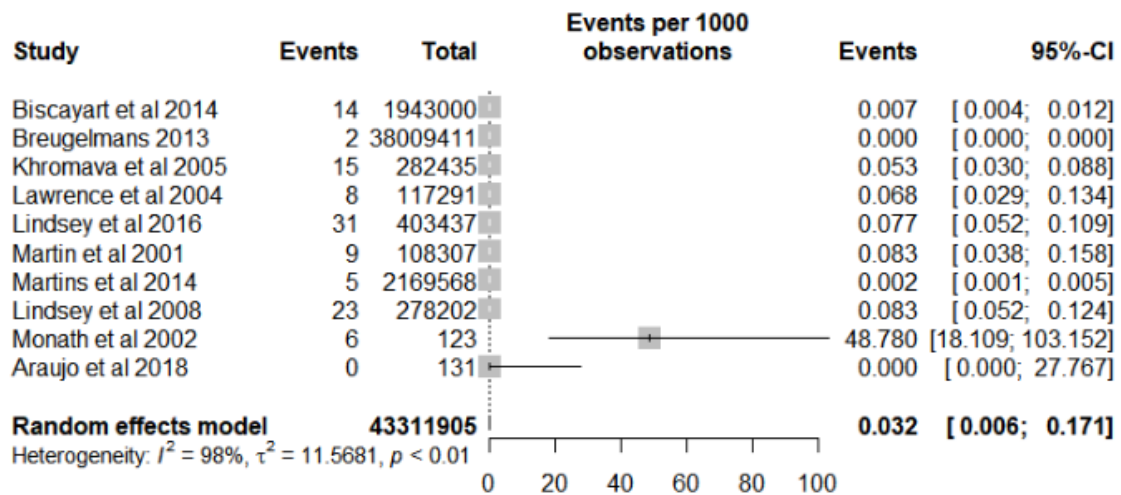


Figura 8: Gráfico de floresta da metanálise de prevalência dos eventos adversos graves após uso da vacina contra febre amarela em idosos.

Fonte: Elaboração própria.

A metanálise apontou prevalência de 32 casos para cada 1.000.000 vacinados (IC 95% 0,006 – 0,171). Porém, dado a elevada heterogeneidade entre os estudos, sinalizada pelo valor de $I^2=98\%$ e do qui-quadrado ($p < 0,01$), bem como o destaque visual apresentado no *forest plot* do trabalho do Monath et al (2002)⁸⁶ como um estudo outlier, uma nova análise foi realizada com sua remoção (figura 9).

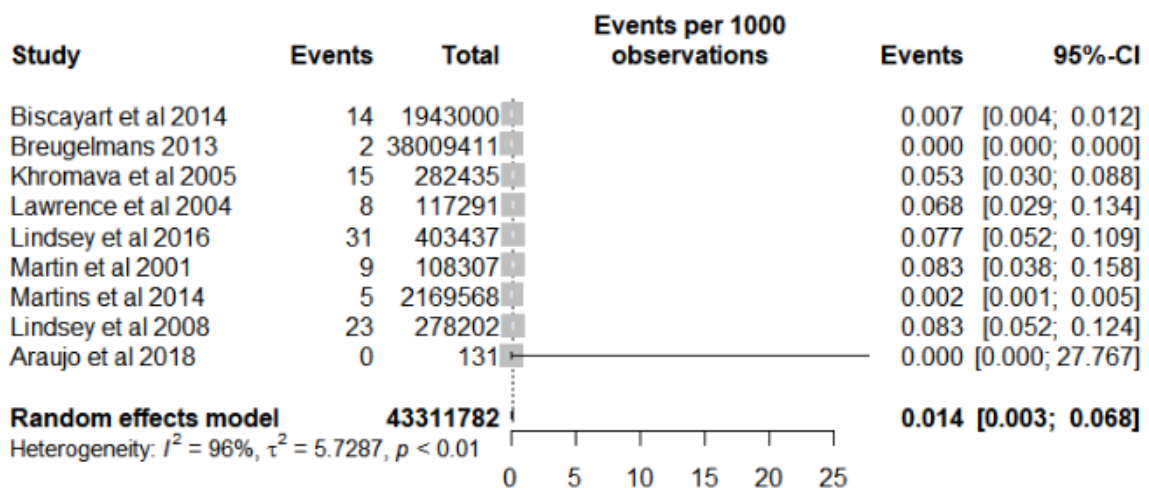


Figura 9: Gráfico de floresta da metanálise de prevalência dos eventos adversos graves após uso da vacina contra febre amarela em idosos após a remoção do estudo outlier

Fonte: Elaboração própria.

Apesar de uma redução pequena na heterogeneidade ($I^2 = 96\%$ e $p < 0,01$), houve um aumento no valor encontrado para a prevalência, com o valor de 14 casos para cada 1.000.000 vacinados (IC 95% 0,003 – 0,068).

6.3.2. Metanálise de fator de risco

Dos dez estudos avaliados, sete⁸⁰⁻⁸⁶ possuíam dados referentes a um grupo de comparação (faixa etária <60 anos) e foram avaliados através de metanálise para fator de risco de EAG. A figura 10 apresenta o resultado dessa metanálise para todos os EAG agregados.

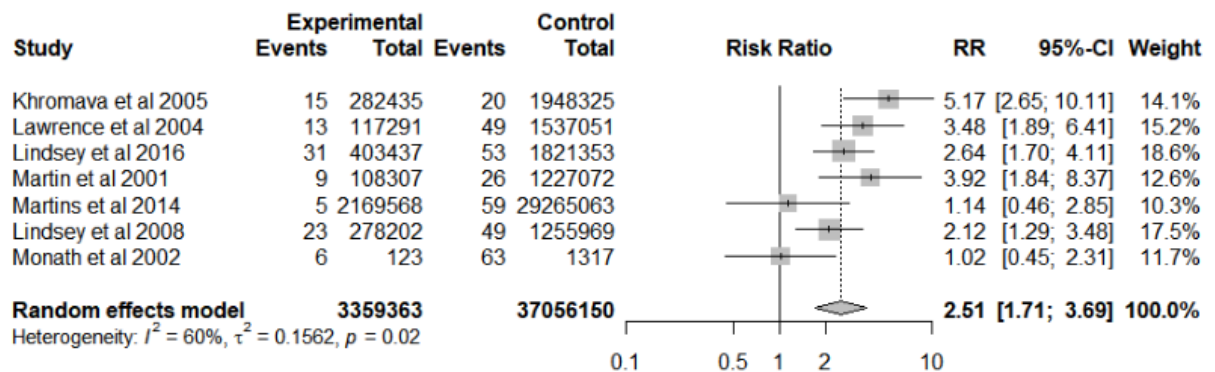


Figura 10: Gráfico de floresta da metanálise de fator de risco para os eventos adversos graves após uso da vacina contra febre amarela em idosos
RR, *relative risk*. CI, intervalo de confiança.
Fonte: Elaboração própria.

O resultado da análise para heterogeneidade ($I^2 = 60\%$, $p=0,02$) indica haver diferenças importantes entre os resultados dos estudos para este desfecho. O risco identificado foi 2,51 maior para a faixa etária de pessoas de 60 anos ou mais (IC 95% 1,71 – 3,69) quando comparado com a população de <60 anos.

Para explorar os possíveis fatores clínicos e metodológicos que poderiam explicar o grau de heterogeneidade apresentado na metanálise anterior, análises de subgrupo foram realizadas levando em consideração fatores relacionados à população, intervenção e metodologia dos estudos.

Uma análise de subgrupo foi conduzida considerando as diferentes faixas etárias da população idosa (idosos sem especificação de idade, <70 anos e ≥ 70 anos)

como uma forma de explorar a alta heterogeneidade encontrada nas análises anteriores e potencial relação “dose-resposta” entre as faixas etárias. Os resultados estão apresentados na figura 11.

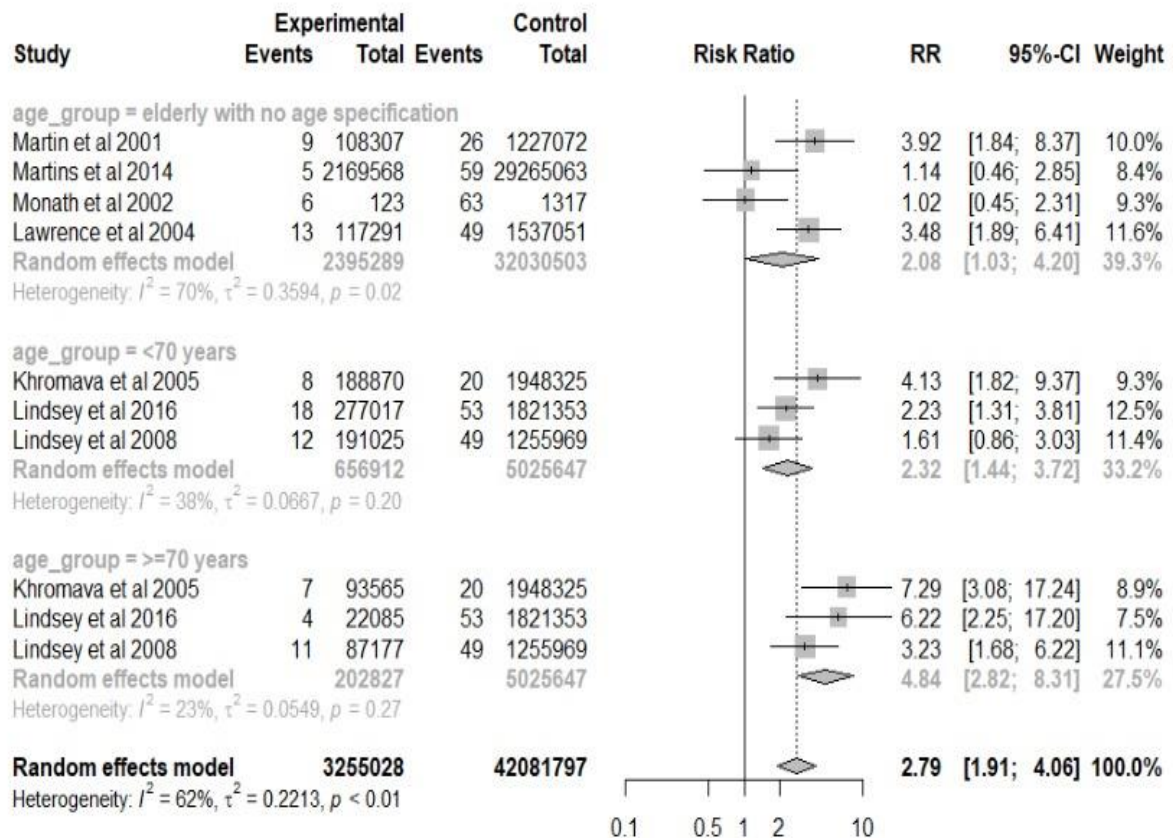


Figura 11: Gráfico de floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela nos subgrupos de participantes segundo faixa etária

RR, *relative risk*. CI, intervalo de confiança.

Fonte: Elaboração própria.

A análise apontou uma maior homogeneidade entre os estudos para os grupos de menor de 70 anos ($I^2 = 30\%$, $p = 0,20$) e ≥ 70 anos ($I^2 = 23\%$, $p = 0,27$). O grau de heterogeneidade alto encontrado para o grupo de idosos sem especificação de idade pode ser explicado pela presença de diferentes faixas etárias entre os idosos encontradas nesse grupo. No geral, a análise evidencia que o risco de EAG aumenta com a idade. O risco de EAG encontrado foi 2,32 vezes maior para <70 anos (IC 95% 1,44 – 3,72) e 4,84 vezes maior para os idosos de 70 anos ou mais (IC 95% 2,82 – 8,31) quando comparada com a população de menos de 60 anos.

A presença de comorbidades nos participantes dos estudos também foi considerada como potencial explicação para a presença de heterogeneidade encontrada na metanálise de fatores de risco. Dessa forma, uma análise de subgrupo foi realizada, conforme apresentado no apêndice J.

A análise apontou um maior risco de EAG no grupo de estudos que não mencionavam a presença de comorbidade entre os participantes (RR= 2,75; IC 95% 1,88 – 4,03) quando comparados a <60 anos, mas com uma heterogeneidade moderada ($I^2= 57\%$; $p= 0,04$). Apenas um estudo⁸⁴ informou presença de comorbidade entre os participantes. Como os dados extraídos dos estudos não foram suficientemente detalhados para avaliar a relação da heterogeneidade com a presença de uma ou mais comorbidades específicas, não foi possível relacionar o efeito dessa característica dos participantes ao grau da heterogeneidade encontrada na metanálise de fatores de risco.

Outra característica dos participantes avaliada através de uma análise de subgrupo foi a realização de coadministração da VFA com alguma outra vacina, apresentada no apêndice L. Para essa característica, os estudos possuíam informação de coadministração realizada, coadministração não realizada e estudos que não apresentavam informação sobre coadministração. Quatro estudos possuíam informação quanto à coadministração e para esse grupo risco era 3,05 maior (IC 95% 2,09 – 4,44) quando comparados ao grupo de <60 anos. Apesar de uma heterogeneidade moderada para este grupo ($I^2= 43\%$; $p= 0,16$), não há informações com detalhes suficientes para associar a coadministração de alguma vacina específica e a VFA com a heterogeneidade encontrada na metanálise de fatores de risco.

A relação entre a informação da linhagem da vacina presente nos estudos também foi considerada como uma característica que pudesse explicar o grau de heterogeneidade encontrado e foi avaliada através de uma análise de subgrupo, apresentada no apêndice M. Baseado nas informações dos estudos, foi possível combinar resultados em dois grupos, um com relato da linhagem da vacina utilizada no estudo e outro sem informação da vacina utilizada. O grau de heterogeneidade foi baixo para o grupo sem informação da vacina utilizada ($I^2=27\%$; $p=0,25$) e o risco foi 3,39 vezes maior (IC 95% 2,37 – 4,96) quando comparado com o grupo de idade de <60 anos. No entanto, o não reporte de informações mais específicas sobre a

linhagem da vacina nos estudos impede associar essa característica com a heterogeneidade encontrada na metanálise de fatores de risco.

O tipo de EAG encontrado também foi avaliado em uma análise de subgrupo como um fator potencial para explicar a heterogeneidade encontrada (figura 12).

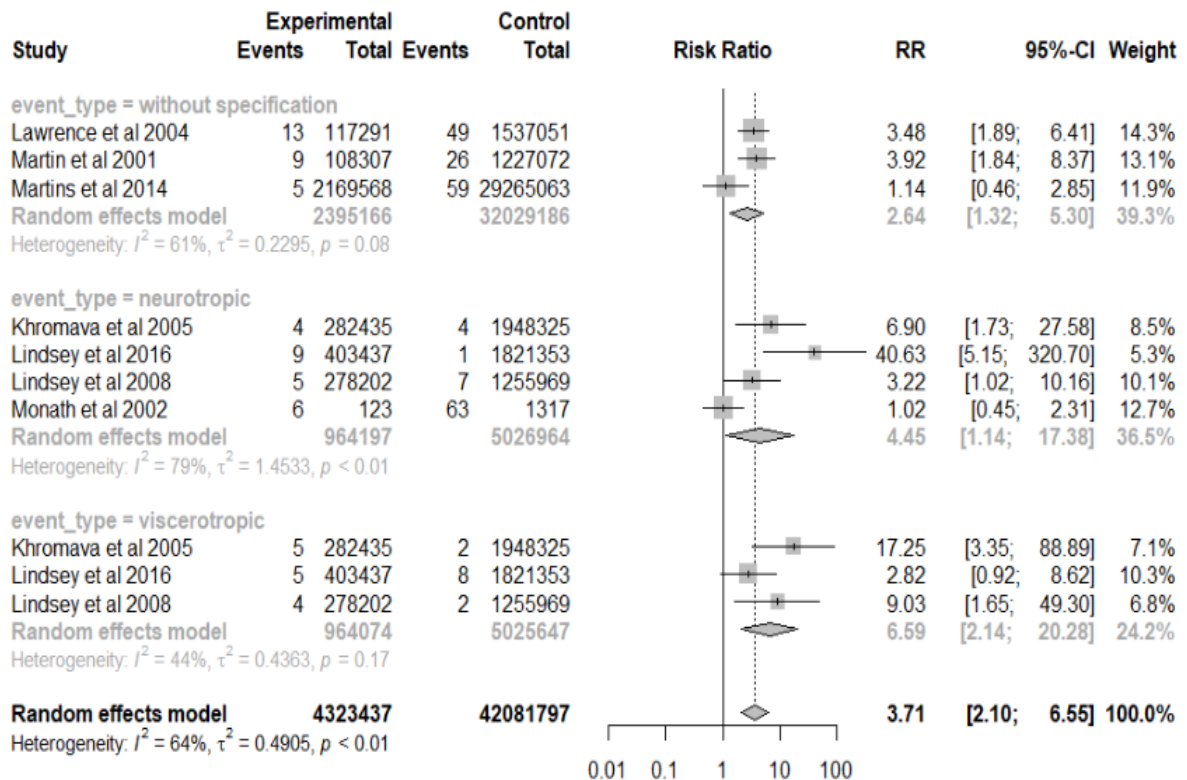


Figura 12: Gráfico de floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela nos subgrupos de participantes segundo tipo de evento adverso grave RR, *relative risk*. CI, intervalo de confiança.

Fonte: Elaboração própria.

Houve uma redução da heterogeneidade ($I^2=44%$; $p= 0,17$) para os estudos que reportaram EAG relacionados com doença viscerotrópica associada à VFA. Para esse grupo, o risco foi 6,59 vezes maior (IC 95% 2,14 – 20,28) para pessoas com idade de 60 anos ou mais quando comparados com o grupo de <60 anos. Para manifestações neurológicas associadas a VFA, apesar da heterogeneidade se manter alta ($I^2= 79%$; $p<0,01$), o risco foi 4,45 vezes maior (IC 95% 1,14 – 17,38) para pessoas com idade de ≥ 60 anos quando comparados com o grupo de menos de 60 anos.

Uma análise de subgrupo para o tipo de desenho de estudo foi realizada, a fim de explorar uma possível associação de uma característica metodológica dos estudos com a heterogeneidade encontrada na metanálise de fatores de risco (figura 13).

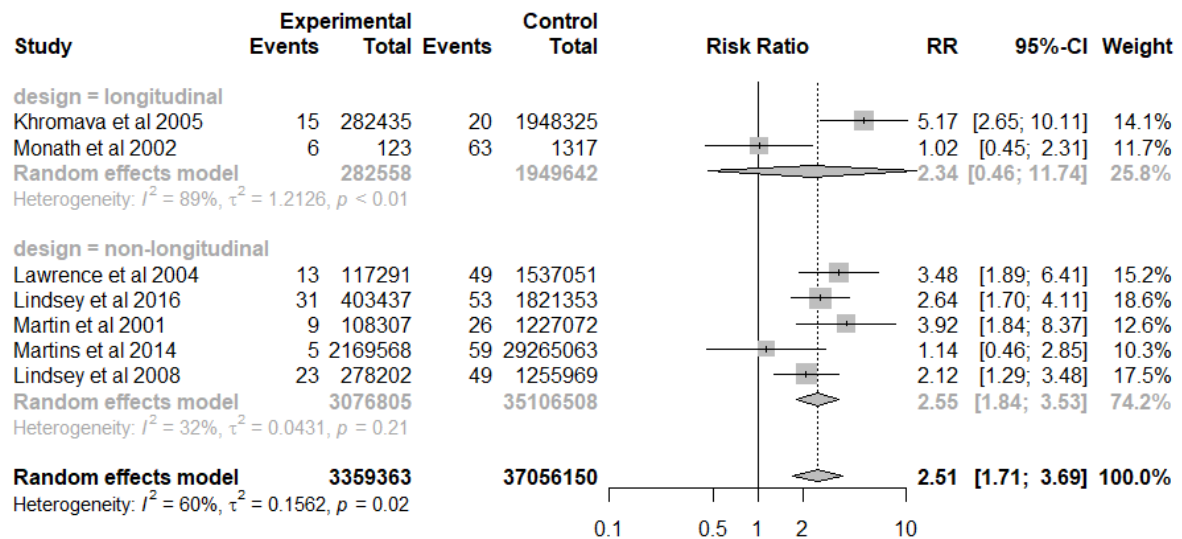


Figura 13: Gráfico de floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela nos subgrupos de participantes segundo tipo de desenho de estudo RR, *relative risk*. CI, intervalo de confiança.

Fonte: Elaboração própria.

A heterogeneidade diminuiu consideravelmente para o grupo de desenho de estudos não-longitudinais ($I^2 = 32\%$; $p = 0,21$) e o risco para os idosos nesse grupo foi 2,55 vezes maior (IC 95% = 1,84 – 3,53) quando comparada ao grupo de <60 anos. O grau de heterogeneidade foi alto para o grupo de estudos longitudinais ($I^2 = 89\%$; $p < 0,01$), o que pode ser explicado por serem desenhos de estudos distintos (coorte⁸⁰ e experimental⁸⁶). Esses resultados corroboram para uma possível associação entre o tipo de desenho de estudo e heterogeneidade encontrada na metanálise de fatores de risco.

Além disso, é preciso observar algumas características dos estudos analisados no subgrupo de longitudinais e não longitudinais. O estudo de Monath et al⁸⁶ é um ensaio clínico de fase III que possivelmente possui critérios metodológicos, como a seleção dos participantes mais rigorosos. No estudo a randomização realizada foi 1:1 por raça, sexo e centro de estudo. Além disso indivíduos que possuíam condições médicas significativas como: contraindicações à vacina contra a febre amarela (gravidez, imunossupressão, hipersensibilidade do ovo); testes positivos para

antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) ou anticorpos da hepatite C ou HIV; vacinação anterior com FA ou outro flavivírus; ou viajar para uma área endêmica de febre amarela foram excluídos do estudo.

O estudo de Khromava et al⁸⁰ é um estudo de coorte retrospectiva de casos reportados no VAERS, qual classificou EAG através de códigos de regulamentos federais americanos. Assim eventos considerados como graves em outros estudos, como por exemplo anafilaxia, não foram avaliados neste estudo. Além disso os dados foram comparados de formas distintas entre as populações militares e civis incluídas no estudo.

O subgrupo de estudos longitudinais apresenta dados capturados de vacinação de rotina ou durante campanhas, nas quais a seleção dos indivíduos pode não ser tão rigorosa.

Para explorar a associação entre as características que apontavam potencial influência no grau de heterogeneidade identificada nas análises de subgrupo, foi realizada uma meta-regressão para examinar as contribuições individuais dos estudos na heterogeneidade encontrada e potenciais associações em relação às variáveis de idade, tipo de EAG e tipo de desenho de estudo (tabela 5).

Tabela 5: Resultado da meta-regressão para as características de idade, desenho de estudo e tipo de evento adverso grave

	estimativa	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
intercept	2,0878	0,5000	4,1757	<0,0001	1,1078	3,0677	***
Faixa etária <70 anos	-1,0706	0,4778	-2,2407	0,0250	-2,0072	-0,1341	*
Faixa etária idosos sem especificação de idade	-1,5723	0,6010	-2,6159	0,0089	-2,7503	-0,3942	**
Desenho de estudo não-longitudinal	-0,4960	0,3988	-1,2436	0,2136	-1,2776	0,2857	
Tipo de evento sem especificação	0,7739	0,6152	1,2581	0,2083	-0,4317	1,9796	

Referência para o valor de p: * 0,05; ** 0,01; *** 0,001.

Fonte: Elaboração própria.

Na meta-regressão, foi possível identificar que a idade foi a característica que apresentou associação à heterogeneidade inicialmente encontrada na metanálise de fator de risco. As faixas etárias de <70 anos (p= 0,0250) e idosos sem especificação de idade (p= 0,0089) apresentaram uma maior associação à heterogeneidade

encontrada quando comparadas a faixa etária de 70 anos ou mais. Não foi encontrada associação entre a heterogeneidade e desenho de estudo e tipo de EAG.

6.3.3. Viés de publicação

Para a identificação do viés de publicação referente às metanálise de prevalência e de fatores de risco foram utilizados o gráfico de funil e os testes de Begg. Os resultados para a metanálise de prevalência estão apresentados na figura 14.

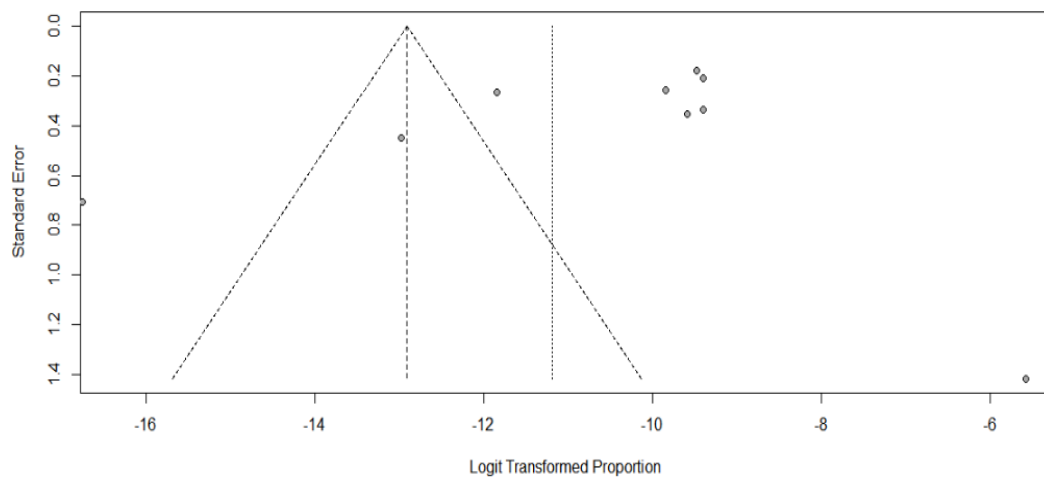


Figura 14: Gráfico de funil da metanálise de prevalência de eventos adversos graves após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos idosos

Fonte: Elaboração própria.

Tanto a assimetria apresentada no gráfico de funil, quanto o resultado encontrado para o teste de Begg ($p= 0,2637$), sugerem presença de viés de publicação na metanálise de prevalência, indicando uma maior captação de estudos que apresentaram maior efeito relacionado ao risco de EAG.

Na análise do viés de publicação da metanálise de fator de risco (figura 15) a simetria encontrada no gráfico de funil e o resultado presente para os testes ($p=0,5961$) não sugerem viés de publicação nesta metanálise.

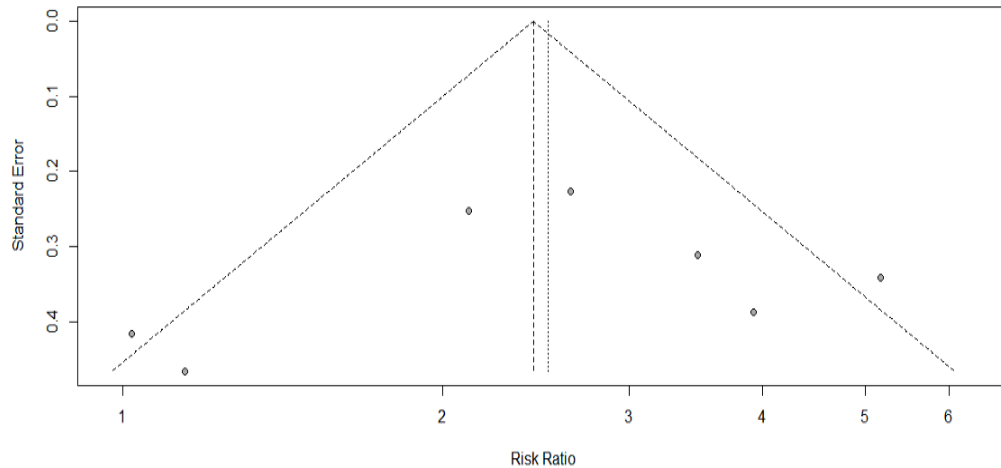


Figura 15: Gráfico de funil da metanálise de fatores de risco de eventos adversos graves após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos idosos.
Fonte: Elaboração própria.

Os principais resultados desta revisão foram dispostos em formato de artigo no apêndice I.

6.4. ANÁLISE DOS DADOS ENCONTRADOS NO VAERS E SI-PNI

Um total de oito EAPV relacionados à VFA foram reportados no VAERS entre 2008 e 2019 para pessoas acima de 60 anos. Nos Estados Unidos, a VFA é recomendada para militares e viajantes, uma vez que a doença não é endêmica no país. As características dos casos de EAPV estão descritas na tabela 5.

Tabela 6: Características dos eventos adversos relacionados à vacina contra febre amarela em idosos reportados no VAERS entre 2008 e 2019

Ano de notificação	Sexo	Tipo de EAPV	Presença de comorbidade
2008	masculino	óbito	diabete melitus
2009	masculino	doença neurotrópica	não
2010	masculino	óbito	anemia
2012	masculino	doença viscerotrópica	não

2013	masculino	óbito	não
2014	masculino	óbito	não
2018	masculino	doença neurotrópica	não
2019	masculino	doença viscerotrópica	não

Fonte: Elaboração própria.

Todos os EAPV reportados ocorreram em pessoas do sexo masculino. A maioria (75%) não possuía histórico de comorbidades. Dentre os eventos reportados, 50% eram óbitos associados à administração da vacina.

No SI-PNI, 153 EAPV foram associados à VFA em pessoas acima de 60 anos, entre 2014 e 2019. No Brasil, a VFA é considerada parte da imunização de rotina e a vacinação para esta faixa etária é realizada baseada no julgamento médico individual de risco-benefício. A figura 16 apresenta a distribuição dos EAPV de acordo com o ano de notificação.

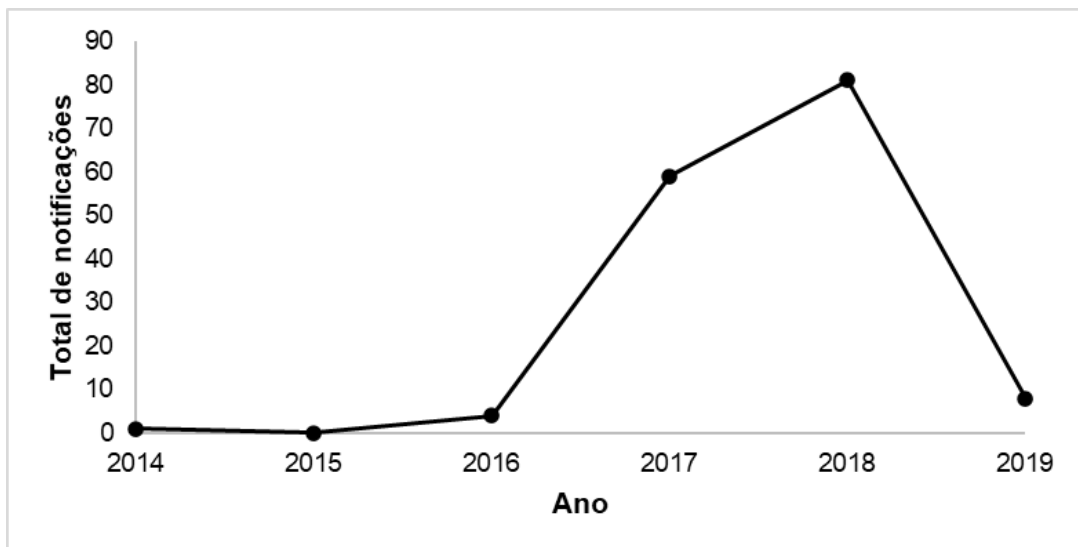


Figura 16: Frequência de eventos adversos pós vacinação contra febre amarela em pessoas acima de 60 anos no Brasil notificados ao SI-PNI, entre 2014 e 2019

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 6 mostra as principais características relacionadas aos EAG notificados. A maioria dos EAPV ocorreu em pessoas do sexo masculino (66,7%) e para a faixa etária de 60-69 anos (64,1%). O estado com maior número de notificações de EAPV foi São Paulo (44,3%), seguido de Minas Gerais (35,3%).

Dos EAPV reportados, 79,1% estavam relacionados a vacinas produzidas pela Fundação Oswaldo Cruz, referentes à vacina com linhagem 17DD. Dentre os tipos de EAPV reportados, a maioria foi classificada pelo SIEAPV, após a conclusão da investigação, como inconclusivo (41,2%) e como eventos neurológicos associados à VFA (29,4%)

Tabela 7: Características dos eventos adversos graves notificados ao Sistema de informações do Programa Nacional de Imunizações para a vacina contra febre amarela em pessoas acima de 60 anos (N = 153)

Características	N	%	IC95%
Faixa Etária (anos)			
60-69	98	64,1	55,8-71,5
70-79	38	24,8	18,3-32,6
80-89	13	8,5	4,7-14,3
>90	4	2,6	0,8-6,9
Sexo			
Feminino	51	33,3	26,0-41,5
Masculino	102	66,7	58,5-73,9
Ano da Aplicação			
2014	1	0,7	0,1-4,1
2015	0	0	-
2016	4	2,6	0,8-6,9
2017	59	38,6	30,9-46,8
2018	81	52,9	44,7-60,9
2019	8	5,2	2,4-10,3
Diagnóstico da Investigação			
Anafilaxia	2	1,3	0,2-5,1
Evento Neurológico associado à VFA	45	29,4	22,4-37,4
Evento Viscerotrópico associado à VFA	18	11,8	7,3-18,2
Óbito	25	16,3	11,0-23,3
Evento Inconclusivo	63	41,2	33,3-49,4
Unidade da Federação			
Bahia	2	1,3	0,2-5,1
Espírito Santo	11	7,2	3,8-12,8
Minas Gerais	54	35,3	27,8-43,4
Mato Grosso	1	0,7	0,1-4,1
Paraíba	1	0,7	0,1-4,1
Paraná	3	1,9	0,5-6,1
Rio de Janeiro	9	5,9	2,8-11,2
Rio Grande do Sul	1	0,7	0,1-4,1
Santa Catarina	3	2,0	0,5-6,0
São Paulo	68	44,3	36,4-52,6
Laboratório Fabricante			
Fiocruz	121	79,1	71,6-85,1
Sanofi Pasteur	5	3,3	1,2-7,8
Não Informado	27	17,6	12,1-24,8

Fonte: Elaboração própria.

Quando observada a distribuição temporal das notificações em relação à faixa etária, encontra-se maior volume nos anos de 2017 e 2018, principalmente para a faixa etária de 60-69 anos (figura 17).

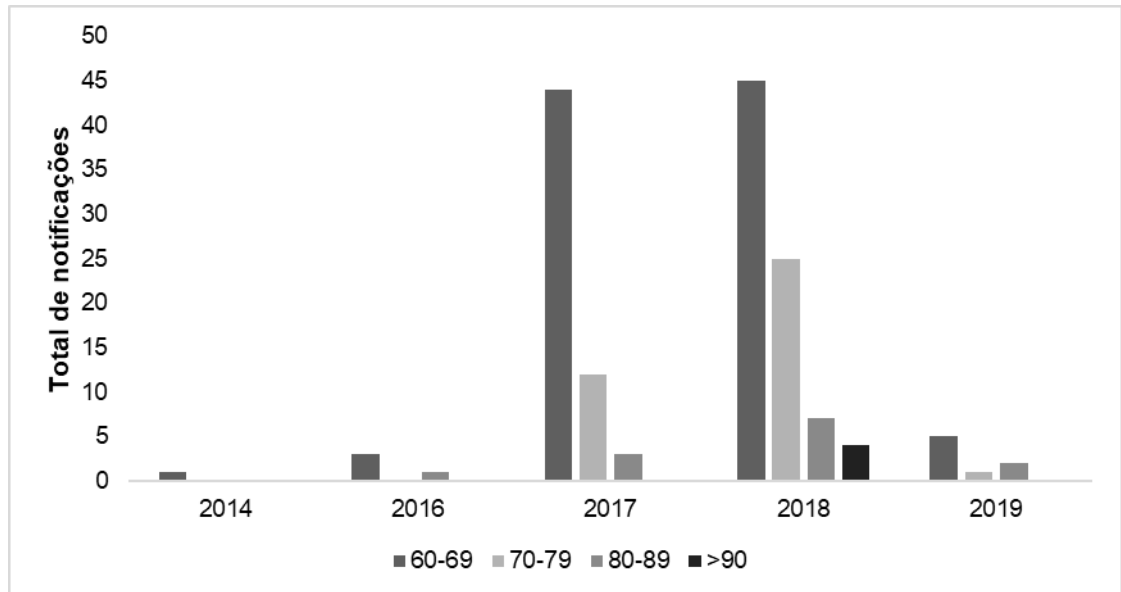


Figura 17: Distribuição temporal das notificações de eventos adversos graves relacionados à vacina contra febre amarela de acordo com a faixa etária dos idosos, Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações, 2014-2019
Fonte: Elaboração própria.

A análise da classificação do EAG segundo as faixas etárias das notificações recebidas aponta maior frequência para a faixa etária de 60-69 anos para os casos de eventos neurológicos relacionados à VFA e eventos com diagnóstico final inconclusivo. Para a faixa etária de 70-79 anos, destaca-se também o volume de notificações de casos com diagnóstico classificado como eventos viscerotrópicos relacionados à VFA (figura 18).

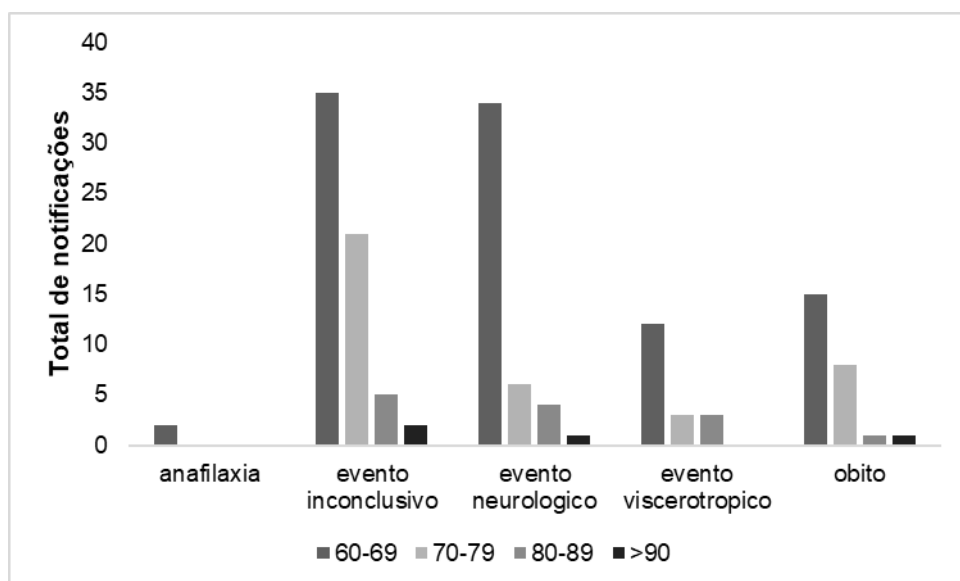


Figura 18: Classificação final dos eventos adversos graves notificados ao Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações conforme a faixa etária dos idosos
Fonte: Elaboração própria.

6.5. ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A maioria dos estudos incluídos na revisão apresentavam desenhos observacionais e foram avaliados utilizando a ferramenta ROBINS-I, conforme as figuras 19 e 20.

	Domínios do risco de viés							Total
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
CDC,2002	!	?	X	-	X	?	?	!
Azevedo, et al.,2011	?	!	!	-	X	!	X	!
Bae, et al.,2008	?	?	?	?	?	?	?	?
Biscayart, et al.,2014	?	!	?	?	X	?	X	!
Breugelmans,2013	?	!	?	?	?	?	?	!
Cottin, et al.,2013	?	!	?	?	?	?	?	!
Mota, et al.,2009	?	!	!	?	X	!	?	!
Khromava, et al.,2005	X	X	?	?	X	X	X	X
Lawrence, et al.,2004	?	!	?	?	!	!	?	!
Lindsey, et al.,2016	?	!	?	?	!	?	?	!
Martin, et al.,2001	?	!	?	?	!	!	?	!
Martins, et al.,2014	?	!	?	?	!	!	?	!
Lindsey, et al.,2008	?	?	?	?	!	!	?	!
Araujo, et al.,2018	?	?	?	?	X	?	?	X
Martin, et al.,2001b	?	?	?	?	X	?	?	X
McMahon, et al.,2006	?	?	?	?	!	?	?	!

Domínios
D1: Confundimento
D2: Seleção dos participantes
D3: Aferição da intervenção
D4: Não recebimento da intervenção atribuída
D5: Perdas
D6: Aferição dos desfechos
D7: Relato seletivo dos desfechos

Julgamento
! Crítico
X Grave
- Moderado
? Sem informação

Figura 19: Resultados da avaliação de risco de viés segundo domínio e estudo incluído na revisão sistemática para a ferramenta ROBINS-I
Fonte: Elaboração própria.

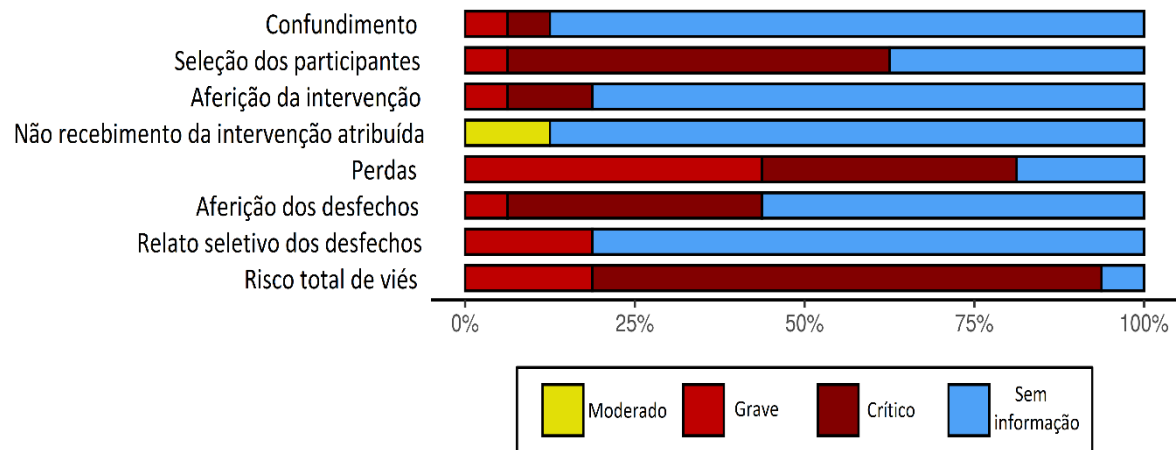


Figura 20: Proporção de risco de viés para cada domínio avaliado pela ferramenta ROBINS-I no conjunto de estudos incluídos na revisão sistemática
Fonte: Elaboração própria.

Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés para os domínios avaliados. A maioria dos estudos não apresentou informações suficientes para o julgamento dos diferentes tipos de viés, principalmente de confundimento (88,2%), não recebimento da intervenção atribuída (87,5%) e aferição da intervenção (81,2%). O domínio que apresentou maior número de estudos com nível crítico de viés foi seleção (56,2%).

Apenas um estudo incluído na revisão apresentava como desenho de estudo ensaio clínico randomizado e foi avaliado pela ferramenta ROB 2.0 (figura 21). O estudo apresentou incerto risco de viés para a maioria dos domínios avaliados pela ferramenta.

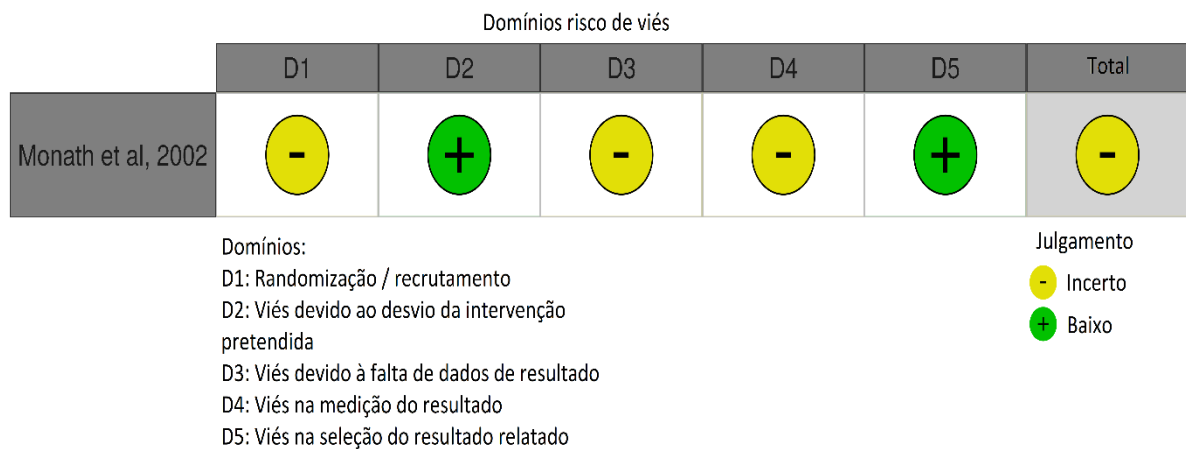


Figura 21: Resultados da avaliação de risco de viés segundo domínio e estudo incluído na revisão sistemática para a ferramenta RoB 2.0
Fonte: Elaboração própria.

6.6. ANÁLISE DA QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade das evidências analisadas por meio do sistema GRADE variou conforme os desfechos apresentados na tabela 8, cujos dados sugerem confiança baixa e moderada no efeito estimado a partir dos estudos incluídos na revisão. Essa classificação é proveniente da análise de risco de viés, realizada previamente para cada estudo utilizando o ROB 2.0 e ROBINS-I. Assim, as categorias risco de viés, inconsistência e potenciais fatores de confusão foram as responsáveis pelas limitações na qualidade da evidência dos estudos analisados. As evidências apresentadas na revisão apresentam uma forte recomendação de que a VFA não deva ser utilizada em idosos por apresenta maior risco de EAG, em especial na faixa etária acima de 70 anos, mesmo considerando o atual cenário epidemiológico da doença.

Tabela 8: Síntese da avaliação da qualidade das evidências por tipo de evento adverso grave, segundo sistema de classificação GRADE

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Anafilaxia									
12	estudos observacionais	muito grave ^a	não grave	não grave	grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito apresentado	3 casos de anafilaxia foram reportados em 12 estudos avaliados (n= 13888). Desenhos de estudos observacionais avaliados incluíram série de casos, o que aumenta o risco de viés e a imprecisão dos dados avaliados.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Tabela 9: Síntese da avaliação da qualidade das evidências por tipo de evento adverso grave, segundo sistema de classificação GRADE (continuação)

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Manifestações neurológicas associada à VFA									
17	estudos observacionais e clínicos	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito apresentado	36 casos de manifestações neurológicas associadas à VFA foram reportados em 17 estudos avaliados (n= 13986). Desenhos de estudos observacionais avaliados incluíram série de casos, o que aumenta o risco de viés dos dados analisados. 4 estudos foram avaliados por meta análise e o resultado demonstrou maior risco de evento adverso na faixa etária idosa.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Tabela 10: Síntese da avaliação da qualidade das evidências por tipo de evento adverso grave, segundo sistema de classificação GRADE (continuação)

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Doença viscerotrópica associada à VFA									
14	estudos observacionais e clínicos	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito apresentado	33 casos de doença viscerotrópica associada à VFA foram reportados em 14 estudos avaliados (n= 12464). Desenhos de estudos observacionais avaliados incluíram série de casos, o que aumenta o risco de viés dos dados analisados. 4 estudos foram por meta análise e o resultado demonstrou maior risco de evento adverso na faixa etária idosa.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Tabela 11: Síntese da avaliação da qualidade das evidências por tipo de evento adverso grave, segundo sistema de classificação GRADE (continuação)

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Óbito									
14	estudos observacionais e clínicos	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito apresentado	5 óbitos foram reportados nos 14 estudos avaliados (n=13907). Desenhos de estudo observacionais avaliados incluíram séries de casos, o que aumenta o risco de viés e a imprecisão dos resultados.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

VFA: Vacina contra febre amarela

IC: Intervalo de confiança

a. Alto nível de viés relacionados aos domínios (confundimento, seleção dos participantes, aferição da intervenção, perdas, aferição dos desfechos, relato seletivo dos desfechos) foram identificados individualmente entre os estudos.

Fonte: Elaboração própria

7. DISCUSSÃO

Os achados encontrados nesta revisão mostraram maior risco de EAG para a população acima de 60 anos, com a população idosa apresentando risco três vezes maior de desenvolver EAG quando comparada à população não idosa. Os resultados obtidos na metanálise apontam que esse risco é quase cinco vezes maior para indivíduos acima de 70 anos quando comparado à indivíduos de 60 a 69 anos.

Esses achados estão de acordo com pesquisas anteriores sobre o tema^{59,90-92}, embora nenhuma tenha seus dados oriundos a partir de metanálises. Thomas et al (2012) avaliaram que apenas cinco bancos de dados de vigilância passiva identificaram um pequeno número de casos de doença viscerotrópica associada à VFA, doença neurotrópica associada à VFA e anafilaxia em pessoas de 60 anos ou mais, o que está alinhado com o resultado encontrado a metanálise de prevalência⁵⁸.

Da mesma forma que os resultados encontrados na comparação de EAG após VFA entre a população idosa e não idosa na metanálise de fatores de risco, Khromava et al (2005) verificaram que as taxas de notificação de EAG foram significativamente maiores entre vacinados com idade igual ou superior a 60 anos que entre aqueles de 19- 29 anos de idade (razão da taxa de notificação = 5,9, IC 95% 1,6-22,2) para doença viscerotrópica e eventos neurológicos após a VFA⁸⁹. Resultado semelhante foi encontrado por Monath et al (2005), em que a incidência da notificação de EA neurológicos e multissistêmicos significativos foi três vezes maior para a faixa etária de 65-74 anos (*Report Risk Ratio* (RRR) = 2,82; IC 95% 0,8 - 9,81)⁹¹.

Dentre os tipos de EAG analisados na revisão, o maior risco foi para doença viscerotrópica associada a VFA, de até seis vezes maior quando comparada à população menor de 60 anos. Outros estudos realizados para essa população-alvo encontraram tendência semelhante de maior risco tanto para doença viscerotrópica associada à VFA quanto para manifestações neurológicas associadas à VFA em comparação com outros tipos de EAG^{81,91,93,94}.

Em relação à heterogeneidade encontrada entre os resultados dos estudos, a análise de subgrupo e a meta-regressão mostraram que a idade possui associação com o grau de heterogeneidade encontrado na metanálise de fatores de risco. Isso pode estar relacionado a alguns dos aspectos do processo de imunossenescência,

além de outras possíveis características individuais dos idosos menores de 70 anos presentes nos estudos quando comparados aos com essa idade ou mais^{8,44,45}.

Quanto aos resultados observados na análise referente aos dados de notificação de EAG no SI-PNI, destaca-se o aumento no volume de notificações nos anos de 2017 e 2018, coincidente com o período de aumento expressivo de casos da doença no Brasil, que incentivou a realização de campanhas de vacinação, principalmente na região da costa leste brasileira, até então não considerada zona endêmica da doença e, portanto, uma área sem recomendação de vacina^{3,18,95}. Este fato se reforça quando observamos os estados que possuíram maior volume de notificações (São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo), nos quais vários municípios foram incluídos na área de recomendação de vacina^{3,19}.

Apesar da literatura ressaltar que indivíduos do sexo feminino normalmente desenvolvem respostas de anticorpos mais altas e experimentam mais EAPV do que indivíduos do sexo masculino^{96,97}, os dados encontrados nos estudos incluídos na revisão e nos dados do VAERS e SI-PNI sinalizaram para a predominância de EAG em indivíduos do sexo masculino.

No estudo de Lindsey et al (2016), foi relatado que casos de doença neurológica associada à VFA foram três vezes maior em homens do que em mulheres⁸³. Nos casos notificados de EAG no VAERS, todos ocorreram em indivíduos do sexo masculino, o que pode estar relacionado com a vacinação no grupo de militares. No SI-PNI, 66,7% dos casos também foram notificados para esse mesmo sexo. Esses dados estão em acordo com os achados levantados até o momento pela literatura, mas não permitem aludir uma associação direta ao risco de EAG pela VFA⁹⁶⁻⁹⁹.

Em relação aos achados e a presença de viés de publicação, acredita-se que os estudos excluídos por idioma provavelmente não impactariam nos resultados encontrados na revisão, uma vez que, se tratavam de atas de reunião.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão variou de moderada a crítica, dependendo da ferramenta de avaliação utilizada. Os desenhos de estudo incluídos mais frequentes foram não intervencionais, como os transversais, o que contribui para a diminuição do grau da qualidade encontrada. Essa característica também pode estar associada aos altos grau de heterogeneidades encontradas na

metanálise, visto que os riscos mais altos de viés eram relacionados à seleção dos participantes e perdas.

Isso se refletiu na análise geral da qualidade das evidências da revisão, que sugere confiança baixa e moderada no efeito estimado a partir dos estudos incluídos. Apesar disso, foi observado que as evidências avaliadas nesta revisão apresentam uma forte recomendação contra o uso da VFA na população alvo da revisão por apresentar maior risco de EAG, em especial na faixa etária acima de 70 anos.

A dinâmica e características do programa de pesquisa da VFA tem algumas limitações inerentes, que se refletem nas conclusões desta revisão. Embora tenha sido desenvolvido uma estratégia de pesquisa sensível e incluído várias fontes de banco de dados, poucas publicações foram encontradas neste tópico para esta população específica. Além disso, apenas dois estudos incluídos foram publicados após os últimos surtos da doença, desde 2015.

Esse fato pode estar relacionado a dois fatores principais. Em primeiro lugar, o fato de a VFA não ser rotineiramente recomendada para a população-alvo desta revisão, mas apenas sob julgamento médico^{2,4}. Além disso, como a VFA é considerada uma tecnologia antiga, eficaz e amplamente utilizada, tem gerado ao longo dos anos confiança na segurança da vacina.

O mesmo argumento pode ser utilizado para justificar a limitação encontrada em termos dos denominadores utilizados pelos estudos, que muitas vezes careciam de informações específicas para os diferentes grupos da população acima de 60 anos, dificultando a combinação dos achados em uma medida sumária representativa da realidade.

Nos últimos surtos da doença, desde 2016, a OMS recomendou o uso da vacina 17DD na forma fracionada, uma vez que os surtos de FA tem aumentado drasticamente a demanda por VFA, exigindo campanhas adicionais de imunização em larga escala, esgotando o estoque global e dificultando a imunização de populações endêmicas⁹⁰. Nenhum estudo cobrindo este cenário para pessoas com mais de 60 anos foi identificado para inclusão nesta revisão.

A maioria dos estudos incluídos na revisão coletou dados de países não endêmicos e para viajantes, cuja vacinação ocorre em tempo hábil. Portanto, mais

dados sobre vacinações de rotina e de campanha em pessoas com mais de 60 anos de idade ainda são necessários para entender o risco de EAG nesses contextos. O mesmo se reflete em relação à linhagem da vacina; os estudos incluídos avaliaram principalmente a linhagem 17D. Mais pesquisas ainda são necessárias para ajudar a mapear o risco existente para essa população, permitindo uma recomendação mais específica dependendo do contexto em que o indivíduo está inserido.

Outro ponto importante está relacionado às limitações dos dados oriundos de registros de EAPV baseados em sistema de vigilância passivos, tais como subnotificação de casos, relatórios de não associações temporais e diagnósticas firmadas, dados com vieses (por exemplo, EAG são provavelmente mais relatados do que não graves) e dificuldade em estimar as taxas de incidência. Outra dificuldade do processo de investigação desses sistemas de vigilância é o diagnóstico diferencial, essencial para estabelecer a causalidade de um EAPV e para afastar outras possíveis causas dos sinais e sintomas relatados³⁰.

O estudo tem algumas limitações. Os estudos incluídos nesta revisão podem ter diversos vieses afetando os denominadores utilizados, entre eles as diferenças entre os desenhos dos estudos, a seleção dos participantes, a perda de informações e dos participantes, o que influencia diretamente na confiança das conclusões geradas a partir dos resultados encontrados. O mesmo também ocorreu para os numeradores utilizados, uma vez que a classificação de alguns tipos de EAG variou entre os estudos.

Uma outra limitação intrínseca do estudo está relacionada à investigação da causa dos EAG para esta população específica. Isso porque os eventos encontrados podem estar associados a outros fatores preexistentes para esses indivíduos, como as comorbidades, as quais podem dificultar a comprovação de causalidade entre a aplicação da vacina e o acometimento pelo evento adverso em si^{10,55,100,100,101}.

Especificamente para os dados analisados advindos do SI-PNI, é preciso considerar as limitações na caracterização dos EAPV, avaliação de sua gravidade e fatores associados. A elevada frequência de variáveis '*missing*' e de eventos classificados como 'inconclusivos', por exemplo, pode ter influenciado na obtenção dos resultados para algumas características relacionados ao tipo dos eventos.

Sendo assim, a possibilidade de um viés de classificação, tendo em vista a definição de gravidade do evento notificado ser baseado não apenas na sintomatologia apresentada na ficha de notificação, mas, também, na informação de hospitalização por mais de 24 horas, não permite concluir, sobre todos os registros, quais as manifestações graves nos indivíduos incluídos no banco de dados. Como consequência, é possível que o resultado dos EAG considerados neste estudo por essa fonte de dados possa estar superestimado. Por essa razão, foi realizada apenas uma análise descritiva dos dados disponíveis.

Essa questão reforça a necessidade de melhorias no processo de investigação dos EAPV, cuja qualidade dos registros de notificação e investigação junto aos sistemas nacionais de informações contribui para a realização de avaliações adequadas e de recomendações à população e profissionais de saúde, sobretudo em situações de surtos e epidemias, como é o cenário atual da FA, em que análises oportunas devem ser realizadas e transformadas em decisões eficientes.

Com o surgimento da COVID-19, em dezembro de 2019, a imunização da população idosa passa a ter um papel prioritário na agenda da saúde pública. Estratégias de vacinação para proteger os idosos contra ameaças existentes e emergentes serão necessárias e podem ajudar a mitigar o impacto da COVID-19. Dessa forma, garantir sistemas de vigilância que permitam um monitoramento da efetividade e segurança das vacinas nesse público é fundamental para embasar o processo de tomada de decisão seja no nível individual, dos profissionais de saúde ou gestores¹⁰².

8. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nessa revisão sugerem a existência de um risco mais elevado de EAG pela VFA para indivíduos acima de 60 anos. As evidências encontradas corroboram para que a indicação da VFA em indivíduos acima de 60 anos seja realizada com base na análise criteriosa da avaliação de risco-benefício individual. No entanto, é preciso destacar o fato de que os resultados encontrados sugerem um risco elevado de EAG para indivíduos acima de 70 anos, em especial para doença viscerotrópica e neurotrópica associadas à VFA, contraindicando a utilização da vacina nessa faixa etária.

Considerando que o fenômeno da imunossenescência pode aumentar o risco de EAG e diminuir a resposta imune nos indivíduos idosos, os resultados dessa revisão reforçam a necessidade de enfatizar a estratégia de vacinação da VFA em crianças e jovens. Dessa forma, na ocorrência de eventuais epidemias futuras que, porventura, justificassem a revacinação, a população idosa poderia ter um menor risco de EAPV, visto que em geral esses são relacionados com a primovacinação.

Destaca-se que a análise de risco-benefício individual deve ser realizada com uma ótica particular em regiões onde o cenário epidemiológico reforça um alto risco de contrair a doença, como por exemplo em regiões endêmicas, onde a população é naturalmente exposta por um maior período e existe uma menor proporção de primovacinados. Essa questão deve ser tomada como base para os usuários, profissionais de saúde e outros tomadores de decisão sobre a utilização da tecnologia.

Os achados da revisão reforçam que a manutenção de uma vigilância atuante e o monitoramento sistemático e oportuno dos EAPV é essencial para a garantia da qualidade e segurança no uso da VFA, principalmente em períodos de surto, onde são necessárias a intensificação das estratégias existentes e ampliação da vacinação. Nesse sentido, é importante implementar ações de orientação aos profissionais de saúde quanto à intensificação da vigilância dos EAPV e a comunicação do risco existente e a necessidade da notificação para os indivíduos que serão vacinados.

Durante períodos de epidemias ou surtos de FA, no Brasil e no mundo, geralmente ampliam-se as estratégias de vacinação e, conseqüentemente, a potencial ocorrência de EAPV. Nesses momentos, é imprescindível sensibilizar o profissional

de saúde sobre a importância do preenchimento das fichas de notificação e investigação dos EAPV, com completude e qualidade, bem como seu registro no sistema de informações adequados.

Mais pesquisas são necessárias para ampliar o conhecimento sobre o potencial risco de EAPV para a população estudada em contextos específicos e para o desenvolvimento de novas vacinas contra a doença utilizando diferentes tecnologias, como os estudos de vacinas inativadas contra a FA já em andamento, que possam em geral possuir um perfil menos reatogênico.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO | Yellow fever [Internet]. WHO. World Health Organization; 2014 [cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.who.int/ith/vaccines/yf/en/>
2. Organização Mundial da Saúde. Febre amarela - ficha descritiva [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2018 Aug 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/pt/>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Febre amarela: sintomas, transmissão, vacina e prevenção [Internet]. Informações técnicas. 2018 [cited 2018 Aug 25]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela Guia para Profissionais de Saúde Brasília-DF 2018 1ª edição atualizada [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2018 Aug 25]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/26/Guia-febre-amarela-2018.pdf>
5. Ministério da Saúde. Febre amarela: Situação Epidemiológica / Dados [Internet]. [cited 2018 Aug 20]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao/situacao-epidemiologica-dados>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil-2017/2018 MONITORAMENTO DA SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AMARELA NO BRASIL* [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2018 Aug 25]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/18/Informe-FA-26.pdf>
7. Couto-Lima D, Madec Y, Bersot M, reports SC-S, 2017 undefined. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent Aedes populations. nature.com [Internet]. [cited 2018 Sep 30]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-05186-3>
8. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Edelman R, Sztein MB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. Trends Immunol [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2018 Jun 23];30(7):351–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490609000970?via%3Dihub>
9. Bowdish D, Loukov D, Naidoo A. Immunosenescence: implications for vaccination programs in the elderly. Vaccine Dev Ther [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2018 Aug 20];5:17. Available from: <http://www.dovepress.com/immunosenescence-implications-for-vaccination-programs-in-the-elderly-peer-reviewed-article-VDT>
10. J. Amanna I. Balancing the Efficacy and Safety of Vaccines in the Elderly. Open Longev Sci [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Jun 23];6(1):64–72. Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOLSJ-6-64>

11. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2018 Sep 1]. Available from: <http://editora.saude.gov.br>
12. World Health Organization. Emergencies preparedness, response. Yellow fever [Internet]. WHO. World Health Organization; 2020 [cited 2020 Aug 30]. Available from: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow_fever/en/
13. World Health Organization. Weekly epidemiological record 34, 2020, 95, 393 - 408 - Yellow fever [Internet]. Weekly epidemiological record. 2020 [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-333915>
14. World Health Organisation. International Health Regulations - Third Edition. Who [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 26];2005:84. Available from: <http://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>
15. NOTA INFORMATIVA Nº 143/CGPNI/DEVIT/SVS/MS Recomendações da vacinação contra febre amarela, após a declaração da Organização Mundial da Saúde.
16. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA NO - 204, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2016 [Internet]. Diário Oficial da União. 2016 [cited 2018 Sep 30]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html
17. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública: Febre Amarela [recurso eletrônico] [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [cited 2018 Sep 30]. 48 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_emergencias_febre_amarela.pdf
18. Brasil M da SC-G de V das A do D de I e DT (CGARB/DEIDT/SVS); C-G do, Programa Nacional de Imunizações do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (CGPNI/DEIDT/SVS); Coordenação-Geral de Laboratórios de, Saúde Pública do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde (CGLAB/DAEVS/SVS). Situação epidemiológica da febre amarela no Monitoramento 2019/2020 [Internet]. Brasília; 2020 Nov [cited 2020 Dec 28]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/09/boletim_epidemiologico_svs_46.pdf
19. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Vigilância das Arboviroses do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis(CGARB/DEIDT/SVS). Situação epidemiológica da febre amarela – Monitoramento 2020/2021 [Internet]. Brasília; 2021 Feb [cited 2021 Mar 30]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/11/boletim_epidemiologico_svs_4.pdf
20. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 23, 2020. [Internet]. Brasília; 2020 Jun [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/16/Boletim-epidemiologico-SVS-24-final.pdf>

21. Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM de. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Rev Saude Publica*. 2011 Feb;45(1):173–84.
22. Geneva W|, Switzerland. CAUSALITY ASSESSMENT OF AN ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION (AEFI) 2018 USER MANUAL FOR THE REVISED WHO CLASSIFICATION SECOND EDITION [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 26]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
23. Pharmacovigilance V. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance This report from the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with WHO covers the activities and outputs of the CIOMS/WHO Working Group on [Internet]. 2005 [cited 2019 Oct 26]. Available from: www.who.int/bookorders
24. World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization [Internet]. Geneva; 2014 [cited 2018 Sep 24]. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [cited 2018 Sep 30]. 184 p. Available from: www.saude.gov.br/svswww.saude.gov.br/bvsdisquesaude:0800.61.1997
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [Internet]. Brasília; 2020 [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://sbim.org.br/images/files/manual-vigilancia-epidemiologica-eventos-vacinacao-4ed.pdf>
27. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas [Internet]. 2011 [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28455>
28. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância nº 11 • Julho / 2020 [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 30]. Available from: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigilância+nº+11/80a00a66-9551-4744-8631-1f7c1ddcc333>
29. Moura ADA, Rouberte ESC, Lima FET, Chaves CS, Canto SVE, Lima GG de. Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV): vantagens e desafios / Post-Vaccination Adverse Event Information System (SI-EAPV): advantages and challenges. *Brazilian J Heal Rev* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Mar 30];3(5):15610–22. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/19208>
30. de Oliveira PMN, Lignani LK, da Conceição DA, de Mello Farias PMC, Takey PRG, de Sousa Maia M de L, et al. Surveillance of adverse events following immunization in the late 2010s: An overview of the importance, tools, and challenges. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 30];36.

- Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020001402001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
31. Monath TP. Yellow fever vaccine. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2005 Aug 9 [cited 2018 Aug 26];4(4):553–74. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14760584.4.4.553>
 32. Barnett ED. Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Mar 15 [cited 2018 Aug 26];44(6):850–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/511869>
 33. Monath TP, Fowler E, Johnson CT, Balser J, Morin MJ, Sisti M, et al. An Inactivated Cell-Culture Vaccine against Yellow Fever. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Apr 7 [cited 2018 Sep 24];364(14):1326–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1009303>
 34. Galler R, Freire MS, Jabor AV, Mann GF. The yellow fever 17D vaccine virus: molecular basis of viral attenuation and its use as an expression vector. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 1997 Feb [cited 2018 Aug 20];30(2):157–68. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X1997000200002&lng=en&tlng=en
 35. J. Erin Staples, MD, PhD, Mark Gershman, MD, Marc Fischer M. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010 [cited 2018 Jun 11]. p. 1–27. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5907a1.htm>
 36. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS, BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ. VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA): BULA [Internet]. Brasília; 2016 [cited 2018 Aug 26]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14091032016&pIdAnexo=3189203
 37. de A. Nishioka S, Nunes-Arafjo FRF, Pires WP, Silva FA, Costa HL. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 1998 Jan [cited 2018 Jun 23];3(1):29–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-3156.1998.00164.x>
 38. Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review Systematic review Suggested citation. [cited 2018 Aug 20]; Available from: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.75>
 39. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5675–84.
 40. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, Russell M, Sejvar JJ, Markoff L, et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: A report of 15 cases. *Vaccine*. 2007 Feb 26;25(10):1727–34.
 41. Pan American Health Organization. Viscerotropic Disease Associated with

- Vaccination against Yellow Fever. Case Studies. Guide for facilitator [Internet]. Washington; 2013 [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/YF-CaseStudies-Facilitator-2013.pdf>
42. Pan American Health Organization. Viscerotropic Disease Associated with Vaccination against Yellow Fever Case Studies Guide for facilitator Area of Family and Community Health Comprehensive Family Immunization Project [Internet]. Washington D.C.; 2013 [cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/YF-CaseStudies-Facilitator-2013.pdf>
 43. World Health Organization. World report on Ageing And HeAlth [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 26]. Available from: www.who.int
 44. World Health Organization. Number of people over 60 years set to double by 2050; major societal changes required [Internet]. WHO. World Health Organization; 2015 [cited 2018 Aug 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/older-persons-day/en/>
 45. Ewers I, Rizzo L, Einstein FK-, 2008 undefined. Imunologia e envelhecimento. Einstein [Internet]. 2008 [cited 2018 Aug 26];6(suplemento 1):S13–20. Available from: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/775-Einstein-Suplemento-v6n1-pS13-20.pdf>
 46. Ademokun A, Wu Y, Dunn-Walters D. The ageing B cell population: composition and function. Biogerontology [Internet]. 2010 [cited 2018 Aug 26];11(2):125–37. Available from: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s10522-009-9256-9&casa_token=0d3bg0PNwFIAAAAA:FNq81UcfQ79A5sNM7SHpwjQNj1Y3R393gaF6Gb3iQvfl2yEfUhH2H6hCrb4EjenUzg3c1i6mX1gvQpwi
 47. Leischker AH. Vaccination in Older Adults. In Springer, Cham; 2016 [cited 2018 Jun 23]. p. 563–76. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43099-7_26
 48. Lefebvre JS, Haynes L. Vaccine strategies to enhance immune responses in the aged. Curr Opin Immunol [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 26];25(4):523–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791513000952>
 49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2018 Sep 30]. 236 p. Available from: www.saude.gov.br/svs
 50. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. Vaccine. 2008;26(48):6077–82.
 51. Nordin JD, Parker ED, Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Naleway A, Marcy SM, et al. Safety of the yellow Fever vaccine: a retrospective study. J Travel Med. 2013/10/15. 2013;20(6):368–73.

52. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
53. Miranda GMD, Mendes A da CG, Silva ALA da, Miranda GMD, Mendes A da CG, Silva ALA da. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. *Rev Bras Geriatr e Gerontol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Sep 30];19(3):507–19. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232016000300507&lng=en&tlng=en
54. Monitoramento de Febre Amarela I-SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA MONITORAMENTO DA SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AMARELA NO BRASIL * [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 16]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao->
55. Miyaji KT, Luiz AM, Lara AN, do Socorro Souza Chaves T, Piorelli R de O, Lopes MH, et al. Active assessment of adverse events following yellow fever vaccination of persons aged 60 years and more. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2013 Feb 27 [cited 2018 Jun 23];9(2):277–82. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.22714>
56. Rafferty E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: A systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2013 Dec 2 [cited 2018 Jun 23];31(49):5798–805. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13012711?via%3Dihub>
57. Seligman SJ. Risk groups for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD). *Vaccine* [Internet]. 2014 Oct 7 [cited 2018 Jun 23];32(44):5769–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14011748?via%3Dihub>
58. Tanizaki R, Ujiie M, Hori N, Kanagawa S, Kutsuna S, Takeshita N, et al. Comparative study of adverse events after yellow fever vaccination between elderly and non-elderly travellers: questionnaire survey in Japan over a 1-year period. *J Travel Med* [Internet]. 2016 Mar 28 [cited 2018 Jun 23];23(3):taw012. Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article-lookup/doi/10.1093/jtm/taw012>
59. Williamson T, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Thomas RE. The Safety of Yellow Fever Vaccine 17D or 17DD in Children, Pregnant Women, HIV+ Individuals, and Older Persons: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2018 Jun 23];86(2):359–72. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2012.11-0525>
60. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* [Internet]. 2005 May 9 [cited 2018 Aug 20];23(25):3256–63. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05001283?via%3Dihub>
61. Higgins JPT GS (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5. The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2018 Sep 1]. Available from: www.handbook.cochrane.org
 62. Pai M, McCulloch M, Gorman J, ... NP-TN medical, 2004 undefined. *Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide*. europepmc.org [Internet]. [cited 2018 Sep 1]; Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/15141602>
 63. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman D., et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *bmj* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 6];352:157. Available from: <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i157.abstract>
 64. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 Dec 26];4(1):1. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1>
 65. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews [Internet]. [cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/#aboutpage>
 66. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2018 Sep 2];6(7):e1000097. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
 67. by Julian Higgins EP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016.
 68. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2019 Apr 23];355:i4919. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733354>
 69. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e, Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2018 Sep 2]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf
 70. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. Vol. 327, *British Medical Journal*. 2003. p. 557–60.
 71. Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Summing up evidence: One answer is not always enough. Vol. 351, *Lancet*. Lancet Publishing Group; 1998. p. 123–7.
 72. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 466, DE

- 12 DE DEZEMBRO DE 2012 [Internet]. Diário Oficial da União. 2012 [cited 2018 Oct 5]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
73. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016 [Internet]. Diário Oficial da União. 2016 [cited 2018 Oct 5]. p. 10. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/reso510.pdf>
74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adverse Events Associated with 17D-Derived Yellow Fever Vaccination --- United States, 2001-2002. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2002 [cited 2020 Oct 25];51(44):989–93. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5144a1.htm>
75. Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FLC, Boin I, Percegon L, Saber LTS, et al. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2020 Oct 25];14(3):237–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3062.2011.00686.x>
76. Bae H, Domingo C, Tenorio A, Ory F de, Muñoz J, Weber P, et al. Immune Response during Adverse Events after 17D-Derived Yellow Fever Vaccination in Europe. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2020 Oct 25];197(11):1577–84. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/587844>
77. Biscayart C, Carrega MEP, Sagradini S, Gentile Á, Stecher D, Orduna T, et al. Yellow fever vaccine-associated adverse events following extensive immunization in Argentina. *Vaccine*. 2014 Mar 5;32(11):1266–72.
78. Breugelmans JG, Lewis RF, Agbenu E, Veit O, Jackson D, Domingo C, et al. Adverse events following yellow fever preventive vaccination campaigns in eight African countries from 2007 to 2010. *Vaccine*. 2013 Apr 3;31(14):1819–29.
79. Cottin P, Niedrig M, Domingo C. Safety profile of the yellow fever vaccine Stamaril®: a 17-year review. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2013 Nov 9 [cited 2020 Oct 25];12(11):1351–68. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14760584.2013.836320>
80. Maria Henrique da Mota L, Cristina Vanderley Oliveira A, Aires Corrêa Lima R, Luiz dos Santos-Neto L, Luiz Tauil P. Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossupressores Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. Vol. 42, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.
81. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005 May 9;23(25):3256–63.
82. Lawrence GL. MAB and RBK. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Commun Dis Intell Q Rep* [Internet]. 2004 Aug 12 [cited 2020 Oct 25];28(2):244. Available from:

- <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-pubs-cdi-2004-cdi2802-htm-cdi2802o.htm>
83. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *J Travel Med* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Oct 25];23(5). Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article/23/5/taw045/2579333>
 84. Martin M, Weld LH, Tsai TF, Mootrey GT, Chen RT, Niu M, et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2001 [cited 2020 Oct 25];7(6):945–51. Available from: [/pmc/articles/PMC2631902/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581112/)
 85. Martins R de M, Pavão ALB, de Oliveira PMN, dos Santos PRG, Carvalho SMD, Mohrdieck R, et al. Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine*. 2014 Nov 20;32(49):6676–82.
 86. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2008 Nov 11;26(48):6077–82.
 87. Monath TP, Nichols R, Archambault WT, Moore L, Marchesani R, Tian J, et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2020 Oct 25];66(5):533–41. Available from: <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2002.66.533>
 88. Ujo ESAA, Lima WJR, Correia AMMS. SEGURANÇA DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA EM IDOSOS. REGISTRO DA EXPERIÊNCIA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA IDOSOS NA BAIXADA SANTISTA. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Oct 25];22:66–7. Available from: <http://bjid.elsevier.es/en-seguranca-da-vacina-contra-febre-articulo-S1413867018308158>
 89. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJJ, Holmes DA, Tseng J, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: A report of four cases. *Lancet*. 2001 Jul 14;358(9276):98–104.
 90. Khromava A, Eidex R, Weld L, Vaccine KK-, 2005 undefined. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Elsevier* [Internet]. [cited 2018 Sep 1]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05001283>
 91. Rafferty E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: A systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(49):5798–805. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84887610809&doi=10.1016%2Fj.vaccine.2013.09.030&partnerID=40&md5=d63248f0b04980b4d53cd277cf2e1e69>
 92. Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, et al. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum*

- Vaccin. 2006/10/03. 2005;1(5):207–14.
93. Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: A systematic review. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal* [Internet]. 2018;42. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85052020656&partnerID=40&md5=f46c0c6a9722d2efff45c2eb48e2df58>
 94. Martin M, Weld LH, Tsai TF, Mootrey GT, Chen RT, Niu M, et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis*. 2001/12/19. 2001;7(6):945–51.
 95. Cavalcante KRLJ, Tauil PL. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Apr 1];26(3):617–20. Available from: <http://www.who.int/emergencies/yellow-fever/>
 96. Harper A, Flanagan KL. Effect of sex on vaccination outcomes: important but frequently overlooked. Vol. 41, *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd; 2018. p. 122–7.
 97. Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity [Internet]. Vol. 41, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2019 [cited 2021 Apr 7]. p. 239–49. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0726-5>
 98. Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2018 Jun 18 [cited 2021 Apr 7];42:e75. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49083>
 99. Lucena ARFP, Souza LR de O, Percio J, Carvalho SMD, Romano APM, Domingues CMAS. Fatores associados à gravidade dos eventos adversos pós-vacinação contra a febre amarela durante o maior surto da doença registrado no Brasil, 2016-2017. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 7];29(1):e2018331. Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742020000100020&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 100. Jaeger VK, Tschudi N, Rüegg R, Hatz C, Bühler S. The elderly, the young and the pregnant traveler -- A retrospective data analysis from a large Swiss Travel Center with a special focus on malaria prophylaxis and yellow fever vaccination. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2018 Jun 23];13(6):475–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893915001532?via%3Dihub>
 101. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The safety of yellow fever vaccine 17D or 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: systematic review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 Feb [cited 2018 Jun 23];86(2):359–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302874>
 102. Privor-Dumm LA, Poland GA, Barratt J, Durrheim DN, Deloria Knoll M,

Vasudevan P, et al. A global agenda for older adult immunization in the COVID-19 era: A roadmap for action. In: *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE REGISTRO DA REVISÃO NO PROSPERO (CRD42020160430)

SAFETY OF YELLOW FEVER VACCINE IN ELDERLY: systematic review

Review question

To assess the risk of serious adverse events in the elderly following yellow fever vaccination.

Search

A comprehensive electronic literature search will be conducted, from inception of each database to the date of the search. The following databases will be searched: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Toxiline, the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Web of Science, Open Grey, Grey Literature Report, European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, Morbidity and Mortality Weekly Report, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, FDA Adverse Event Reporting System and ClinicalTrials.gov. Additionally, data related to serious adverse events (SAE) in elderly will be collected from two post marketing surveillance databases will be consulted: Brazilian National Immunization Information System and The American Vaccine Adverse Event Reporting System. The reference lists of relevant studies identified by literature search will also be searched and assessed for inclusion eligibility.

The following is the provisional search strategy for PubMed, which will be adapted to other databases:

((((((((((((((((((((((aged[MeSH Terms]) OR aged[Title/Abstract]) OR (aged, 80 and over[MeSH Terms])) OR (aged, 80[Title/Abstract] AND over[Title/Abstract])) OR elder[MeSH Terms]) OR elder[Title/Abstract]) OR elders[MeSH Terms]) OR elders[Title/Abstract]) OR geriatric[MeSH Terms]) OR geriatric[Title/Abstract]) OR old people[MeSH Terms]) OR old people[Title/Abstract]) OR senior[MeSH Terms]) OR senior[Title/Abstract]) OR elderly[MeSH Terms]) OR elderly[Title/Abstract]) OR aging[MeSH Terms]) OR aging[Title/Abstract])) AND (((((((((((("yellow fever

viscerotropic[Title/Abstract]) OR viscerotropic[MeSH Terms]) OR viscerotropic adverse events[Title/Abstract]) OR viscerotropic adverse events[MeSH Terms]) OR *adverse drug reaction reporting system[Title/Abstract]) OR viscerotropic disease[Title/Abstract]) OR viscerotropic disease[MeSH Terms]) OR anaphylactic[Title/Abstract]) OR anaphylactic[MeSH Terms]) OR hypersensitivity[Title/Abstract]) OR hypersensitivity[MeSH Terms]) OR anaphylactic reactions[Title/Abstract]) OR anaphylactic reactions[MeSH Terms]) OR death[Title/Abstract]) OR death[MeSH Terms]) OR mortality[Title/Abstract]) OR mortality[MeSH Terms]) OR multiple organ failure[Title/Abstract]) OR multiple organ failure[MeSH Terms])

Types of study to be included

We considered eligible for inclusion in this review interventional studies as clinical trial and observational studies as prospective and retrospective cohort, case-control, time series, ecological and case series. In addition, Adverse events following immunization (AEFI) surveillance bases will be consulted.

Condition or domain being studied

Yellow Fever (YF) is a mosquito-borne viral disease of humans, which can be asymptomatic or cause a wide spectrum of diseases, from mild symptoms to severe illness with bleeding, jaundice and, in extreme cases, ultimately death. The disease is endemic in countries in the tropical regions of Africa and South America, with sub-Saharan Africa accounting for over 90% of reported cases and deaths. Yellow fever poses a considerable health care burden and a serious risk to residents of disease-endemic regions, non-immunized travelers entering disease-endemic areas, and persons moving within their own country from low-risk to high-risk regions. There is no known cure or specific treatment for YF. Supportive treatment remains the primary means of disease management.

Yellow Fever Vaccine (YFV) is considered the most important means to prevent the disease. It is a safe and effective immunobiological, requiring only one dose to ensure protection against the disease. However, in some situations they may present a higher risk of AEFI, requiring an individualized risk-benefit assessment to recommend the vaccine, such as that of people over 60, due to the natural process of immunosenescence.

In recent decades, YF virus emergence / reemergence processes have had a significant impact on human and animal populations, represented by extensive outbreaks in humans and epizootics in nonhuman primates.

In addition, with the increase in life expectancy of the world population and the process of demographic transition, demonstrating the aging of the population, it is necessary to discuss prevention and health promotion measures for the elderly. And in the current scenario this includes ways prevention against AF, such as vaccination.

There are some systematic reviews that address the analysis of YFV AEFI in the elderly. However, they review only articles published until 2012, before the latest major AF outbreaks in the world and the increase in vaccine recommendation areas.

Thus, understanding the main AEFIs that occur in the elderly population and their frequency is essential to support the decision of doctors, patients and health managers regarding the risk-benefit for vaccine recommendation in this new epidemiological scenario in the country.

Participants/population

Individuals, male and female, with age superior to 60 years, which were vaccinated with YFV, independently of vaccine brand and strains.

Intervention(s), exposure(s)

YFV of 17D, 17DD and 17D-204 strains and subcepts.

Comparator(s)/control

Not applicable.

Context

YF is considered a major public health issue worldwide. YF is a high-fatality mosquito-borne viral hemorrhagic fever. It is endemic in the tropical areas of African countries and Latin America.

Immunization is the best form of prevention against YF. YFV is considered effective and safe. However, currently marketed vaccines are of the attenuated type, which contain live but weakened viral agents and have the risk of producing AEFI in some specific populations.

The World Health Organization (WHO) advises vaccination for all persons aged six months or older living in at-risk countries or areas, except pregnant women and nursing mothers, who can still be vaccinated during epidemics or if they inevitably travel. for high risk areas. Similarly, WHO warns that individuals 60 years and older are at risk for AEFI, and the risk and benefits need to be weighed.

Concern about the safety of YFV becomes more relevant in a scenario of increasing areas of disease transmission, as demonstrated by major outbreaks that have occurred in African countries and Brazil since 2016. Thus, a larger portion of people would be susceptible to YF infection.

With the process of demographic transition and the aging of the world population, assessing the safety of vaccines in the elderly is a key issue for policies to prevent this population against infectious diseases, as this age group is susceptible and important in relation to YF.

As recommendations for vaccination in this population are based on risk-benefit assessment, safety studies and frequency of SAE assessments are important for decision-making by health professionals and managers.

Main outcome(s)

SAE related to YFV such as: anaphylaxis, YFV-associated neurological manifestations, Viscerotropic YFV-associated disease and death.

Data extraction (selection and coding)

Two reviewers (AA, LW) will independently screen the titles and abstracts of identified studies for eligibility. Full-text articles for all abstracts considered relevant by at least one of the two independent review authors will be obtained, and both reviewers will independently complete an eligibility form for each study considered relevant. Any disagreements on the eligibility of any full-text article will be resolved by discussion between the two reviewers (AA, LG), and if a consensus is not arrived at, a third reviewer (JU) will be consulted as a tiebreaker. Where published abstracts do not allow for conclusive assessment of eligibility, additional information from authors will be obtained. Following the identification of eligible studies and subsequent inclusion, two reviews (AA, LW) will independently extract and record all relevant data using a standardized data extraction collection form. Study eligibility will be re-verified at the

start of data extraction. Extracted data will include study design and methods, participant characteristics, intervention characteristics and outcomes. Any disagreements between the two reviewers will be resolved by discussion, and if a consensus is not arrived at, a third reviewer (JU) will arbitrate. If required data are not available from an individual study, the author(s) will be contacted to provide further information. Extracted data will be entered by AA and LW into Epidata 3.1, and AA will double-check the entered data for accuracy.

Risk of bias (quality) assessment

Two reviewers (AA, LW) will independently assess each included study for risk of bias. For randomized trials, we will use the Cochrane risk of bias tool, which contains seven specific domains. The seven domains include random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and 'other issues'. For each included study, the two review authors will independently describe and make judgement of 'Low risk' of bias, 'High risk' of bias, or 'Unclear risk' of bias accordingly. Both reviewer's independent risk of bias assessments will be compared, and any discrepancies will be resolved by discussion and consensus. Should the two reviewers not arrive at a consensus assessment, a third reviewer will arbitrate. For non-randomized studies, we will assess risk of bias using the ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomised Studies - of Interventions) tool.

The GRADE methodology will be used to assess the quality of review evidence. When data for the same result from two or more studies can be pooled, the quality of evidence for this result is assessed for the studies providing this data. The quality rating has four levels: high, moderate, low, and very low. This analysis will be performed using the GRADE pro tool.

Strategy for data synthesis

The data extracted from the studies that make up a review will be qualitatively synthesized and grouped, depending on the study planning homogeneity, method and outcomes.

An evaluation of data heterogeneity will be performed using I^2 tests (close to 0% indicates no heterogeneity between studies; close to 25% indicates low heterogeneity;

close to 50% indicates moderate heterogeneity; and close to 75% indicates high heterogeneity between studies). studies considering 0% to 40% - not significant; 30% to 60% - moderate heterogeneity; 50% to 90% - substantial heterogeneity; and 75% to 100% - significant heterogeneity), by the proportion of variation between studies. We will also use the test and the square (recommended for a more conservative significance level of $p < 0.05$), assuming that the findings of the primary studies are equal (null hypothesis) and checking whether the data found refute this hypothesis. If heterogeneity is considered above substantial, a narrative analysis synthesized by the studies will be conducted.

If possible, after this evaluation, an analysis will be conducted to combine the results obtained. The statistical method for combining studies will be established based on the degree of diversity and heterogeneity (random effect or fixed effect model).

The results of each study will be expressed as risk ratios (RR) with a 95% confidence interval for dichotomous data or difference media as their default standard for continuous data. Different selection possibilities will be performed depending on the applicable study designs.

A first analysis will be conducted in studies that show association measures, groups with EAG outcomes will be shown with the control group through RR and the 95% confidence interval. A second possible analysis is to compare EAG frequency rates in people aged 60 and over compared to those under 60 using a confidence interval of RR and 95%.

A subgroup analysis used in the age, study design, comorbidity, and vaccine dose data is also allowed, if possible, as well as a sensitivity analysis to examine as individual contributions from studies of general representativeness of heterogeneity found by factors related to characteristics of participants and intervention, evaluate a relationship between one or more covariates with outcome-variations.

For the publication exam, the preparation and analysis of the funnel chart will be performed.

STATA 15 will be used with the packages "metan" and "metaprop" for statistical analysis of data. If extracted data allow, dichotomous outcomes related to the effect

will be summarized by Risk Ratios (RR), with a 95% confidence interval. The unit of analysis will be individual per subject included in each study.

Finally, for the interpretation of the results, there will be a discussion about the implications of the results in the clinical practice and in the permits of the included studies. And, for the elaboration of the dissertation text that contains the results of the review performed and for the article to be developed, the parameters not provided in the PRISMA directive will be obeyed.

Analysis of subgroups or subsets

If data allows, we will conduct subgroup analyses, with subgroups defined by type of study design (randomized or not), age, comorbidity and vaccine dose.

Contact details for further information

Ariane de Jesus Lopes de Abreu – arianeabreu.rj@gmail.com

Organizational affiliation of the review

Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias de Saúde, Instituto Nacional de Cardiologia

Review team members and their organizational affiliations

Ariane de Jesus Lopes de Abreu, Instituto Nacional de Cardiologia

José Ueleres Braga, Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Leticia Wigg, Instituto Nacional de Cardiologia

Rosângela Caetano, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Type and method of review

Epidemiologic, Non-intervention, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 May 2019

Anticipated completion date

31 October 2020

Funding sources/sponsors

None.

Conflicts of interest

None.

Language

Portuguese.

Country

Brazil.

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Humans; Yellow Fever; Yellow Fever Vaccine; Yellow fever virus

Date of registration in PROSPERO

To be defined.

Date of publication of this version

To be defined.

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

postmarketing[Title/Abstract]) OR Product Surveillance, Postmarketing[MeSH Terms]) OR postmarketing adverse event[Title/Abstract]) OR harm[Title/Abstract]) OR harm[MeSH Terms]) OR vaccine safety[Title/Abstract]) OR vaccine safety[MeSH Terms]) OR safety[Title/Abstract]) OR safety[MeSH Terms]) OR vaccine effects[Title/Abstract]) OR vaccine effects[MeSH Terms]) OR specific adverse effects[Title/Abstract]) OR specific adverse effects[MeSH Terms]) OR risk[Title/Abstract]) OR risk[MeSH Terms]) OR guillain barre syndrome[Title/Abstract]) OR guillain barre syndrome[MeSH Terms]) OR Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract]) OR Guillain-Barre Syndrome[MeSH Terms]) OR encephalomyelitis[Title/Abstract]) OR encephalomyelitis[MeSH Terms]) OR acute disseminated encephalomyelitis[Title/Abstract]) OR acute disseminated encephalomyelitis[MeSH Terms]) OR yellow fever vaccine/adverse effects[Title/Abstract]) OR yellow fever vaccine/adverse effects[MeSH Terms]) OR meningoencephalitis[Title/Abstract]) OR meningoencephalitis[MeSH Terms]) OR vaccine associated neurologic disease[Title/Abstract]) OR vaccine associated neurologic disease[MeSH Terms]) OR nerotropic[Title/Abstract]) OR nerotropic[MeSH Terms]) OR nervous system diseases[Title/Abstract]) OR nervous system diseases[MeSH Terms]) OR vaccine associated viscerotropic disease[Title/Abstract]) OR vaccine associated viscerotropic disease[MeSH Terms]) OR viscerotropic[Title/Abstract]) OR viscerotropic[MeSH Terms]) OR viscerotropic adverse events[Title/Abstract]) OR viscerotropic adverse events[MeSH Terms]) OR *adverse drug reaction reporting system[Title/Abstract]) OR viscerotropic disease[Title/Abstract]) OR viscerotropic disease[MeSH Terms]) OR anaphylactic[Title/Abstract]) OR anaphylactic[MeSH Terms]) OR hypersensitivity[Title/Abstract]) OR hypersensitivity[MeSH Terms]) OR anaphylactic reactions[Title/Abstract]) OR anaphylactic reactions[MeSH Terms]) OR death[Title/Abstract]) OR death[MeSH Terms]) OR mortality[Title/Abstract]) OR mortality[MeSH Terms]) OR multiple

adverse effect[MeSH Terms]) OR adverse event[Title/Abstract]) OR reaction[Title/Abstract]) OR reaction[MeSH Terms]) OR side effect[Title/Abstract]) OR vaccination/adverse effects[Title/Abstract]) OR vaccination/adverse effects[MeSH Terms]) OR *adverse events following immunization[Title/Abstract]) OR vaccine surveillance[Title/Abstract]) OR vaccine surveillance[MeSH Terms]) OR postmarketing[Title/Abstract]) OR Product Surveillance, Postmarketing[MeSH Terms]) OR postmarketing adverse event[Title/Abstract]) OR harm[Title/Abstract]) OR harm[MeSH Terms]) OR vaccine safety[Title/Abstract]) OR vaccine safety[MeSH Terms]) OR safety[Title/Abstract]) OR safety[MeSH Terms]) OR vaccine effects[Title/Abstract]) OR vaccine effects[MeSH Terms]) OR specific adverse effects[Title/Abstract]) OR specific adverse effects[MeSH Terms]) OR risk[Title/Abstract]) OR risk[MeSH Terms]) OR guillain barre syndrome[Title/Abstract]) OR guillain barre syndrome[MeSH Terms]) OR Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract]) OR Guillain-Barre Syndrome[MeSH Terms]) OR encephalomyelitis[Title/Abstract]) OR encephalomyelitis[MeSH Terms]) OR acute disseminated encephalomyelitis[Title/Abstract]) OR acute disseminated encephalomyelitis[MeSH Terms]) OR yellow fever vaccine/adverse effects[Title/Abstract]) OR yellow fever vaccine/adverse effects[MeSH Terms]) OR meningoencephalitis[Title/Abstract]) OR meningoencephalitis[MeSH Terms]) OR vaccine associated neurologic disease[Title/Abstract]) OR vaccine associated neurologic disease[MeSH Terms]) OR nerotropic[Title/Abstract]) OR nerotropic[MeSH Terms]) OR nervous system diseases[Title/Abstract]) OR nervous system diseases[MeSH Terms]) OR vaccine associated viscerotropic disease[Title/Abstract]) OR vaccine associated viscerotropic disease[MeSH Terms]) OR viscerotropic[Title/Abstract]) OR viscerotropic[MeSH Terms]) OR viscerotropic adverse events[Title/Abstract]) OR viscerotropic adverse events[MeSH Terms]) OR *adverse drug reaction reporting system[Title/Abstract]) OR viscerotropic disease[Title/Abstract]) OR viscerotropic

disease[MeSH Terms]) OR
 anaphylactic[Title/Abstract]) OR
 anaphylactic[MeSH Terms]) OR
 hypersensitivity[Title/Abstract]) OR
 hypersensitivity[MeSH Terms]) OR
 anaphylactic reactions[Title/Abstract]) OR
 anaphylactic reactions[MeSH Terms]) OR
 death[Title/Abstract]) OR death[MeSH
 Terms]) OR mortality[Title/Abstract]) OR
 mortality[MeSH Terms]) OR multiple
 organ failure[Title/Abstract]) OR multiple
 organ failure[MeSH Terms])

• EMBASE

Termos PICO	Nº	Estratégia de Busca	Resultados	Data
População	#1	(((((('very elderly'/exp) OR ('aged'/exp) OR ('older') OR ('aging') OR ('senior\$)OR ('old AND people') OR ('elderly') OR ('geriatric\$') OR ('elderes')	3.816.620	03/08/2019
Intervenção	#2	(((((('yellow fever vaccine'/exp) OR ('yf vax') OR ('stamaril') OR ('yellow fever vaccine'/exp/dd_ae) OR ('17d' AND vaccin*) OR ('17d 204' AND vaccin*) OR ('17dd' AND vaccin*) OR (asibi AND strain*)	2.675	03/08/2019
Desfechos	#3	(((((('adverse event'/exp) OR ('vaccine'/exp/dd_ae) OR ('side effect'/exp) OR ('safety'/exp) OR ('postmarketing surveillance'/exp) OR ('guillain barre syndrome') OR ('encephalomyelitis') OR ('acute disseminated encephalomyelitis') OR ('meningoencephalitis') OR ('vaccine' AND 'associated' AND 'neurologic' AND 'disease') OR ('vaccine' AND 'associated' AND 'neurotropic' AND 'disease') OR ('neurotropic') OR ('neurologic disease'/exp) OR ('vaccine' AND 'associated' AND 'viscerotropic' AND 'disease') OR ('viscerotropic') OR ('viscerotropic' AND 'adverse' AND 'events') OR ('viscerotropic disease') OR ('anaphylaxis'/exp) OR ('death') OR ('mortality') OR ('multiple' AND 'organ' AND 'failure')	6.066.575	03/08/2019

Final	#1 AND #2 AND #3	('very elderly'/exp OR 'aged'/exp OR older OR aging OR senior\$ OR (old AND people) OR elderly OR geriatric\$ OR eldres) AND ('yellow fever vaccine'/exp OR 'yf vax' OR stamaril OR 'yellow fever vaccine'/exp/dd_ae OR (17d AND vaccin*) OR ('17d 204' AND vaccin*) OR (17dd AND vaccin*) OR (asibi AND strain*)) AND ('adverse event'/exp OR 'vaccine'/exp/dd_ae OR 'side effect'/exp OR 'safety'/exp OR 'postmarketing surveillance'/exp OR 'guillain barre syndrome' OR encephalomyelitis OR 'acute disseminated encephalomyelitis' OR meningoencephalitis OR (vaccine AND associated AND neurologic AND disease) OR (vaccine AND associated AND neurotropic AND disease) OR neurotropic OR 'neurologic disease'/exp OR (vaccine AND associated AND viscerotropic AND disease) OR viscerotropic OR (viscerotropic AND adverse AND events) OR 'viscerotropic disease' OR 'anaphylaxis'/exp OR death OR mortality OR (multiple AND organ AND failure))	333	15/08/2019
--------------	------------------------------	--	-----	------------

- **SCOPUS**

Termos PICO	Nº	Estratégia de busca	Resultados	Data
População	#1	(TITLE-ABS-KEY (aged) OR TITLE-ABS-KEY (elderly) OR TITLE-ABS-KEY (aged 80 AND over) OR TITLE-ABS-KEY (senior) OR TITLE-ABS-KEY (old) OR TITLE-ABS-KEY (old AND people) OR TITLE-ABS-KEY (aging) OR TITLE-ABS-KEY (geriatric))	6.942.131	11/08/2019
Intervenção	#2	TITLE-ABS-KEY ("Yellow Fever Vaccine" OR "yellow fever vaccination" OR "Yellow Fever Vaccine" OR "17D vaccine" OR "17D-204 vaccine" OR "17DD vaccine" OR "asibi strain" OR "YF-VAX")	2.715	11/08/2019
Desfechos	#3	(TITLE-ABS-KEY ("adverse effects" OR "complications" OR "side effects" OR "safety" OR "interaction response" OR "effect" OR "event" OR "reaction" OR "side effect" OR "vaccination adverse effects" OR "adverse events following immunization" OR "vaccine surveillance") OR TITLE-ABS-KEY ("postmarketing" OR "postmarketing adverse event" OR "harm" OR "vaccine	22.898.772	11/08/2019

		safety" OR "vaccine effects" OR "specific adverse effects" OR "risk" OR "guillain barre syndrome" OR "encephalomyelitis" OR "acute disseminated encephalomyelitis") OR TITLE-ABS-KEY ("meningoencephalitis" OR "vaccine associated neurologic disease" OR "vaccine associated neurotropic disease" OR "neurotropic" OR "nervous system diseases" OR "vaccine associated viscerotropic disease" OR "viscerotropic") OR TITLE-ABS-KEY ("viscerotropic adverse events" OR "adverse drug reaction reporting system" OR "viscerotropic disease" OR "anaphylactic" OR "hypersensitivity" OR "anaphylactic reactions" OR "death" OR "mortality" OR "multiple organ failure"))		
Final	#1 AND #2 AND #3	((TITLE-ABS-KEY (aged) OR TITLE-ABS-KEY (elderly) OR TITLE-ABS-KEY (aged 80 AND over) OR TITLE-ABS-KEY (senior) OR TITLE-ABS-KEY (old) OR TITLE-ABS-KEY (old AND people) OR TITLE-ABS-KEY (aging) OR TITLE-ABS-KEY (geriatric))) AND (TITLE-ABS-KEY ("Yellow Fever Vaccine" OR "yellow fever vaccination" OR "Yellow Fever Vaccine" OR "17D vaccine" OR "17D-204 vaccine" OR "17DD vaccine" OR "asibi strain" OR "YF-VAX")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("adverse effects" OR "complications" OR "side effects" OR "safety" OR "interaction response" OR "effect" OR "event" OR "reaction" OR "side effect" OR "vaccination adverse effects" OR "adverse events following immunization" OR "vaccine surveillance") OR TITLE-ABS-KEY ("postmarketing" OR "postmarketing adverse event" OR "harm" OR "vaccine safety" OR "vaccine effects" OR "specific adverse effects" OR "risk" OR "guillain barre syndrome" OR "encephalomyelitis" OR "acute disseminated encephalomyelitis") OR TITLE-ABS-KEY ("meningoencephalitis" OR "vaccine associated neurologic disease" OR "vaccine associated neurotropic disease" OR "neurotropic" OR "nervous system diseases" OR "vaccine	400	15/08/2019

associated viscerotropic disease" OR "viscerotropic") OR TITLE -ABS-KEY ("viscerotropic adverse events" OR "adverse drug reaction reporting system" OR "viscerotropic disease" OR "anaphylactic" OR "hypersensitivity" OR "anaphylactic reactions" OR "death" OR "mortality" OR "multiple organ failure"))

• LILACS

Termos PICO	Nº	Estratégia de busca	Resultados	Data
População	#1	(mh:(("aged"))) OR (mh:(aged 80 and over)) OR (mh:(("elderly"))) OR (tw:(elderly)) OR (tw:(geriatric\$)) OR (tw:(senior\$)) OR (mh:(("older adult"))) OR (tw:(aging)) OR (tw:(old people))	42.418	14/08/2019
Intervenção	#2	(mh:(("yellow fever vaccine"))) OR (mh:(("yellow fever vaccine/ adverse effects"))) OR (mh:(("yellow fever vaccine/ toxicity"))) OR (tw:(("yellow fever vaccination"))) OR (tw:(17D vaccin*)) OR (tw:(17DD vaccin*)) OR (tw:(17D-204 vaccin*)) OR (tw:(asibi strain*)) OR (tw:(("yf-vax")))	2.017	14/08/2019
Desfechos	#3	(tw:(("adverse effects"))) OR (tw:(("adverse event"))) OR (tw:(("side effect"))) OR (mh:(("Product Surveillance, Postmarketing"))) OR (mh:(("risk management"))) OR (mh:(("safety"))) OR (tw:(("yellow fever vaccine/toxicity"))) OR (mh:(("vaccine/toxicity"))) OR (tw:(("reaction"))) OR (mh:(("vaccination/ adverse effect"))) OR (tw:(("postmarketing adverse event"))) OR (tw:(("harm*"))) OR (tw:(("vaccine safety"))) OR (tw:(("vaccine effects"))) OR (mh:(("acute disseminated encephalomyelitis"))) OR (mh:(("meningoencephalitis"))) OR (tw:(("vaccine associated neurotropic disease"))) OR (tw:(("neurotropic"))) OR (tw:(("vaccine associated viscerotropic disease"))) OR (tw:(("viscerotropic"))) OR (tw:(("*adverse drug reaction reporting system"))) OR (tw:(("viscerotropic disease"))) OR (mh:(("Anaphylaxis"))) OR (mh:(("Hypersensitivity"))) OR (mh:(("death"))) OR (mh:(("yellow fever vaccine/mortality")))	52.002	14/08/2019
Final	#1 AND #2 AND #3	(tw:(((mh:(("aged"))) OR (mh:(aged 80 and over)) OR (mh:(("elderly"))) OR (tw:(elderly)) OR (tw:(geriatric\$)) OR (tw:(senior\$)) OR (mh:(("older adult"))) OR (tw:(aging)) OR (tw:(old people))))))	8	15/08/2019

AND (tw:((mh:("yellow fever vaccine"))
 OR (mh:("yellow fever vaccine/
 adverse effects")) OR (mh:("yellow
 fever vaccine/ toxicity")) OR
 (tw:("yellow fever vaccination")) OR
 (tw:(17D vaccin*)) OR (tw:(17DD
 vaccin*)) OR (tw:(17D-204 vaccin*))
 OR (tw:(asibi strain*)) OR (tw:("yf-
 vax")))) AND (tw:((tw:("adverse
 effects")) OR (tw:("adverse event"))
 OR (tw:("side effect")) OR
 (mh:("Product Surveillance,
 Postmarketing")) OR (mh:("risk
 management")) OR (mh:("safety")) OR
 (tw:("yellow fever vaccine/toxicity"))
 OR (mh:("vaccine/toxicity")) OR
 (tw:("reaction")) OR (mh:("vaccination/
 adverse effect")) OR
 (tw:("postmarketing adverse event"))
 OR (tw:("harm*")) OR (tw:("vaccine
 safety")) OR (tw:("vaccine effects"))
 OR (mh:("acute disseminated
 encephalomyelitis")) OR
 (mh:("meningoencephalitis")) OR
 (tw:("vaccine associated neurotropic
 disease")) OR (tw:("neurotropic")) OR
 (tw:("vaccine associated viscerotropic
 disease")) OR (tw:("viscerotropic")) OR
 (tw:("*adverse drug reaction reporting
 system")) OR (tw:("viscerotropic
 disease")) OR (mh:("Anaphylaxis"))
 OR (mh:("Hypersensitivity")) OR
 (mh:("death")) OR (mh:("yellow fever
 vaccine/mortality"))))

- Toxiline

Termos PICO	Nº	Estratégia de busca	Resultados	Data
População	#1	'Aged'	500.000	27/05/2019
Intervenção	#2	'yellow fever vaccine'	375	27/05/2019
Final	#1 AND #2	'aged AND yellow fever vaccine'	140	15/06/2019

- Database of Abstracts of Review of Effects

Termos PICO	Nº	Estratégia de busca	Resultados	Data
População	#1	(aged) OR (elderly)	17060	27/07/2019
Intervenção	#2	(yellow fever vaccine)	2	27/07/2019
Final	#1 AND #2	((aged) OR (elderly)) AND ((yellow fever vaccine))	0	27/07/2019

- Web of Science

Termos PICO	Nº	Estratégia de busca	Resultados	Data
População	#1	TÓPICO: ("aged" OR "elderly" OR "aged 80 and over" OR "senior" OR "old" OR "old people" OR "aging" OR "geriatric")	1.837.352	14/07/2019
Intervenção	#2	TÓPICO: ("Yellow Fever Vaccine" OR "vaccine yellow fever" OR "yellow fever vaccination" OR "Yellow Fever Vaccine" OR 17D vaccin* OR 17D-204 vaccin* OR 17DD vaccin* OR asibi strain* OR "YF-VAX")	1.292	14/07/2019
Desfechos	#3	TÓPICO: ("adverse effects" OR "adverse effects/complications" OR "adverse effects/side effects/safety" OR "interaction response" OR "adverse effect" OR "adverse event" OR "reaction" OR "side effect" OR "vaccination/adverse effects" OR "*adverse events following immunization" OR "vaccine surveillance" OR "postmarketing" OR "Product Surveillance Postmarketing" OR "postmarketing adverse event" OR "harm" OR "vaccine safety" OR "safety" OR "vaccine effects" OR "specific adverse effects" OR "risk" OR "guillain barre syndrome" OR "Guillain-Barre Syndrome" OR "encephalomyelitis" OR "acute disseminated encephalomyelitis" OR "yellow fever vaccine/adverse effects" OR "meningoencephalitis" OR "vaccine associated neurologic disease" OR "neurotropic" OR "nervous system diseases" OR "vaccine associated viscerotropic disease" OR "viscerotropic" OR "viscerotropic adverse events" OR "*adverse drug reaction reporting system" OR "viscerotropic disease" OR "hypersensitivity" OR "anaphylactic reactions" OR "death" OR "mortality" OR "multiple organ failure")	6.235.986	15/07/2019
Final	#1 AND #2 AND #3	TÓPICO: (("aged" OR "elderly" OR "aged 80 and over" OR "senior" OR "old" OR "old people" OR "aging" OR "geriatric")) AND TÓPICO: (("Yellow Fever Vaccine" OR "vaccine yellow fever" OR "yellow fever vaccination" OR "Yellow Fever Vaccine" OR 17D vaccin* OR 17D-204 vaccin* OR 17DD vaccin* OR asibi strain* OR "YF-VAX")) AND TÓPICO: (("adverse effects" OR "adverse effects/complications" OR "adverse effects/side effects/safety" OR "interaction response" OR "adverse effect" OR "adverse event" OR "reaction" OR "side effect" OR "vaccination/adverse effects" OR "*adverse events following immunization" OR "vaccine surveillance"	79	11/07/2019

OR "postmarketing" OR "Product Surveillance Postmarketing" OR "postmarketing adverse event" OR "harm" OR "vaccine safety" OR "safety" OR "vaccine effects" OR "specific adverse effects" OR "risk" OR "guillain barre syndrome" OR "Guillain-Barre Syndrome" OR "encephalomyelitis" OR "acute disseminated encephalomyelitis" OR "yellow fever vaccine/adverse effects" OR "meningoencephalitis" OR "vaccine associated neurologic disease" OR "neurotropic" OR "nervous system diseases" OR "vaccine associated viscerotropic disease" OR "viscerotropic" OR "viscerotropic adverse events" OR "*adverse drug reaction reporting system" OR "viscerotropic disease" OR "hypersensitivity" OR "anaphylactic reactions" OR "death" OR "mortality" OR "multiple organ failure"))

- ***Open Grey***

Estratégia de busca	Resultados	Data
"Yellow fever vaccine AND Elderly"	0	28/06/2019

- ***Grey Literature Report***

Estratégia de busca	Resultados	Data
"Yellow fever vaccine AND Elderly"	0	28/06/2019

- ***CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)***

Estratégia de busca	Resultados	Data
"Yellow fever vaccine" AND "elderly"	22	29/07/2019

- ***Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)***

Estratégia de busca	Resultados	Data
---------------------	------------	------

“Yellow fever vaccine”	Total de eventos adversos para >60 anos	14/08/2019
	8	

- ***Australian Adverse Drug Reactions Bulletin***

Estratégia de busca	Resultados	Data
“yellow fever vaccine” OR “stamaril”	0	07/07/2019

Observação: A busca foi realizada através da leitura de cada boletim disponível na base para os anos de 1995-2009.

- ***European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports (Eudra Vigilance)***

Estratégia de busca	Resultados	Data
“yellow fever vaccine” OR “stamaril”	0	07/07/2019

- ***FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)***

Estratégia de busca	Resultados	Data
“yellow fever vaccine” OR “stamaril” OR “yf-vax”	0	07/08/2019

Observação: A busca foi realizada através da leitura de cada boletim disponível na base para os anos de 2009- 2018.

- ***Institutional Repository for Information Sharing da Organização Mundial em Saúde (IRIS)***

Estratégia de busca	Resultados	Data
“yellow fever vaccine”	137	16/01/2020

- ***Anais do 11° Congresso Paulista de Infectologia***

Estratégia de busca	Resultados	Data
“yellow fever vaccine”	11	19/01/2020

- **ClinicalTrials.gov**

Estratégia de busca	Resultados	Data
"yellow fever vaccine" OR "Yellow fever"	1	07/08/2019

- **Sistema de informação do Programa Nacional de Imunizações**

Estratégia de busca	Resultados	Data
"yellow fever vaccine"	153 EA em pessoas acima de 65 anos	07/08/2019

APÊNDICE C – FORMULÁRIO PARA SELEÇÃO BASEADA EM TÍTULOS E RESUMOS

Variável	Descrição	Alternativas
data_coleta	Data de Coleta	Automática
Id	Identificação do estudo	-
revisor	Revisor	1. Ariane 2. Letícia 3. Terceiro revisor
autor	Primeiro autor do artigo	String
ano	Ano da publicação	####
avaliacao_leituraCompleta	O estudo deve ser considerado para leitura completa do texto?	0. Não 1. Sim 9. Dúvida
razao_exclusao	Razão de exclusão	1. Resumo 2. Idioma 3. População 4. Intervenção 5. Desfecho 6. Desenho 7. Outros
observacoes	Observações	Memo

APÊNDICE D – FORMULÁRIO PARA SELEÇÃO BASEADA EM LEITURA DE TEXTO COMPLETO

Variável	Descrição	Alternativas
data_coleta	Data de Coleta	Automática
id	Identificação do estudo	XX
Revisor	Revisor	4. Ariane 5. João
populacao	Apresenta informações sobre a população de interesse da revisão?	0. Não 1. Sim
observacoes	Observações	Memo
intervencao	Avalia vacina contra febre amarela?	0. Não 1. Sim
observacoes	Observações	Memo
desfecho	Avalia os eventos adversos de interesse da revisão?	2. Não 3. Sim
observacoes	Observações	Memo

Variável	Descrição	Alternativas
desenho	Possui algum dos desenhos de estudo elegíveis para a revisão?	0. Não 1. Sim
observacoes	Observações	Memo
medida	Apresenta medidas de frequência ou associação relacionadas com EAPV?	0. Não 1. Sim
observacoes	Observações	Memo
info_calculo	Apresenta informação para cálculo de medida de frequência ou associação?	0. Não 1. Sim
observacoes	Observações	Memo
contato	Necessita contato com os autores para resgatar informação?	0. Não 1. Sim
observacoes	Observações	Memo
avaliacao	O estudo deve ser incluído para análise?	0. Não 1. Sim
Observ1	Observações	Memo
Observ2	Observações	Memo

Variável	Descrição	Alternativas
Observ3	Observações	Memo

APÊNDICE E – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO POR IDIOMA

Всемирная ассамблея здравоохранения, 68. (2015). Картирование риска желтой лихорадки и рекомендованная вакцинация для лиц, совершающих поездки. Всемирная организация здравоохранения.

Исполнительный комитет, 136. (2015). Картирование риска желтой лихорадки и рекомендованная вакцинация для лиц, совершающих поездки. Всемирная организация здравоохранения.

Исполнительный комитет, 136. (2015). Картирование риска желтой лихорадки и рекомендованная вакцинация для лиц, совершающих поездки: проект решения, предложенный Аргентиной. Всемирная организация здравоохранения.

Исполнительный комитет, 20 сессия. (1957). Комитет экспертов по вакцине против желтой лихорадки: первый доклад. Всемирная организация здравоохранения.

Всемирная ассамблея здравоохранения, 70. (2017). Третий доклад Комитета А (Проект). Всемирная организация здравоохранения.

Всемирная ассамблея здравоохранения, 70. (2017). Третий доклад Комитета А (Проект). Всемирная организация здравоохранения.

Всемирная ассамблея здравоохранения, 68. (2015). Третий доклад Комитета А: (проект). Всемирная организация здравоохранения.

العالمية الصحة منظمة. "أ" للجنة الثالث التقرير. (2015). والستون الثامنة العالمية الصحة جمعية

"العالمية الصحة منظمة. (مسودة) "أ" للجنة الثالث التقرير. (2017). ٧٠٪، السبعون العالمية الصحة عية

للمسافرين به الموصى والتطعيم الصفراء الحمى مخاطر خريطة رسم. (2015). والستون الثامنة العالمية الصحة جمعية
العالمية الصحة منظمة

第六十八届世界卫生大会. (2015). 甲委员会第三份报告 (草案). 世界卫生组织.

第七十届世界卫生大会. (2017). 甲委员会第三份报告 (草案). 世界卫生组织.

第136届执行委员会会议. (2015). 绘制黄热病风险分布图和建议为旅行者接种疫苗. 世界卫生组织.

第六十八届世界卫生大会. (2015). 绘制黄热病风险分布图和建议为旅行者接种疫苗. 世界卫生组织.

第136届执行委员会会议. (2015). 绘制黄热病风险分布图和建议为旅行者接种疫苗 阿根廷 提出的决 提出的决 议草案. 世界卫生组织.

APÊNDICE F – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DOS ESTUDOS

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
data_coleta	Data de Coleta	Automática	
id	Identificação do estudo	XX	Incluir o número de identificação do estudo
Revisor	Revisor	1. Ariane 2. João	Incluir o revisor que realiza a extração
Informações gerais dos estudos			
autor	Autor principal	string	Incluir o nome do autor no formato de citação utilizado no artigo
ano_publicacao	Ano de publicação	XXXX	Incluir o ano que o artigo foi publicado
Características dos estudos			
pais_estudo_1	Local de realização do estudo	<ol style="list-style-type: none"> 1. África oriental 2. África central 3. Norte da África 4. África austral 5. África ocidental 6. África (+ de uma sub-região da África) 7. Caribe 8. América central 9. América do sul 10. América do norte 11. América (+ de uma sub-região da américa) 12. Ásia central 13. Ásia oriental 14. Ásia meridional 15. Sudeste asiático 16. Sudoeste asiático 17. Ásia (+ de uma sub-região da Ásia) 18. Europa 	<p>Incluir o país onde foi realizado o estudo. Considerar as sub-regiões definidas pela ONU:</p> <p>https://pt.wikipedia.org/wiki/Geoesquema_das_Na%C3%A7%C3%B5es_Unidas</p> <p>Caso não haja dado preencher com 99.</p>

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
		19. Austrália de nova Zelândia 20. Melanésia 21. Micronésia 22. Polinésia 23. Oceania (+ de uma sub-região da Oceania) 24. Mais de uma sub-região continental 99. Sem informação	
Periodo_coleta	Período de coleta dos dados	1. <6 meses 2. 6 meses a 1 ano 3. >1 ano a 3 anos 4. >3 anos 99. Sem informação	Selecionar o valor correspondente ao tempo total do estudo. Caso não haja dado preencher com 99.
desenho_estudo	Desenho de estudo	1. Ensaio clínico 2. Coorte prospectiva 3. Coorte retrospectiva 4. Caso-controle 5. Série de casos 6. Transversal 7. Série temporal	Preencher com o desenho de estudo
seguimento_participantes	Tempo de seguimento dos participantes	1. <6 meses 2. 6 meses a 1 ano 3. >1 ano a 3 anos 4. >3 anos 99. Sem informação	Selecionar o valor do tempo que os participantes foram seguidos. Caso não haja dado preencher com 99.
Características dos participantes			
total_amostra	Total de participantes incluídos no estudo	XXXXXXXXXX	Incluir o total de participantes incluídos no estudo.
faixa_etaria	Faixa etária dos participantes	1. 60 a 69 anos 2. 70 a 79 anos 3. >80 anos 4. >60anos	Selecionar a faixa etária dos participantes.
sexo_feminino	Total de participantes do sexo feminino	XXXXXXXXXX	Incluir o total de participantes do sexo feminino. Caso não haja colocar 9999999999.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
sexo_masculino	Total de participantes do sexo masculino	XXXXXXXXXX	Incluir o total de participantes do sexo masculino. Caso não haja colocar 9999999999.
sexo_sem_informacao	Total de participantes sem informação sobre sexo	XXXXXXXXXX	Incluir o total de participantes sem informação sobre sexo. Caso não haja colocar 9999999999.
total_idosos	Total de participantes acima de 60 anos	XXXXXXXXXX	Incluir o total de participantes acima de 60 anos. Caso não haja dado preencher com 9999999999.
Comorbidades_1	Comorbidades descritas nos participantes 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Histórico de doença imunossupressora 2. Histórico tratamento imunossupressor 3. Diabetes 4. Histórico de doença cardiovascular 5. Histórico de doença gastrointestinal 6. Histórico doença pulmonar 7. Histórico doença renal 8. Depressão 9. Histórico de alergia 10. Histórico de doença neurológica 11. Histórico de abuso de álcool 99. Sem informação 	Preencher com a informação sobre comorbidades encontradas nos participantes. Caso não haja dado preencher com 99.
Comorbidades_2	Comorbidades descritas nos participantes 2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Histórico de doença imunossupressora 2. Histórico tratamento imunossupressor 3. Diabetes 4. Histórico de doença cardiovascular 5. Histórico de doença gastrointestinal 6. Histórico doença pulmonar 7. Histórico doença renal 8. Depressão 	Preencher com a informação sobre comorbidades encontradas nos participantes. Caso não haja dado preencher com 99.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
		9. Histórico de alergia 10. Histórico de doença neurológica 11. Histórico de abuso de álcool 99. Sem informação	
Comorbidades_3	Comorbidades descritas nos participantes 3	1. Histórico de doença imunossupressora 2. Histórico tratamento imunossupressor 3. Diabetes 4. Histórico de doença cardiovascular 5. Histórico de doença gastrointestinal 6. Histórico doença pulmonar 7. Histórico doença renal 8. Depressão 9. Histórico de alergia 10. Histórico de doença neurológica 11. Histórico de abuso de álcool 99. Sem informação	Preencher com a informação sobre comorbidades encontradas nos participantes. Caso não haja dado preencher com 99.
Comorbidades_4	Comorbidades descritas nos participantes 4	1. Histórico de doença imunossupressora 2. Histórico tratamento imunossupressor 3. Diabetes 4. Histórico de doença cardiovascular 5. Histórico de doença gastrointestinal 6. Histórico doença pulmonar 7. Histórico doença renal 8. Depressão 9. Histórico de alergia 10. Histórico de doença neurológica 11. Histórico de abuso de álcool 99. Sem informação	Preencher com a informação sobre comorbidades encontradas nos participantes. Caso não haja dado preencher com 99.
Características da intervenção			

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
linhagem_vacina	Tipo de linhagem da VFA administrada	1. 17D 2. 17DD 3. 17D-204 4. Mais de uma linhagem 99. Sem informação	Selecionar a linhagem da vacina mencionada no estudo. Caso não haja dado preencher com 99.
doses_administradas	Total de doses administradas no estudo	XXXXXXXX	Incluir o total de doses da vacina administradas. Caso não haja informação preencher com 9999999
Dose_tipo	Tipo de dose administrada	1. Primária 2. Reforço 99. Sem informação	Incluir informação sobre o tipo de dose da vacina. Caso não haja dado preencher com 99.
tipo_vacinacao	Tipo de vacinação realizada	1. Campanha 2. Rotina (calendário do país) 3. Viajante 99. Sem informação	Incluir informação sobre a circunstância que a vacinação foi realizada nos participantes. Caso não haja dado preencher com 99.
coadministracao	Houve coadministração	0. Não 1. Sim 99. Sem informação	Incluir informação sobre coadministração. Caso não haja dado preencher com 99.
tipo_coadministracao_1	Vacina coadministrada 1	1. Febre tifoide 2. Hepatite A 3. Hepatite B 4. Meningococo 5. Pólio 99. Sem informação	Incluir informação sobre vacinas coadministradas. Caso não haja dado preencher com 99.
tipo_coadministracao_2	Vacina coadministrada 2	1. Febre tifoide 2. Hepatite A 3. Hepatite B 4. Meningococo 5. Pólio 99. Sem informação	Incluir informação sobre vacinas coadministradas. Caso não haja dado preencher com 99.
tipo_coadministracao_3	Vacina coadministrada 3	1. Febre tifoide 2. Hepatite A 3. Hepatite B 4. Meningococo 5. Pólio 99. Sem informação	Incluir informação sobre vacinas coadministradas. Caso não haja dado preencher com 99.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
tipo_coadministracao_4	Vacina coadministrada 4	<ol style="list-style-type: none"> 1. Febre tifoide 2. Hepatite A 3. Hepatite B 4. Meningococo 5. Polio 99. Sem informação 	Incluir informação sobre vacinas coadministradas. Caso não haja dado preencher com 99.
Detalhes dos desfechos			
desfecho_anafilaxia	Foram estudados desfechos de anafilaxia?	<ol style="list-style-type: none"> 0. Não 1. Sim 	Incluir informação se os desfechos de anafilaxia foram estudados ou não.
sintoma_anafilaxia_1	Sintoma anafilaxia 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificuldade de respirar 2. Hipotensão 3. Urticária 4. Suspeita caso de anafilaxia 99. Sem informação 	Selecionar a descrição do sintoma relacionado ao desfecho. Caso não haja dado preencher com 99.
sintoma_anafilaxia_2	Sintoma anafilaxia 2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificuldade de respirar 2. Hipotensão 3. Urticária 4. Suspeita caso de anafilaxia 99. Sem informação 	Selecionar a descrição do sintoma relacionado ao desfecho. Caso não haja dado preencher com 99.
sintoma_anafilaxia_3	Sintoma anafilaxia 3	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificuldade de respirar 2. Hipotensão 3. Urticária 4. Suspeita caso de anafilaxia 99. Sem informação 	Selecionar a descrição do sintoma relacionado ao desfecho. Caso não haja dado preencher com 99.
taxa_anafilaxia	Frequência (taxa) dos eventos de anafilaxia por 100000	XXXXX,XX	Preencher com o valor da medida de frequência (taxa) descrita no texto. Se não houver casos preencher com 99999,99.
Frequencia_anafilaxia	Número absoluto casos anafilaxia	XXXXX,XX	Preencher com o número absoluto descrito no texto. Se não houver casos preencher com 99999,99.
med_frequencia	Tipo de medida de frequência	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incidência 2. Prevalência 3. Risco relativo 4. Odds ratio 5. Hazard ratio 6. Razão de prevalências 7. Risco atribuível 	Preencher com o tipo de medida de frequência. Caso não haja dado preencher com 99.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
		99. Sem informação	
lc_anafilaxia_inicio	Intervalo de confiança anafilaxia (início)	XXXXX,XX	Preencher com o valor inicial do intervalo de confiança. Se não houver preencher com 99999,99.
lc_anafilaxia_final	Intervalo de confiança anafilaxia (final)	XXXXX,XX	Preencher com o valor inicial do intervalo de confiança. Se não houver preencher com 99999,99.
Meta_anafilaxia	O estudo deve ser incluído na metanálise?	0. Não 1. Sim	Informar se o estudo deve ou não ser incluído na metanálise.
desfecho_neurologico	Foram estudados desfechos neurológicos associados a VFA?	0. Não 1. Sim	Informar se foram estudados desfechos relacionados doença neurotrópica.
Sintoma_neurotrofico_1	Sintoma doença neurotrópica 1	1. Encefalite 2. Mielite 3. Encefalomielite disseminada aguda 4. Síndrome de Guillain-Barré 5. Caso suspeito doença neurotrópica 99. Sem informação	Selecionar a descrição do sintoma relacionado ao desfecho. Caso não haja dado preencher com 99.
Sintoma_neurotrofico_2	Sintoma doença neurotrópica 2	1. Encefalite 2. Mielite 3. Encefalomielite disseminada aguda 4. Síndrome de Guillain-Barré 5. Caso suspeito doença neurotrópica 99. Sem informação	Selecionar a descrição do sintoma relacionado ao desfecho. Caso não haja dado preencher com 99.
Sintoma_neurotrofico_3	Sintoma doença neurotrópica 3	1. Encefalite 2. Mielite 3. Encefalomielite disseminada aguda 4. Síndrome de Guillain-Barré 5. Caso suspeito doença neurotrópica 99. Sem informação	Selecionar a descrição do sintoma relacionado ao desfecho. Caso não haja dado preencher com 99.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
taxa_neurologico	Frequência (taxa) dos eventos neurológicos associados a VFA/100000	XXXXX,XX	Preencher com o valor da medida de frequência (taxa) descrita no texto. Se não houver casos preencher com 99999,99.
Frequencia_neuro tropico	Número absoluto casos doença neurotrópica	XXXXX,XX	Preencher com o número absoluto descrito no texto. Se não houver casos preencher com 99999,99.
med_frequencia	Tipo de medida de frequência	8. Incidência 9. Prevalência 10. Risco relativo 11. Odds ratio 12. Hazard ratio 13. Razão de prevalências 14. Risco atribuível 9. Sem informação	Preencher com o tipo de medida de frequência. Caso não haja dado preencher com 99.
Ic_neurotropico_in icio	Intervalo de confiança doença neurotrópica (início)	XXXXX,XX	Preencher com o valor inicial do intervalo de confiança. Se não houver preencher com 99999,99.
Ic_neurotropico_fi nal	Intervalo de confiança doença neurotrópica (final)	XXXXX,XX	Preencher com o valor inicial do intervalo de confiança. Se não houver preencher com 99999,99.
Meta_neurotropico o	O estudo deve ser incluído na metanálise?	0. Não 1. Sim	Informar se o estudo deve ou não ser incluído na metanálise.
desfecho_viscerot ropico	Foram estudados desfechos de doença viscerotrópica associada a VFA?	0. Não 1. Sim	Informar se foram estudados desfechos relacionados doença viscerotrópica
sintoma_viscerotr opica_1	Nível classificação doença viscerotrópica 1	1. Nível 1 2. Nível 2 3. Nível 3 4. Suspeito/ sem classificação precisa de nível 99. Sem informação	Especificar o tipo de sintoma. Caso não haja dado preencher com 99.
sintoma_viscerotr opica_2	Nível classificação doença viscerotrópica 2	1. Nível 1 2. Nível 2 3. Nível 3 4. Suspeito/ sem classificação precisa de nível 99. Sem informação	Especificar o tipo de sintoma. Caso não haja dado preencher com 99.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
sintoma_viscerotropica_3	Nível classificação doença viscerotrópica 3	1. Nível 1 2. Nível 2 3. Nível 3 4. Suspeito/ sem classificação precisa de nível 99. Sem informação	Especificar o tipo de sintoma. Caso não haja dado preencher com 99.
taxa_viscerotropico	Frequência (taxa) dos eventos viscerotrópica associados a VFA/100000	XXXXX,XX	Preencher com o valor da medida de frequência (taxa) descrita no texto.. Se não houver casos preencher com 99999,99.
Frequencia_neurotropico	Número absoluto casos doença viscerotrópica	XXXXX,XX	Preencher com o número absoluto descrito no texto. Se não houver casos preencher com 99999,99.
med_frequencia	Tipo de medida de frequência	1. Incidência 2. Prevalência 3. Risco relativo 4. Odds ratio 5. Hazard ratio 6. Razão de prevalências 7. Risco atribuível 99. Sem informação	Preencher com o tipo de medida de frequência. Caso não haja dado preencher com 99.
lc_neurotropico_inicio	Intervalo de confiança doença viscerotrópica (início)	XXXXX,XX	Preencher com o valor inicial do intervalo de confiança. Se não houver preencher com 99999,99.
lc_neurotropico_final	Intervalo de confiança doença viscerotrópica (final)	XXXXX,XX	Preencher com o valor inicial do intervalo de confiança. Se não houver preencher com 99999,99.
Meta_viscerotropico	O estudo deve ser incluído na metanálise?	0. Não 1. Sim	Informar se o estudo deve ou não ser incluído na metanálise.
desfecho_obito	Foram estudados desfechos de óbito associada a VFA?	0. Não 1. Sim	Informar se foram estudados desfechos relacionados a óbito
taxa_obito	Frequência (taxa) óbitos associados a VFA/100000	9. XXXXX,XX	Preencher com o valor da medida de frequência (taxa) descrita no texto. Se não houver casos preencher com 99999,99.
Frequencia_obito	Número absoluto de óbitos	XXXXX,XX	Preencher com o número absoluto descrito no texto. Se não houver casos preencher com 99999,99.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
med_frequencia	Tipo de medida de frequência	1. Incidência 2. Prevalência 3. Risco relativo 4. Odds ratio 5. Hazard ratio 6. Razão de prevalências 7. Risco atribuível 99. Sem informação	Preencher com o tipo de medida de frequência. Caso não haja dado preencher com 99.
lc_obito_inicio	Intervalo de confiança doença viscerotrópica (início)	XXXXX,XX	Preencher com o valor inicial do intervalo de confiança. Se não houver preencher com 99999,99.
lc_obito_final	Intervalo de confiança doença viscerotrópica (final)	XXXXX,XX	Preencher com o valor inicial do intervalo de confiança. Se não houver preencher com 99999,99.
Meta_obito	O estudo deve ser incluído na metanálise?	0. Não 1. Sim	Informar se o estudo deve ou não ser incluído na metanálise.
observacao	Observação	memo	Preencher em caso de observações adicionais durante o processo de extração. Caso não haja dado preencher com 99.
Análise da qualidade dos estudos ROB 2.0			
alocacao_1	A alocação foi feita de forma randômica?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
alocacao_2	A alocação foi realizada de forma cega até que os participantes fossem recrutados e as intervenções assinaladas?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
alocacao_3	As diferenças nas características entre os grupos do estudo sugerem algum problema no processo de randomizado?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
alocacao_julgamento	Julgamento do viés ligado ao processo de randomização	0. Baixo 1. Moderado/ preocupante 2. Alto 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
efeito_intervencao_1	Os participantes estavam cientes da intervenção assinalada no estudo?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
efeito_intervencao_2	A equipe do estudo sabia qual intervenção foi assinalada aos participantes?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
efeito_intervencao_3	Em caso de não cegamento, ocorreram desvios relacionados a intervenção ministrada?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
efeito_intervencao_4	Em caso de não cegamento, os potenciais desvios ocorridos podem ter influenciado os desfechos?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
efeito_intervencao_5	Em caso de não cegamento, os desvios ocorridos foram relacionados com desbalanço entre os grupos estudados?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
efeito_intervencao_6	Foi realizada uma análise para estimar o efeito da intervenção assinalada?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
efeito_intervencao_7	Caso de não ajuste da análise, houve um possível impacto substancial em não analisar os participantes de acordo com o grupo de origem?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
efeito_intervencao_julgamento	Julgamento viés efeitos relacionados a designação da intervenção	0. Baixo 1. Moderado/ preocupante 2. Alto 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
falta_dado_desfecho_1	Os resultados do estudo estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes aleatoriamente?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
falta_dado_desfeco_2	Existe evidência de que o resultado não foi enviesado pela falta de dados do resultado?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
falta_dado_desfeco_3	A falta no resultado poderia depender de seu verdadeiro valor?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
falta_dado_desfeco_4	É provável que a falta no resultado dependa de seu verdadeiro valor?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
Falta_dado_desfecho_julgamento	Julgamento viés falta de dados relacionados aos desfechos	0. Baixo 1. Moderado/ preocupante 2. Alto 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
afericao_desfecho_1	O método de medir o resultado foi inadequado?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
afericao_desfecho_2	Poderia a medição ou apuração do resultado ter diferido entre os grupos de intervenção?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
afericao_desfecho_3	Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
afericao_desfecho_4	A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
afericao_desfecho_5	É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
Afericao_desfecho_julgamento	Julgamento viés mensuração dos desfechos	0. Baixo 1. Moderado/ preocupante 2. Alto 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
selecao_relato_resultados_1	Os dados que produziram esse resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não ocultos estivessem disponíveis para análise?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
selecao_relato_resultados_2	É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, em várias medições elegíveis de resultados dentro do domínio de resultados?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
selecao_relato_desfechos_3	É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, em várias análises elegíveis dos dados?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
selecao_relato_desfechos_julgamento	Julgamento viés relato da seleção dos desfechos	0. Baixo 1. Moderado/ preocupante 2. Alto 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
rob_julgamento_geral	Julgamento viés geral ROB	0. Baixo 1. Moderado/ preocupante 2. Alto 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés global
observacao_3	Observação	memo	Preencher em caso de observações adicionais durante o processo de extração relacionadas ao viés. Mencione qual variável pode estar relacionada. Caso não haja dado preencher com 99.
Análise da qualidade dos estudos: ROBINS-I			
confundimento_1	Confundimento relacionado ao efeito da intervenção e improvável neste estudo?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
confundimento_2	Os participantes foram analisados de acordo com sua intervenção inicial designada para o grupo de seguimento assinalado?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
Confundimento_3	As intervenções foram descontinuadas ou interrupções improváveis foram relacionadas a fatores que são prognóstico para os resultados?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
confundimento_4	Os autores usaram um método de análise apropriado para ajustar os fatores de Confundimento?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
confundimento_5	Os fatores de confundimento foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis do estudo?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
confundimento_6	Os autores evitaram ajustar as variáveis após a intervenção?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
confundimento_7	Os autores usaram um método de análise apropriado para os fatores de Confundimento considerando a temporalidade?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
robins_confundimento	Confundimento	1. Baixo risco de viés 2. Moderado risco de viés 3. Grave risco de viés 4. Crítico risco de viés 5. Sem informação para o julgamento de viés	Avaliar se há potenciais confundidores (variáveis associadas ao fator em estudo e ao desfecho) e se foi realizada análise adequada (ex: ajustamento em análise multivariável para os potenciais confundidores)
selecao_participantes_1	A seleção para o estudo não relacionado a intervenção ou não relacionado ao resultado?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
selecao_participantes_2	O início do seguimento e o início da intervenção coincide para a maioria dos participantes?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação	Preencher de acordo com a presença do viés.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
		99. Não se aplica	
selecao_participantes_3	Foram utilizadas técnicas de ajuste para correção de viés de seleção?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
selecao_participantes_4	Os controles foram selecionados da população que deu origem aos casos ou utilizando outro método para evitar viés de seleção?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
robins_selecao	Seleção dos participantes	1. Baixo risco de viés 2. Moderado risco de viés 3. Grave risco de viés 4. Crítico risco de viés 5. Sem informação para o julgamento de viés	Avaliar sobre a amostragem dos participantes (ex: se em estudo de caso-controle os controles foram selecionados da mesma fonte do que os casos). Se intervenção coincide com o início do follow-up (lead time-bias)
afericao_intervencao_1	O status da intervenção e bem definido?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
afericao_intervencao_2	Havia informações sobre o estado da intervenção registrados no momento da intervenção?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
afericao_intervencao_3	Havia registro do estado da intervenção não afetado por conhecimento do desfecho ou riscos dos resultados?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
robins_afericao_intervencao	Aferição da intervenção	1. Baixo risco de viés 2. Moderado risco de viés 3. Grave risco de viés 4. Crítico risco de viés 5. Sem informação para o julgamento de viés	Avaliar sobre a forma de mensuração da ocorrência da intervenção (exposição) e confiança nessa informação
recebimento_1	As cointervenções críticas foram equilibradas entre grupos de intervenção?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
recebimento_2	Havia um número de troca de participantes entre outras possíveis intervenções/exposições?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
recebimento_3	Houve alguma falha na implementação da intervenção?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
recebimento_4	Foram utilizadas técnicas de ajustes para corrigir esses problemas?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
robins_recebimento	Não recebimento da intervenção atribuída	1. Baixo risco de viés 2. Moderado risco de viés 3. Grave risco de viés 4. Crítico risco de viés 5. Sem informação para o julgamento de viés	Avaliar sobre o viés de performance e contaminação entre os grupos. Avaliar se os indivíduos de um determinado grupo efetivamente receberam as intervenções para as quais foram analisados. Avaliar potenciais co- intervenções.
perdas_1	Os dados dos desfechos estão razoavelmente completos?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
perdas_2	O status da intervenção foi razoavelmente completo para os participantes incluídos?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
perdas_3	Os dados estão razoavelmente completos para outras variáveis na análise?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
perdas_4	A proporção de participantes e razões para dados ausentes semelhantes entre as intervenções/ exposição?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
perdas_5	Foram usados métodos estatísticos usados para conta de dados ausentes?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação	Preencher de acordo com a presença do viés.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
		99. Não se aplica	
robins_perdas	Perdas	1. Baixo risco de viés 2. Moderado risco de viés 3. Grave risco de viés 4. Crítico risco de viés 5. Sem informação para o julgamento de viés	Avaliar sobre o percentual de perdas e características dos indivíduos com dados faltantes em comparação aos com seguimento completo
afericao_desfechos_1	Foi o desfecho baseado nos objetivos?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
afericao_desfechos_2	Os avaliadores dos desfechos desconheciam a intervenção/ exposição recebida pelos participantes do estudo?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
afericao_desfechos_3	Os métodos de avaliação dos desfechos foram comparáveis entre os grupos de intervenção?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
afericao_desfechos_4	Houve algum erro sistemático na aferição do desfecho não relacionado a intervenção recebida?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
robins_afericao_desfechos	Aferição dos desfechos	1. Baixo risco de viés 2. Moderado risco de viés 3. Grave risco de viés 4. Crítico risco de viés 5. Sem informação para o julgamento de viés	Avaliar sobre a forma de mensuração da ocorrência dos desfechos e a confiança nessa informação
relato_1	O efeito relatado era uma estimativa improvável de ser selecionado, com base nos resultados, de múltiplas medições dos desfechos dentro dos domínios dos desfechos?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
relato_2	Foi o efeito estimado relatado improvável de ser selecionado, com base nos	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação	Preencher de acordo com a presença do viés.

Variável	Descrição	Alternativas	Orientação de preenchimento
	resultados, a partir de múltiplas análises na relação desfecho-intervenção?	99. Não se aplica	
relato_3	Foi o efeito estimado relatado improvável de ser selecionado, com base nos resultados, de diferentes subgrupos?	0. Não/ provavelmente não 1. Sim/ provavelmente/ sim 2. Sem informação 99. Não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés.
robins_relato	Relato seletivo dos desfechos	1. Baixo risco de viés 2. Moderado risco de viés 3. Grave risco de viés 4. Crítico risco de viés 5. Sem informação para o julgamento de viés	Avaliar sobre uma maior probabilidade de relato dos desfechos com resultados significativos
observacao_3	Observação	memo	Preencher em caso de observações adicionais durante o processo de extração relacionadas ao viés. Mencione qual variável pode estar relacionada. Caso não haja dado preencher com 99.

APÊNDICE G – SCRIPT DAS ANÁLISES REALIZADAS NO R

```
metaproporcao=read.csv2("metanalise_prop_te.csv")
```

```
attach(metaproporcao)
```

```
install.packages("meta")
```

```
install.packages("metafor")
```

```
library(meta)
```

```
library(metafor)
```

Metanálise de prevalência

```
metapropte=metaprop (sae_positive, total_vaccinated, author, data=metaproporcao,  
sm="PLOGIT")
```

```
metapropte
```

```
forest(metapropte, pscale=1000, comb.fixed=FALSE,digits = 3)
```

```
funnel(metapropte)
```

```
funnel(metapropte, studlab = TRUE)
```

```
metabias(metapropte, method.bias=metapropte$method.bias, plotit = FALSE, correct  
= FALSE, k.min=10)
```

```
detach(metaproporcao)
```

```
metaproporcaoso=read.csv2("metanalise_prop_sem_outlier.csv")
```

```
attach(metaproporcaoso)
```

```
library(meta)
```

```
library(metafor)
```

```
metapropteso=metaprop      (sae_positive,      total_vaccinated,      author,  
data=metaproporcaoso, sm="PLOGIT")
```

```
metapropteso
```

```
forest(metapropteso, pscale=1000, comb.fixed=FALSE,digits = 3)
```

```
funnel(metapropteso)
```

```
funnel(metapropteso, studlab = TRUE)
```

```
metabias(metapropteso, method.bias=metapropteso$method.bias, plotit = FALSE,  
correct = FALSE, k.min=9)
```

```
detach(metaproporcaoso)
```

#Metanálise de fatores de risco

```
metanalise=read.csv2("all_sae.csv")
```

```
attach(metanalise)
```

```
library(meta)
```

```
library(metafor)
```

```
metarr=metabin(positive, ptotal, control, cttotal, study, data=metanalise, sm="RR")
```

```
metarr
```

```
forest(metarr, comb.fixed = FALSE)
```

```
funnel(metarr)
```

```
funnel(metarr, studlab=TRUE)
```

```
metabias(metarr, method.bias=metarr$method.bias, plotit = FALSE, correct = FALSE,  
k.min=7)
```

```
detach(metanalise)
```

#Subgrupo_Idade

```
subgrupoidade=read.csv2("subgroup_idade.csv")
```

```
attach(subgrupoidade)
```

```
subgrupoidade
```

```
metasubgrupoidade=metabin(positive, ptotal, control, cttotal, study,  
data=subgrupoidade, sm="RR", byvar=age_group)
```

```
metasubgrupoidade
```

```
forest(metasubgrupoidade, comb.fixed = FALSE)
```

```
detach(subgrupoidade)
```

#Subgrupo_Coadministração

```
subgrupocoad=read.csv2("subgrupo_coadministracao.csv")
```

```
attach(subgrupocoad)
```

```
subgrupocoad
```

```
metasubgrupocoad=metabin(positive, ptotal, control, cttotal, study,  
data=subgrupocoad, sm="RR", byvar=coadministration)
```

```
metasubgrupocoad
```

```
forest(metasubgrupocoad, comb.fixed = FALSE)
```

```
detach(subgrupocoad)
```

#Subgrupo_Comorbidade

```
subgrupocomo=read.csv2("subgrupo_comorbidade.csv")
attach(subgrupocomo)
subgrupocomo
metasubgrupocomo=metabin(positive, ptotal, control, ctotal, study,
data=subgrupocomo, sm="RR", byvar=comorbidity_presence)
metasubgrupocomo
forest(metasubgrupocomo, comb.fixed = FALSE)
detach(subgrupocomo)
```

#Subgrupo_Desenho_de_Estudo

```
subgrupodesenho=read.csv2("subgrupo_desenho de estudo.csv")
attach(subgrupodesenho)
subgrupodesenho
metasubgrupodesenho=metabin(positive, ptotal, control, ctotal, study,
data=subgrupodesenho, sm="RR", byvar=design)
metasubgrupodesenho
forest(metasubgrupodesenho, comb.fixed = FALSE)
detach(subgrupodesenho)
```

#Subgrupo_Linhagem_Vacina

```
subgrupolinagem=read.csv2("subgrupo_linhagem vacina.csv")
attach(subgrupolinagem)
subgrupolinagem
metasubgrupolinagem=metabin(positive, ptotal, control, cttotal, study,
data=subgrupolinagem, sm="RR", byvar=vaccine_lineage)
metasubgrupolinagem
forest(metasubgrupolinagem, comb.fixed = FALSE)
detach(subgrupolinagem)
```

#Subgrupo_Tipo_de_Evento

```
subgruportipoevento=read.csv2("subgrupo_tipo evento.csv")
attach(subgruportipoevento)
subgruportipoevento
metasubgruportipoevento=metabin(positive, ptotal, control, cttotal, study,
data=subgruportipoevento, sm="RR", byvar=event_type)
metasubgruportipoevento
forest(metasubgruportipoevento, comb.fixed = FALSE)
detach(subgruportipoevento)
```

#meta regressao

```
metanalise=read.csv2("metaregressao.csv")
attach(metanalise)
library(meta)
```

```
library(metafor)
```

```
metarr=metabin(positive, ptotal, control, cttotal, study, data=metanalise, sm="RR")
```

```
metarr
```

```
forest(metarr, comb.fixed = FALSE)
```

```
mrmultipla=metareg(metarr,age_group+study_design+event_type)
```

```
mrmultipla
```

```
detach(metanalise)
```

APÊNDICE H - PRISMA CHECKLIST

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	8
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	17-41
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	42
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	41-47
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	43-45
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Appendix B
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	45-47
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	48-50
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	48-50
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	48-50
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	47-48

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	50-51
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	50-51
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	50-51
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	50-51
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	50-51
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	50-51
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	50-51
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	50-51
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	50-51
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	52-53
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	52-53
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	53-56
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	71-73
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	58-71
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	71-73
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	58-71
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	60-65

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	60-65
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	71-73
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	74-77
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	78-80
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	80-82
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	80-82
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	83-84
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	42
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	42
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	42
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	51
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	51
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Appendix B, C, D, E and F

APÊNDICE I: ARTIGO COM OS RESULTADOS DA DISSERTAÇÃO

Revista escolhida: Emerging Infectious Diseases

Article Summary Line: The results of this study obtained through the meta-analysis shows that the prevalence of serious adverse events after yellow fever vaccination is 14 per 1,000,000 vaccinated and the risk is 2.51 times higher for the elderly population when compared with the population under 60 years of age. The highest risk for viscerotropic disease associated with yellow fever vaccine was up to six times higher when compared to the population under 60 years. These findings aligned with previous research on this topic. Even so, more research is still needed to help map the existing risk for this population, allowing a more specific recommendation depending on the public health context in which the individual is inserted.

Running Title: Systematic review of yellow fever vaccine safety in elderly (no more than 50-characters)

Keywords: Yellow Fever Vaccine, Adverse Events, Systematic Review, Aged

Systematic review and meta-analysis of yellow fever vaccine in elderly population

Authors: Ariane de Jesus Lopes de Abreu¹, João Roberto Cavalcante², Letícia Wigg de Araújo Lagos¹, Rosângela Caetano², José Uelres Braga²

Affiliations:

¹Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil (A. Abreu, L. Lagos)

²Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil (J. Cavalcante, R. Caetano, J. Braga)

Abstract -

We conducted a systematic review and meta-analysis to assess the risk of serious adverse events in the elderly after yellow fever vaccination compared to the non-elderly population. We searched multiple databases and grey literature and selected research without language and publication date restriction. Studies were analyzed in a descriptive way, meta-analyzed and expressed in terms of prevalence ratio and risk ratio with a 95% confidence interval, depending

on the degree of heterogeneity found. A total of 10 studies were included. Results obtained through the meta-analysis shows that the risk of serious adverse events after yellow fever vaccination is 2.51 times higher for elderly when compared to non-elderly population and even four times higher for persons >70 years of age. The evidence found in this review supports that the indication of VFA in individuals over 60 years of age should be based on a careful analysis of the individual benefit-risk assessment.

Text – word count (word counts are strictly enforced)

Yellow fever vaccine (YFV) is the most important means of preventing the disease. It is an immunobiological product considered safe and effective, requiring only one dose to ensure protection against the disease (1). However, some situations may present a higher risk of adverse events (AE), requiring an individualized assessment of the risk-benefit to recommend the vaccine, as is the case of people over 60 years of age, due to the natural process of immunosenescence (2,3,4,5). Another important issue is that elderly people with comorbidities are more susceptible to infectious diseases. Once infected, there is a risk of suffering an exacerbation of clinical symptoms, which can cause other complications and death (6).

In the last decades, emergency/ reemergence processes of the yellow fever virus have had an important impact on human and animal populations, represented by extensive outbreaks in humans and epizootics in non-human primates such as the one that affected Angola and the Democratic Republic of Congo in 2015 and 2016 (7). From 2017 to August 2020, other outbreaks were reported in Nigeria, Suriname, French Guiana, Democratic Republic of Congo, Venezuela, Male, Ethiopia, Togo, Gabon, Liberia, Uganda and Brazil (8).

According to the World Health Organization, by 2020 the number of people over 60 will surpass that of children under 5 years for the first time in history (9). With the increase in life expectancy of the world population and the demographic transition process, resulting in an aging population, it is necessary to discuss prevention and health promotion measures for the elderly (10). In the current scenario, this includes forms of prevention against yellow fever, such as vaccination.

YFV is recommended for people over 60 years of age through a risk-benefit assessment. Due to the phenomenon of immunosenescence, the risk of occurring AE in elderly is greater than that of young adults (11,12). The most serious adverse event (SAE) linked with YFV in the elderly is viscerotropic disease, which is the spread of the vaccine virus to several organs, with shock, pleural and abdominal effusion, and multiple organ failure (12-14).

There are systematic reviews that address the analysis of YFV safety in the elderly, however, these included only in articles published until 2012, before the latest major outbreaks of the disease in the world and the increase in vaccine recommendation areas (13, 15,16). These reviews concluded that there is a greater risk among the elderly, with a significant increase in elderly travelers for YFV-related AE compared to other age groups. However, they argue that the existing evidence on this topic is limited and that more research on the subject is needed. Therefore, we conducted a systematic review to assess the safety of YFV in elderly.

Methods

This systematic review was reported according to the Harms Checklist da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA harms) guidelines (17). The review guiding question was ‘what is the risk of SAE in adults over the age of 60 years after

YFV vaccination and when compared with the population under 60 years?'. We included studies published until September 2020, with no language or geographic restriction. The SAE outcomes were considered as anaphylaxis, neurological manifestations associated with YFV, Vaccine-associated viscerotropic disease and death. This review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) with number CRD42020160430.

Information sources and search strategy

We searched Medline, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs, Database of Abstracts of Review of Effects and Toxiline, as well as sources of gray literature (Open gray, Grey literature report, CDC Morbidity and Mortality Weekly Report, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, Institutional Repository for Information Sharing of the World Health Organization, annals of the São Paulo Congress of Infectiology and ClinicalTrials.gov). We used a combination of search terms related to the population, YFV and outcomes considering each database specific descriptors and free text to increase the search strategy sensitivity as provided in the Appendix table 1. The search was performed in August 2019 and updated in September 2020. Cross references that fulfill this review inclusion and exclusion criteria were also included.

Study selection and data collection process

We included studies with original data on SAE from YFV in adults aged more than 60 years, which had a population denominator (as the total number of doses applied for the population). Study designs considered for inclusion were clinical trials, cohort, case-control and case series. All different lineages of YFV were considered for inclusion. Studies were excluded

if they referred to multiple publications. In that case only the publication with the most current data was considered.

Two independent reviewers (A.A. and L.W.) critically appraised each paper and discussed discrepancies in consensus. We screened titles and abstracts according to specified inclusion and exclusion criteria, and then selected the full texts.

Data was extracted independently by two reviewers using an electronic form created in Epidata version 4.6. A pilot was conducted with 10% of the studies included in the review.

To deal with potential data gaps, authors from the included studies were contacted in up to three attempts by email to obtain unreported or unclear data. If no reply was obtained the study was excluded from the review.

Assessment of Bias and Quality

The quality of included studies was assessed in accordance with the methodology recommended in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions using both Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0) and Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) tools (18,19). Two independent reviewers (A.A. and J.C.) critically appraised each study and discussed discrepancies in consensus.

The GRADE methodology was used to assess the quality of the evidence of the review (20), using the GRADEpro tool.

Statistical Analysis

Data extracted from the studies were characterized depending on the homogeneity of the study planning, method and outcomes. An evaluation of heterogeneity was carried out using the I^2 test. The level of heterogeneity was defined as low ($I^2 = 0\%$ to 25%), moderate ($I^2 = >25\%$ to 75%) and high ($I^2 = >75\%$) (21). The chi-square test, with a significance level of $p = 0.05$, was also performed. If heterogeneity were above moderate, a narrative analysis summarizing the findings of the studies was conducted using random effects model (21,22).

A meta-analysis was conducted to assess the relative frequencies of SAE in persons >60 years when compared to those aged under 60 years, using the prevalence rate and 95% confidence interval. Additionally, a meta-analysis of risk factors was conducted for the included studies that presented measures of association, the groups with SAE outcomes were compared with the control group through the Risk Ratio and the 95% confidence interval.

Sensitivity analyzes were performed to examine potential explanations of the heterogeneity found between studies by factors related to clinical and methodological characteristics of the studies such as analysis after removal of outliers, subgroup analyzes and meta-regression. To examine publication bias, the Egger test and the Begg test were performed, as well as the analysis of the funnel graph. The program R version 4.0.2 was used for statistical analysis of the data.

Results

We identified 1,131 published studies from database searches. No articles were found in the DARE, Open Gray, Gray literature report, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin and FAERS databases.

After removing duplicated publications, the first step of selecting articles by reading the titles and abstracts identified 44 papers for reading the full text. In this first stage, 14 publications per language were excluded (6 in Russian, 3 in Arabic and 5 in Chinese).

Seventeen studies were identified for analysis, which eleven (23-39) presented the necessary calculation information to perform the meta-analysis (Figure 1).

Study Characteristics

The studies included were published between 2001 and 2018, most with cross sectional design (64.7%) and with period of data collection greater than 3 years (52.9%). Only two studies were published after the latest yellow fever outbreaks since 2015. Only three studies (17.6%) presented information for a specific age group of the elderly population and 9 (52.9%) did not present information for comorbidities, as presented in table 1.

Regarding the country of conduct of the selected studies, four were multi-country studies (25,27,28,31). The most frequent countries analyzed by the studies included in the review were the United States (33.3%) and Brazil (14.8%).

In total, 309,901,324 doses of YFV were administered in the studies evaluated. Table 2 shows the characteristics of the interventions assessed in the studies included in the review. The most frequent vaccine strain among the studies was 17D (41.2%). Most studies did not have information on the type of dose administered (88.2%) and type of vaccination performed (64.7%). In total, eight studies (47.1%) evaluated co-administration with other vaccines, most of them with Hepatitis A (25.0%) and typhoid fever (18.7%), generally related to traveler vaccination.

Of the studies included in the review, seven did not have information to enable the combined analysis of the data and, therefore, were excluded from the meta-analysis (23,25,28,29,38,39). The total number of serious adverse events present in those seven studies is summarized in Appendix table 2. No cases of anaphylaxis were reported in the studies presented.

Considering that the samples of the studies included in this review presented data by number of participants or distributed/administered doses. Thus, the prevalence was adopted as a frequency measure for the meta-analysis of the ten studies (26,27,30-32,34-38) evaluated (Appendix Figure 1). The meta-analysis showed a prevalence of 32 cases for every 1,000,000 vaccinated (95% CI 0.006 – 0.171). However, given the high risk of heterogeneity between the studies presented by the value of $I^2 = 98\%$ and the chi-square ($p < 0.01$), as well as the visual highlight presented in the forest plot of the study from Monath et al (2002) (36) as an outlier, a new analysis was performed with the removal of this study (Figure 2). Despite a small reduction in heterogeneity ($I^2 = 96\%$ and $p < 0.01$), there was an increase in the value found for prevalence, with a value of 14 cases for every 1,000,000 vaccinated (CI 95% 0.003 – 0.068).

Of the ten studies evaluated, seven (30-32,34-36,38) had data referring to a comparison group (age group <60 years) and were evaluated through meta-analysis for risk factors for SAE (Figure 3). The result of the analysis for heterogeneity ($I^2 = 60\%$, $p=0.02$) indicates that there are important differences between the results of the studies for this outcome. The identified that the risk was 2.51 higher for the age group of people ≥ 60 years old (95% CI 1.71 – 3.69) when compared to the population <60 years old.

To explore possible clinical and methodological factors that could explain the degree of heterogeneity presented in the previous meta-analysis, subgroup analyzes were performed considering factors related to population, intervention and study methodology.

A subgroup analysis was conducted considering the different age groups of elderly population to explore the high heterogeneity found in the previous analyzes and a potential “dose-response” relationship between the age groups (Appendix Figure 2). The analysis showed greater homogeneity between studies for the groups <70 years ($I^2= 30\%$, $p=0.20$) and ≥ 70 years ($I^2= 23\%$, $p=0.27$). Overall, the analysis reveals that the risk of SAE increases with age. The risk of SAE found was 2.32 times higher for <70 years old (95% CI 1.44 – 3.72) and 4.84 times higher for the age group ≥ 70 years old (95% CI 2.82 – 8.31) when compared to the population <60 years old.

The type of SAE reported was also evaluated in a subgroup analysis (Appendix Figure 3). There was a reduction in heterogeneity ($I^2=44\%$; $p=0.17$) for studies that reported SAE related to viscerotropic disease associated with YFV. For this group, the risk was 6.59 times higher (95% CI 2.14 – 20.28) for elderlies when compared to the group aged <60 years. For neurological manifestations associated with YFV, although heterogeneity remained high ($I^2 = 79\%$; $p < 0.01$), the risk was 4.45 times higher (95% CI 1.14 - 17.38).

Moreover, a subgroup analysis for the study design type was performed (Appendix Figure 4). The degree of heterogeneity was high for the longitudinal study group ($I^2=89\%$; $p<0.01$), which can be explained by their distinct study designs (cohort (30) and experimental (36)). Other subgroup analysis was also performed for comorbidity presence, vaccine lineage used and coadministration. However, the data available in the included studies were not enough

to perform the analysis with details that could find a clinical or methodological explanation for the heterogeneity found.

A meta-regression was performed to examine the individual contributions of the studies in the heterogeneity found and potential associations with age, SAE type and study design (Appendix Table 3). Age was the characteristic that was associated with the heterogeneity initially found in the risk factor meta-analysis. The age groups <70 years ($p= 0.0250$) and elderly without age specification ($p= 0.0089$) showed a greater association with the heterogeneity found when compared to the age group above 70 years. No association was found between heterogeneity and the characteristics assessed for study design and type of SAE.

As for the publication bias analysis, for the prevalence meta-analysis both the asymmetry shown in the funnel graph and the result found for the Begg test ($p = 0.2637$) suggest publication bias, indicating a greater uptake of studies that showed a greater effect related to the risk of SAE. For the risk factor meta-analysis, the symmetry found in the funnel graph and the result found by both tests ($p=0.5961$) do not suggest a publication bias.

Risk of Bias within studies and across studies

Regarding the quality of the studies included in the review, no study presented a low risk of bias for the domains evaluated with the ROBINS-I. Most studies did not provide enough information to judge the different types of bias, mainly Confounding (87.5%), not receiving the assigned intervention (87.5%) and measuring the intervention (81.2%). The domain with the highest number of studies with a critical bias level was selection (56.2%) (Appendix Figure 5). Only one study included in the review had a randomized clinical trial as a study design and was assessed using the RoB 2.0 tool and presented a moderate risk of bias for most domains

(Appendix Figure 6). The quality of the evidence analyzed through the GRADE system from the review data suggests low and moderate confidence in the estimated effect from the studies included in the review.

Discussion

In general, the findings found in the literature review showed a higher risk of SAE for the population over 60 years, with that being, the elderly population had a risk three times higher of developing SAE when compared to non-elderly population. Furthermore, the results obtained through the meta-analysis show that this risk is almost five times higher for the age group over 70 years old when compared to those aged 60 to 69 years. These findings are in line with previous research on this topic (15,42-44), although none had metaanalyzed data. Thomas et al (2012) reports that only five passive surveillance databases identified a small number of cases of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease, yellow fever vaccine-associated neurotropic disease, and anaphylaxis in persons ≥ 60 years, which is aligned with the result found the meta-analysis of prevalence ratio. In accordance with our results for the comparison of SAE after yellow fever vaccination between elderly and non-elderly population, Khromava et al (2005) found that the reporting rates of serious adverse events were significantly higher among vaccinees aged ≥ 60 years than among those 19–29 years of age (reporting rate ratio = 5.9, 95% CI 1.6–22.2) for both viscerotropic disease and neurological events after yellow fever vaccination. A similar result was found by Monath et al (2005), which the incidence of significant neurologic and multisystem AEs reporting ratio was 3-fold higher for the 65–74-year-old age group (Report Risk Ratio 2.82; 95% CI 0.81, 9.81).

Among the types of SAE analyzed in the review, the greatest risk was for viscerotropic disease associated with YFV up to six times higher when compared to the population under 60 years. Other studies carried out for this target population found a similar tendency of a higher risk for both viscerotropic diseases associated with YFV and neurotropic disease associated with YFV compared to other types of SAE (30,43,46,47).

Regarding the presence of heterogeneity found, subgroup analysis and meta-regression showed that age is associated with the degree of heterogeneity found in the meta-analysis of risk factors. This may be related to some of the characteristics of the immunosenescence process, in addition to other possible individual characteristics of the elderly <70 years old present in the studies when compared to those aged ≥ 70 years old (2,3,4,5).

As for the methodological quality of the studies included in the review, this ranged from moderate to critical depending on the assessment tool used. The most frequent included study designs were non-experimental, such as the transversal ones. This characteristic can also be associated with the high degree of heterogeneity found in the meta-analysis, since the highest risks of bias were related to the selection of participants and losses.

The same was reflected in the general analysis of the quality of the review's evidence that suggests low and moderate confidence in the estimated effect from the included studies. Despite this, it was observed that the evidence evaluated in this study has a strong recommendation against the use of YFV in the target population of the review because it presents a higher risk of SAE, especially in the age group above 70 years.

The yellow fever vaccine research program has some inherent limitations reflected on the findings of this review. Even Though we development of a sensitive search strategy and included

several database sources, few publications were found on this topic for this specific population. Furthermore, only two studies included were published after the latest outbreaks of the disease, since 2015.

This fact can be related to two main factors. First, YFV is not routinely recommended for the target population of this review, but only under medical judgment (1,2) and, secondly, YFV is considered an effective old technology and widely used, which has generated over the years a confidence in the safety of the vaccine, even though its efficacy and safety has not been proven through randomized clinical trials (40).

The same argument can be used to justify the limitation found in terms of the denominators used by the studies, which often lacked specific information for different groups among the population over 60 years of age, making it difficult to combine the findings in a summary measure representative of reality.

In the last outbreaks of the disease, since 2016, the WHO recommended the use of the 17DD vaccine in fractionated form, since YF outbreaks are sharply increasing the demand for YF vaccine requiring additional immunization campaigns at large scale, exhausting the global stockpile and putting at risk the immunization of endemic populations (41). No study covering this scenario for people over 60 has been identified for inclusion in this review.

Our study has some limitations. The studies include in this review might have different bias affecting the denominators used, among them the differences between the study designs, the selection of the participants, the loss of information and the participants, which directly influences the confidence of the conclusions generated in the results found. The same also

occurred for the numerators used since the classification of some types of SAE varied between studies.

Another limitation of the study is related to the difficulty of investigating SAE for this specific population. This is because the events found may be associated with other preexisting factors for these individuals, such as comorbidities, which can make it challenging to prove causality between the application of the vaccine and the involvement of the AE itself (11,48,49).

Thus, the evidence found in this review supports the indication of YFV in individuals over 60 years of age must be based on a careful analysis of the individual benefit-risk assessment. However, it is necessary to highlight that the results found suggest a higher risk of SAE for individuals over 70 years, especially for viscerotropic and neurotropic disease associated with VFA, contraindicating the use of the YFV in this age group.

It is noteworthy that the individual benefit-risk analysis must be carried out with a particular perspective in regions where the epidemiological scenario reinforces a high risk of contracting the disease, such as in endemic regions, where the population is naturally exposed for a longer period. This question should be taken as a basis for users, health professionals and other decision makers on the use of this technology.

More research to increase knowledge about the potential risk of SAE for the population studied in specific contexts and for new vaccine technologies for the disease with a lower, such as inactivated vaccines against YF already underway, are needed to guide the best recommendation for this population.

Acknowledgments

The authors would like to thank Ms. Kristi Prifti for the support with the translation of this manuscript.

Disclaimers

Not applicable.

Author Bio (first author only, unless there are only 2 authors)

Ms. Ariane Abreu is a researcher for IQVIA and the Instituto Nacional de Cardiologia. Her research interests are infectious diseases, health technology assessment, vaccines and pharmacoepidemiology.

References

1. World Health Organization. WHO | Yellow fever [Internet]. WHO. World Health Organization; 2014. Available from: <http://www.who.int/ith/vaccines/yf/en/>
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação [Internet]. Brasília; 2014. Available from: <http://editora.saude.gov.br>
3. World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva; 2014. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1
4. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2008;26(48):6077–82.
5. Nordin JD, Parker ED, Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Naleway A, Marcy SM, et al. Safety of the yellow Fever vaccine: a retrospective study. *J Travel Med*. 2013/10/15. 2013;20(6):368–73.
6. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Edelman R, Sztein MB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol*. 2009 Jul 1;30(7):351–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490609000970?via%3Dihub>
7. Ministério da Saúde. Febre amarela: Situação Epidemiológica / Dados. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao/situacao-epidemiologica-dados>

8. World Health Organization. Emergencies preparedness, response. Yellow fever. WHO. World Health Organization; 2020. Available from: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow_fever/en/
9. World Health Organization. World report on Ageing and Health. 2015. Available from: www.who.int
10. Miranda GMD, Mendes A da CG, Silva ALA da, Miranda GMD, Mendes A da CG, Silva ALA da. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. 2016 Jun;19(3):507–19. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232016000300507&lng=en&tlng=en
11. Miyaji KT, Luiz AM, Lara AN, do Socorro Souza Chaves T, Piorelli R de O, Lopes MH, et al. Active assessment of adverse events following yellow fever vaccination of persons aged 60 years and more. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Feb 27;9(2):277–82. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.22714>
12. Rafferty E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: A systematic review. *Vaccine*. 2013 Dec 2;31(49):5798–805. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13012711?via%3Dihub>
13. Seligman SJ. Risk groups for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD). *Vaccine*. 2014 Oct 7;32(44):5769–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14011748?via%3Dihub>
14. Tanizaki R, Ujiie M, Hori N, Kanagawa S, Kutsuna S, Takeshita N, et al. Comparative study of adverse events after yellow fever vaccination between elderly and non-elderly travellers: questionnaire survey in Japan over a 1-year period. *J Travel Med*. 2016 Mar 28;23(3):taw012. Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article-lookup/doi/10.1093/jtm/taw012>
15. Williamson T, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Thomas RE. The Safety of Yellow Fever Vaccine 17D or 17DD in Children, Pregnant Women, HIV+ Individuals, and Older Persons: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Feb 1;86(2):359–72. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2012.11-0525>
16. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005 May 9;23(25):3256–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05001283?via%3Dihub>
17. Zorzela L, Loke YK, Loannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman D., et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *bmj*. 2016;352:157. Available from: <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i157.abstract>

18. Julian Higgins EP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016.
19. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733354>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e, Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf
21. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. Vol. 327, *British Medical Journal*. 2003. p. 557–60.
22. Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Summing up evidence: One answer is not always enough. Vol. 351, *Lancet*. Lancet Publishing Group; 1998. p. 123–7.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adverse Events Associated with 17D-Derived Yellow Fever Vaccination --- United States, 2001--2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(44):989–93. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5144a1.htm>
24. Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FLC, Boin I, Percegon L, Saber LTS, et al. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis*. 2012 Jun 1;14(3):237–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3062.2011.00686.x>
25. Bae H, Domingo C, Tenorio A, Ory F de, Muñoz J, Weber P, et al. Immune Response during Adverse Events after 17D-Derived Yellow Fever Vaccination in Europe. *J Infect Dis*. 2008 Jun 1;197(11):1577–84. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/587844>
26. Biscayart C, Carrega MEP, Sagradini S, Gentile Á, Stecher D, Orduna T, et al. Yellow fever vaccine-associated adverse events following extensive immunization in Argentina. *Vaccine*. 2014 Mar 5;32(11):1266–72.
27. Breugelmans JG, Lewis RF, Agbenu E, Veit O, Jackson D, Domingo C, et al. Adverse events following yellow fever preventive vaccination campaigns in eight African countries from 2007 to 2010. *Vaccine*. 2013 Apr 3;31(14):1819–29
28. Cottin P, Niedrig M, Domingo C. Safety profile of the yellow fever vaccine Stamaril®: a 17-year review. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Nov 9;12(11):1351–68. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14760584.2013.836320>

29. Maria Henrique da Mota L, Cristina Vanderley Oliveira A, Aires Corrêa Lima R, Luiz dos Santos-Neto L, Luiz Tauil P. Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossuppressores Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. Vol. 42, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.
30. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005 May 9;23(25):3256–63.
31. Lawrence GL. MAB and RBK. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2004 Aug 12;28(2):244. Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-pubs-cdi-2004-cdi2802-htm-cdi2802o.htm>
32. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *J Travel Med*. 2016 May 1;23(5). Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article/23/5/taw045/2579333>
33. Martin M, Weld LH, Tsai TF, Mootrey GT, Chen RT, Niu M, et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(6):945–51. Available from: [/pmc/articles/PMC2631902/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511111/)
34. Martins R de M, Pavão ALB, de Oliveira PMN, dos Santos PRG, Carvalho SMD, Mohrdeck R, et al. Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine*. 2014 Nov 20;32(49):6676–82.
35. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2008 Nov 11;26(48):6077–82
36. Monath TP, Nichols R, Archambault WT, Moore L, Marchesani R, Tian J, et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 May 1;66(5):533–41. Available from: <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2002.66.533>
37. Ujo ESAA, Lima WJR, Correia AMMS. Segurança da vacina contra febre amarela em idosos. Registro da experiência em um centro de referência para idosos na baixada santista. *Brazilian J Infect Dis*. 2018 Dec 1;22:66–7. Available from: <http://bjid.elsevier.es/en-seguranca-da-vacina-contra-febre-articulo-S1413867018308158>
38. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJJ, Holmes DA, Tseng J, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: A report of four cases. *Lancet*. 2001 Jul 14;358(9276):98–104.

39. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, Russell M, Sejvar JJ, Markoff L, et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: A report of 15 cases. *Vaccine*. 2007 Feb 26;25(10):1727–34.
40. Cavalcante KRLJ, Tauil PL. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2017 Jul 1;26(3):617–20. Available from: <http://www.who.int/emergencies/yellow-fever/>
41. Chen LH, Wilson ME. Yellow fever control: current epidemiology and vaccination strategies. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2020 Dec 10;6(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s40794-020-0101-0>
42. Khromava A, Eidex R, Weld L, Vaccine KK-. 2005 undefined. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. Elsevier. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05001283>
43. Rafferty E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: A systematic review. *Vaccine*. 2013;31(49):5798–805. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84887610809&doi=10.1016%2Fj.vaccine.2013.09.030&partnerID=40&md5=d63248f0b04980b4d53cd277cf2e1e69>
44. Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, et al. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum Vaccin*. 2006/10/03. 2005;1(5):207–14.
45. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007–13. *J Travel Med*. 2016 May 4;23(5):taw045. Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article-lookup/doi/10.1093/jtm/taw045>
46. Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: A systematic review. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2018;42. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85052020656&partnerID=40&md5=f46c0c6a9722d2efff45c2eb48e2df58>
47. Martin M, Weld LH, Tsai TF, Mootrey GT, Chen RT, Niu M, et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis*. 2001/12/19. 2001;7(6):945–51.
48. Jaeger VK, Tschudi N, Rüegg R, Hatz C, Bühler S. The elderly, the young and the pregnant traveler -- A retrospective data analysis from a large Swiss Travel Center with a special focus on malaria prophylaxis and yellow fever vaccination. *Travel Med Infect Dis*. 2015 Nov 1;13(6):475–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893915001532?via%3Dihub>

49. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The safety of yellow fever vaccine 17D or 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Feb;86(2):359–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302874>

Address for correspondence: Ariane de Jesus Lopes de Abreu, 174 Santos Titara street, apartment 505, 20735-240 Rio de Janeiro, Brazil; email: arianeabreu.rj@gmail.com

Table 1. Characteristics of the studies included in the review.

Author	Journal	Data collection period	Study design	Follow up time	Total sample size	Elderly age group assessed	Total number of elderlies assessed	Comorbidities presented in the studies
CDC, 2002 ²³	Morbidity and Mortality Weekly Report	> 1 to 3 years	Case series	> 1 to 3 years	6	70 to 79 years	2	History of cardiovascular disease
Azevedo et al, 2011 ²⁴	Transplant Infectious Disease Journal	Missing information	Cross sectional	Missing information	19	60 to 69 years	2	History of cardiovascular disease
Bae et al, 2008 ²⁵	The Journal of Infectious Diseases	> 3 years	Case series	< 6 months	6	60 to 69 years	3	Missing information
Biscayart et al, 2014 ²⁶	Vaccine	6 months to 1 year	Cross sectional	6 months to 1 year	165	> 60 years	7	History of cardiovascular disease and allergies
Breugelmans, 2013 ²⁷	Vaccine	> 3 years	Cross sectional	> 3 years	3116	> 60 years	2	Missing information
Cottin et al, 2013 ²⁸	Expert review of vaccines	> 3 years	Cross sectional	> 3 years	1460	> 60 years	Missing information*	History of cardiovascular disease and chronic kidney disease
Mota et al, 2009 ²⁹	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Missing information	Cross sectional	Missing information	70	> 60 years	3	History of immunosuppressive disease

Author	Journal	Data collection period	Study design	Follow up time	Total sample size	Elderly age group assessed	Total number of elderlies assessed	Comorbidities presented in the studies
Khromava et al, 2005 ³⁰	Vaccine	> 3 years	Cohort	> 3 years	722	> 60 years	58	Missing information
Lawrence et al, 2004 ³¹	Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report	> 3 years	Cross sectional	< 6 years	42	> 60 years	Missing information*	Missing information
Lindsey et al, 2016 ³²	Journal of Travel Medicine	> 3 years	Cross sectional	> 3 years	938	> 60 years	Missing information*	Missing information
Martin et al, 2001 ³³	Emerging infectious diseases	> 3 years	Cross sectional	> 3 years	5125	> 60 years	285	Missing information
Martins et al, 2014 ³⁴	Vaccine	> 3 years	Cross sectional	> 3 years	67	> 60 years	Missing information*	History of immunosuppressive disease
Lindsey et al, 2008 ³⁵	Vaccine	> 3 years	Cross sectional	> 3 years	660	> 60 years	97	Missing information
Monath et al, 2002 ³⁶	The American journal of tropical medicine and hygiene	< 6 months	Randomized clinical trial	< 6 months	1440	> 60 years	123	Missing information
Araujo et al, 2018 ³⁷	The Brazilian Journal of	6 months to 1 year	Cohort	6 months to 1 year	131	> 60 years	131	History of immunosuppressive and cardiovascular

Author	Journal	Data collection period	Study design	Follow up time	Total sample size	Elderly age group assessed	Total number of elderlies assessed	Comorbidities presented in the studies
	Infectious Diseases							diseases and diabetes
Martin et al, 2001 ³⁸	The Lancet	6 months to 1 year	Case series	< 6 months	4	> 60 years	4	History of cardiovascular disease and chronic kidney disease
McMahon et al, 2006 ³⁹	Vaccine	6 months to 1 year	Cross sectional	6 months to 1 year	15	> 60 years	6	Missing information

* The study assessed elderly but did not present the total sample size for this population in the text

Table 2. Characteristics of the interventions evaluated in the studies included in the review.

Characteristics	n	%
Vaccine lineage		
17D	7	41.2
17DD	3	17.6
17D-204	0	0.0
More than one lineage assessed	1	5.9
Missing information	6	35.3
Type of dose administrated		
Primary	2	11.8
Booster	0	0.0
Missing information	15	88.2
Vaccination type		
Campaign	1	5.9
Routine	1	5.9
Traveler	4	23.5
Missing information	11	64.7
Coadministration		
No	1	5.9
Yes	8	47.1
Missing information	8	47.1
Vaccine coadministration		
Typhoid fever	6	18.7
Hepatitis A	8	25.0
Hepatitis B	3	9.4
Meningococcal	2	6.2
Polio	4	12.5
Missing information	9	28.1

Figure 1. Process of study selection of systematic review and meta-analyses.

Figure 2. Forest plot of prevalence meta-analysis for serious adverse events after yellow fever vaccine use in the elderly after outlier study removal

	<p>meningoencephalitis[MeSH Terms]) OR vaccine associated neurologic disease[Title/Abstract]) OR vaccine associated neurologic disease[MeSH Terms]) OR nerotropic[Title/Abstract]) OR nerotropic[MeSH Terms]) OR nervous system diseases[Title/Abstract]) OR nervous system diseases[MeSH Terms]) OR vaccine associated viscerotropic disease[Title/Abstract]) OR vaccine associated viscerotropic disease[MeSH Terms]) OR viscerotropic[Title/Abstract]) OR viscerotropic[MeSH Terms]) OR viscerotropic adverse events[Title/Abstract]) OR viscerotropic adverse events[MeSH Terms]) OR *adverse drug reaction reporting system[Title/Abstract]) OR viscerotropic disease[Title/Abstract]) OR viscerotropic disease[MeSH Terms]) OR anaphylactic[Title/Abstract]) OR anaphylactic[MeSH Terms]) OR hypersensitivity[Title/Abstract]) OR hypersensitivity[MeSH Terms]) OR anaphylactic reactions[Title/Abstract]) OR anaphylactic reactions[MeSH Terms]) OR death[Title/Abstract]) OR death[MeSH Terms]) OR mortality[Title/Abstract]) OR mortality[MeSH Terms]) OR multiple organ failure[Title/Abstract]) OR multiple organ failure[MeSH Terms])</p>
Embase	<p>('very elderly'/exp OR 'aged'/exp OR older OR aging OR senior\$ OR (old AND people) OR elderly OR geriatric\$ OR elderes) AND ('yellow fever vaccine'/exp OR 'yf vax' OR stamaril OR 'yellow fever vaccine'/exp/dd_ae OR (17d AND vaccin*) OR ('17d 204' AND vaccin*) OR (17dd AND vaccin*) OR (asibi AND strain*)) AND ('adverse event'/exp OR 'vaccine'/exp/dd_ae OR 'side effect'/exp OR 'safety'/exp OR 'postmarketing surveillance'/exp OR 'guillain barre syndrome' OR encephalomyelitis OR 'acute disseminated encephalomyelitis' OR meningoencephalitis OR (vaccine AND associated AND neurologic AND disease) OR (vaccine AND associated AND neurotropic AND disease) OR neurotropic OR 'neurologic disease'/exp OR (vaccine AND associated AND viscerotropic AND disease) OR viscerotropic OR (viscerotropic AND adverse AND events) OR 'viscerotropic disease' OR 'anaphylaxis'/exp OR death OR mortality OR (multiple AND organ AND failure))</p>
Scopus	<p>((TITLE-ABS-KEY (aged) OR TITLE-ABS-KEY (elderly) OR TITLE-ABS-KEY (aged 80 AND over) OR TITLE-ABS-KEY (senior) OR TITLE-ABS-KEY (old) OR TITLE-ABS-KEY (old AND people) OR TITLE-ABS-KEY (aging) OR TITLE-ABS-KEY (geriatric))) AND (TITLE-ABS-KEY ("Yellow Fever Vaccine" OR "yellow fever vaccination" OR "Yellow Fever Vaccine" OR "17D vaccine" OR "17D-204 vaccine" OR "17DD vaccine" OR "asibi strain" OR "YF-VAX")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("adverse effects" OR "complications" OR "side effects" OR "safety" OR "interaction response" OR "effect" OR "event" OR "reaction" OR "side effect" OR "vaccination adverse effects" OR "adverse events following immunization" OR "vaccine surveillance") OR TITLE-ABS-KEY ("postmarketing" OR "postmarketing adverse event" OR "harm" OR "vaccine safety" OR "vaccine effects" OR "specific adverse effects" OR "risk" OR "guillain barre syndrome" OR "encephalomyelitis" OR "acute disseminated encephalomyelitis") OR TITLE-ABS-KEY ("meningoencephalitis" OR "vaccine associated neurologic disease" OR "vaccine associated neurotropic disease" OR "nerotropic" OR "nervous system diseases" OR "vaccine associated viscerotropic disease" OR "viscerotropic") OR TITLE-ABS-</p>

	KEY ("viscerotropic adverse events" OR "adverse drug reaction reporting system" OR "viscerotropic disease" OR "anaphylactic" OR "hypersensitivity" OR "anaphylactic reactions" OR "death" OR "mortality" OR "multiple organ failure"))
Lilacs	(tw:((mh:("aged")) OR (mh:(aged 80 and over)) OR (mh:("elderly"))) OR (tw:(elderly)) OR (tw:(geriatric\$)) OR (tw:(senior\$)) OR (mh:("older adult")) OR (tw:(aging)) OR (tw:(old people)))) AND (tw:((mh:("yellow fever vaccine")) OR (mh:("yellow fever vaccine/ adverse effects")) OR (mh:("yellow fever vaccine/ toxicity")) OR (tw:("yellow fever vaccination")) OR (tw:(17D vaccin*)) OR (tw:(17DD vaccin*)) OR (tw:(17D-204 vaccin*)) OR (tw:(asibi strain*)) OR (tw:("yf-vax")))) AND (tw:((tw:("adverse effects")) OR (tw:("adverse event")) OR (tw:("side effect")) OR (mh:("Product Surveillance, Postmarketing")) OR (mh:("risk management")) OR (mh:("safety")) OR (tw:("yellow fever vaccine/toxicity")) OR (mh:("vaccine/toxicity")) OR (tw:("reaction")) OR (mh:("vaccination/ adverse effect")) OR (tw:("postmarketing adverse event")) OR (tw:("harm*")) OR (tw:("vaccine safety")) OR (tw:("vaccine effects")) OR (mh:("acute disseminated encephalomyelitis")) OR (mh:("meningoencephalitis")) OR (tw:("vaccine associated neurotropic disease")) OR (tw:("neurotropic")) OR (tw:("vaccine associated viscerotropic disease")) OR (tw:("viscerotropic")) OR (tw:("*adverse drug reaction reporting system")) OR (tw:("viscerotropic disease")) OR (mh:("Anaphylaxis")) OR (mh:("Hypersensitivity")) OR (mh:("death")) OR (mh:("yellow fever vaccine/mortality"))))
Toxiline	'aged AND yellow fever vaccine'
Database of Abstracts of Review of Effects	((aged) OR (elderly)) AND ((yellow fever vaccine))
Web of Science	TÓPICO: (("aged" OR "elderly" OR "aged 80 and over" OR "senior" OR "old" OR "old people" OR "aging" OR "geriatric")) AND TÓPICO: (("Yellow Fever Vaccine" OR "vaccine yellow fever" OR "yellow fever vaccination" OR "Yellow Fever Vaccine" OR 17D vaccin* OR 17D-204 vaccin* OR 17DD vaccin* OR asibi strain* OR "YF-VAX")) AND TÓPICO: (("adverse effects" OR "adverse effects/complications" OR "adverse effects/side effects/safety" OR "interaction response" OR "adverse effect" OR "adverse event" OR "reaction" OR "side effect" OR "vaccination/adverse effects" OR "*adverse events following immunization" OR "vaccine surveillance" OR "postmarketing" OR "Product Surveillance Postmarketing" OR "postmarketing adverse event" OR "harm" OR "vaccine safety" OR "safety" OR "vaccine effects" OR "specific adverse effects" OR "risk" OR "guillain barre syndrome" OR "Guillain-Barre Syndrome" OR "encephalomyelitis" OR "acute disseminated encephalomyelitis" OR "yellow fever vaccine/adverse effects" OR "meningoencephalitis" OR "vaccine associated neurologic disease" OR "nerotropic" OR "nervous system diseases" OR "vaccine associated viscerotropic disease" OR "viscerotropic" OR "viscerotropic adverse events" OR "*adverse drug reaction reporting system" OR "viscerotropic disease" OR "hypersensitivity" OR "anaphylactic reactions" OR "death" OR "mortality" OR "multiple organ failure"))
Open Grey	"Yellow fever vaccine AND Elderly"
Grey Literature Report	"Yellow fever vaccine AND Elderly"

CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	“Yellow fever vaccine” AND “elderly”
Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)	“Yellow fever vaccine”
Australian Adverse Drug Reactions Bulletin	“yellow fever vaccine” OR “stamaril”
European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports (EudraVigilance)	“yellow fever vaccine” OR “stamaril”
FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)	“yellow fever vaccine” OR “stamaril” OR “yf-vax”
Institutional Repository for Information Sharing - World Health Organization (IRIS)	“yellow fever vaccine”
11th São Paulo Congress of Infectology	“yellow fever vaccine”
ClinicalTrials.gov	“yellow fever vaccine” OR “Yellow fever”

Appendix 2. Total serious adverse events reported in studies not included for the meta-analysis.

Study	Age group assessed	Number of SAE	Viscerotropic disease associated with YFV	Neurological manifestations associated with YFV	Deaths
CDC, 2002 ²³	≥70	2	1	1	0
Azevedo et al, 2011 ²⁴	≥65	0	0	0	0
Bae et al, 2008 ²⁵	≥61	3	3	0	0
Cottin et al, 2013 ²⁸	≥60	11	6	5	0
Mota et al, 2009 ²⁹	≥60	0	0	0	0
Martin et al, 2001 ³⁸	≥63	4	4	0	3
McMahon et al, 2006 ³⁹	≥60	6	0	6	0

Appendix 3. Meta-regression outcome for characteristics of age, study design, and type of serious adverse event

	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
intrcpt	2.0878	0.5000	4.1757	<0.0001	1.1078	3.0677	***
age_group <70 years	-1.0706	0.4778	-2.2407	0.0250	-2.0072	-0.1341	*
age_group elderly with no age specification	-1.5723	0.6010	-2.6159	0.0089	-2.7503	-0.3942	**
study_design non-longitudinal	-0.4960	0.3988	-1.2436	0.2136	-1.2776	0.2857	
event_type without specification	0.7739	0.6152	1.2581	0.2083	-0.4317	1.9796	

Reference for p value: * 0.05. ** 0.01. *** 0.001.

Appendix Figure. Appendix figure legend here.

Figure 1. Forest plot of prevalence meta-analysis for serious adverse events after yellow fever vaccine use in the elderly.

Figure 2. Forest plot of risk factor meta-analysis for adverse events after yellow fever vaccine use in participant subgroups by age group.

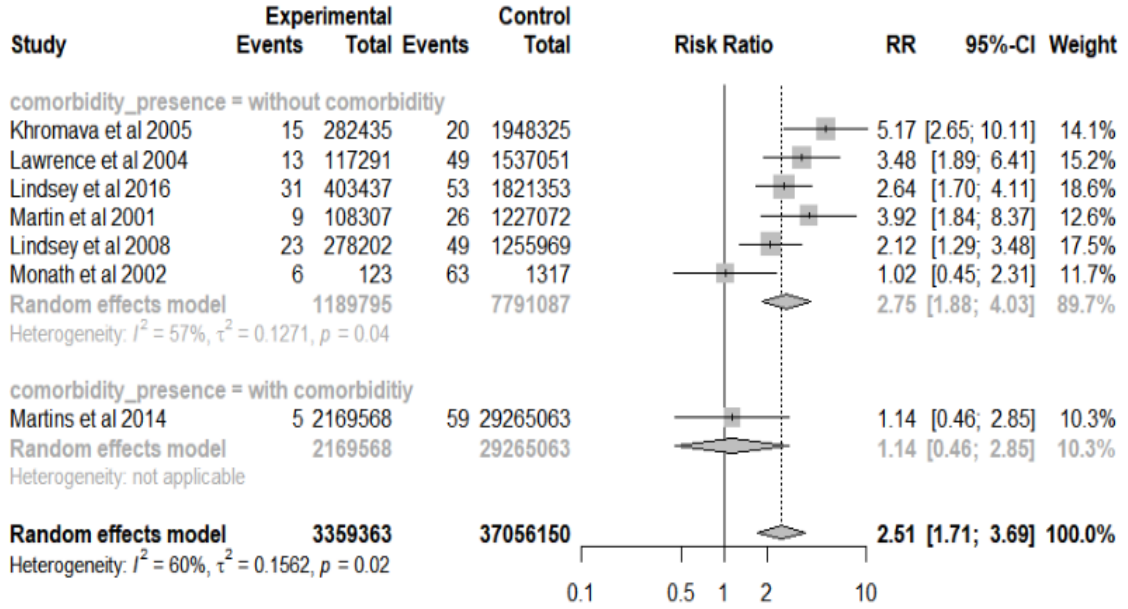
Figure 3. Forest plot of risk factor meta-analysis for adverse events after yellow fever vaccine use in participant subgroups by type of serious adverse event.

Figure 4. Forest plot of risk factor meta-analysis for adverse events after yellow fever vaccine use in participant subgroups by type of study design.

Figure 5. Risk of bias assessment results according to domain and study included in the systematic review for the ROBINS-I tool.

Figure 6. Risk of assessment results according to domain and study included in the systematic review for the RoB 2.0 tool.

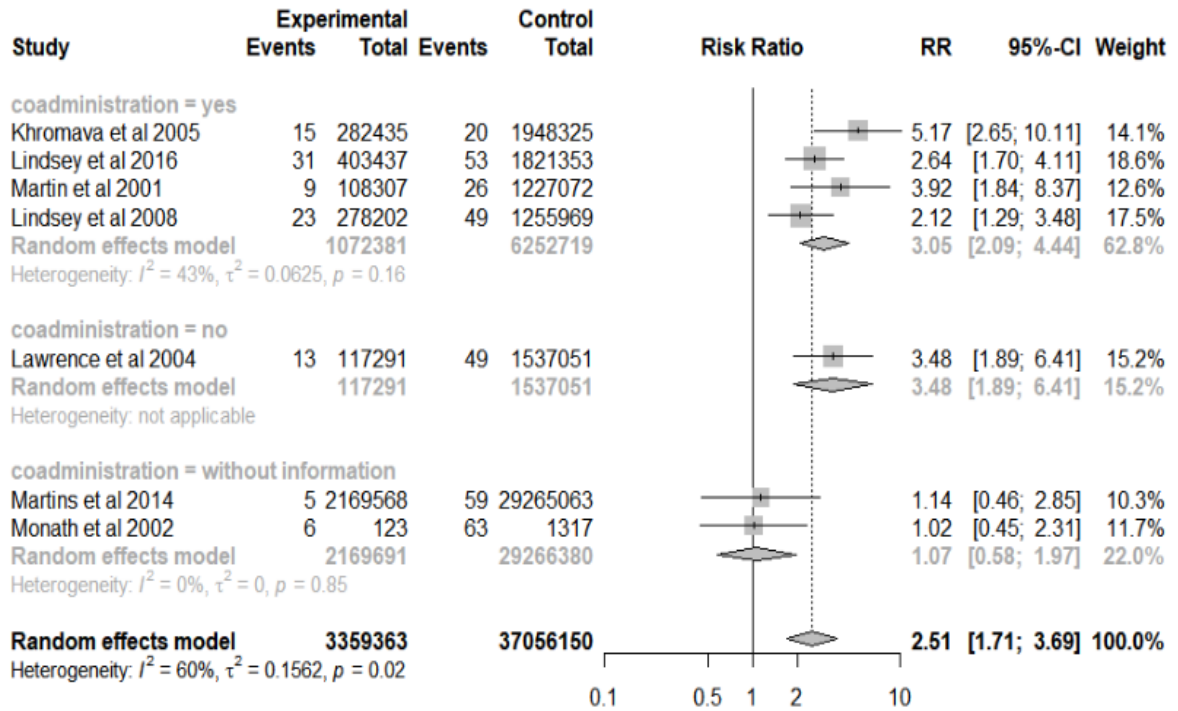
APÊNDICE J: GRÁFICO DE FLORESTA DA METANÁLISE DE FATOR DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS APÓS O USO DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA NOS SUBGRUPOS DE PARTICIPANTES SEGUNDO PRESENÇA DE COMORBIDADE



RR, relative risk. CI, intervalo de confiança.

Fonte: elaboração própria

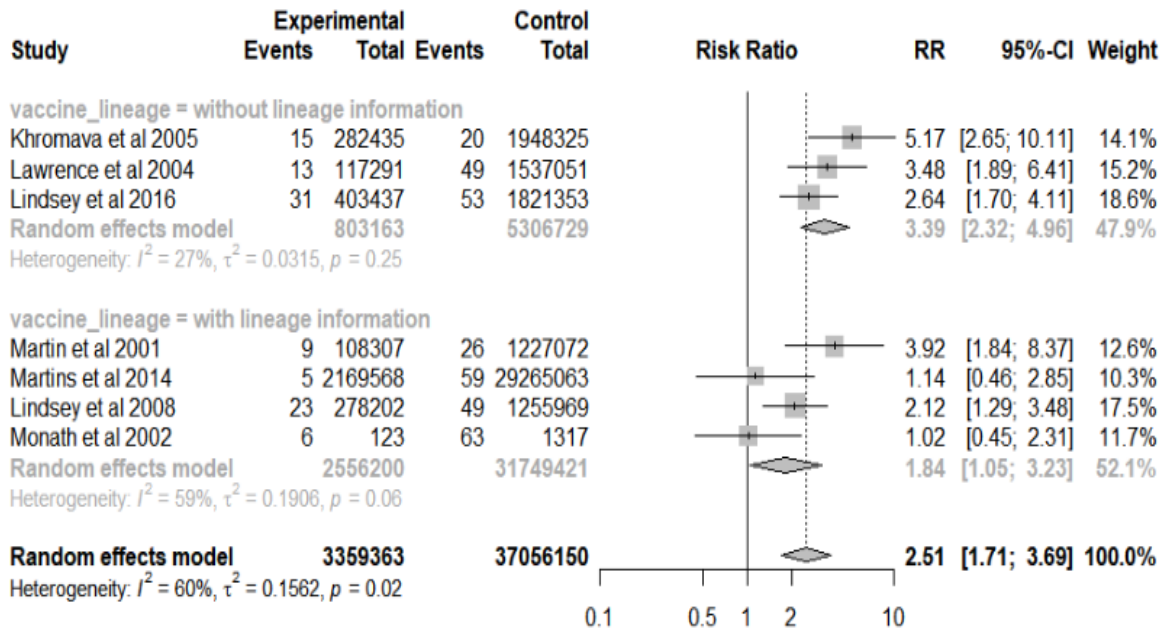
APÊNDICE L: GRÁFICO DE FLORESTA DA METANÁLISE DE FATOR DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS APÓS O USO DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA NOS SUBGRUPOS DE PARTICIPANTES SEGUNDO COADMINISTRAÇÃO REPORTADA



RR, *relative risk*. CI, intervalo de confiança.

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE M: GRÁFICO DE FLORESTA DA METANÁLISE DE FATOR DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS APÓS O USO DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA NOS SUBGRUPOS DE PARTICIPANTES SEGUNDO INFORMAÇÃO DA LINHAGEM DA VACINA



RR, *relative risk*. CI, intervalo de confiança.

Fonte: elaboração própria

ANEXOS

ANEXO A – PRODUTORES ATUAIS DA VFA:

País	Produtor	Nome comercial	Pré-qualificada pela OMS	Comentários
Brasil	Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro	-	Sim	Apenas a 17DD em uso. Uso nacional e exportação
China	China National Biothec Group, Pequim	-	Não	Uso nacional
França	Sanofi Pasteur, Marcy l'Etoile	Stamaril	Sim	Uso nacional e exportação
Rússia	Chumakov Institute, Moscow	-	Sim	Uso nacional e exportação
Senegal	Intituto Pasteur, Dakar	-	Sim	Uso nacional e exportação
Estados Unidos	Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA	YF-Vax	Não	Uso nacional e exportação (limitada)

Fonte: Staples, J. Erin, et al. "Yellow fever vaccines." *Plotkin's Vaccines*. Elsevier, 2018. 1181-1265.

ANEXO B – DOMÍNIOS DE ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS PRESENTES NA FERRAMENTA ROB 2.0:

Domínios de vieses	Pontos-chave
Randomização / recrutamento	Corresponde ao método utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes, que deve ser aleatório
Viés devido ao desvio da intervenção pretendida	Avalia vieses que surgem quando há diferenças sistemáticas entre os cuidados prestados aos grupos de intervenção e comparadores, que representam um desvio das intervenções pretendidas
Viés devido à falta de dados de resultado	Avalia a ocorrência de falta de medições do resultado (por exemplo, devido ao abandono durante o estudo ou exclusões do análise, o benefício proporcionado pela randomização fica comprometido) o que pode estar relacionado a possibilidade de que o efeito observado estimativa é enviesada.
Viés na medição do resultado	abordar especificamente o cegamento, com enfoque no cegamento dos avaliadores de resultados. Se as pessoas que avaliam os resultados estão cientes das atribuições de intervenção, o preconceito pode ser introduzido nessas avaliações.
Viés na seleção do resultado relatado	Relacionado ao relato seletivo que ocorre quando a estimativa de efeito relatada para um domínio de resultado específico foi selecionada (com base na direção, magnitude ou significância estatística) a partir de estimativas de efeito múltiplas que foram calculadas para um domínio de resultado.

Fonte: Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: 14898.

ANEXO C– DOMÍNIOS DE ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS PRESENTES NA FERRAMENTA ROBINS-I (PÓS-INTERVENÇÃO):

Domínios de vieses	Pontos-chave
Confundimento	Avalia se há potenciais confundidores (variáveis associadas ao fator em estudo e ao desfecho) e se foi realizada análise adequada (ex: ajustamento em análise multivariável para os potenciais confundidores)
Seleção dos participantes	Amostragem dos participantes (ex: se em estudo de caso-controle os controles foram selecionados da mesma fonte do que os casos). Se intervenção coincide com o início do follow-up (lead time-bias)
Aferição da intervenção	Forma de mensuração da ocorrência da intervenção (exposição) e confiança nessa informação.
Não recebimento da intervenção atribuída	Viés de performance e contaminação entre os grupos. Avaliar se os indivíduos de um determinado grupo efetivamente receberam as intervenções para as quais foram analisados. Avaliar potenciais co- intervenções.
Perdas	Percentual de perdas e características dos indivíduos com dados faltantes em comparação aos com seguimento completo
Aferição dos desfechos	Forma de mensuração da ocorrência dos desfechos e a confiança nessa informação
Relato seletivo dos desfechos	Maior probabilidade de relato dos desfechos com resultados significativos

Fonte: Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. BMJ 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.

ANEXO D – INTERPRETAÇÃO DA ANÁLISE DE CADA DOMÍNIO E JULGAMENTO DO RISCO GERAL DE VIÉS DE ACORDO COM O ROBINS-I:

Risco de Viés	Critério
Baixo risco de viés (<i>low risk of bias</i>)	Baixo risco de viés em todos os domínios.
Moderado risco de viés (<i>moderate risk of bias</i>)	Baixo ou moderado risco de viés em todos os domínios.
Grave risco de viés (<i>serious risk of bias</i>)	Grave risco de viés em pelo menos um domínio, mas nenhum domínio classificado como crítico.
Crítico risco de viés (<i>critical risk of bias</i>)	Crítico risco de viés em pelo menos um domínio
Sem informação para julgamento do risco de viés (no information on which to base a judgement about risk of bias)	Não há indicativo de que o estudo possua grave ou crítico risco de viés e não há informação suficiente em ou mais dos domínios

Fonte: Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. BMJ 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.

ANEXO E – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE:

Nível	Definição	Implicações	Fontes de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	-Ensaio clínico bem delineado, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	-Ensaio clínico com limitações leves. -Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	-Ensaio clínico com limitações moderadas. -Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaio clínico com limitações graves. -Estudos observacionais comparativos presenças de limitações. -Estudos observacionais não comparados. -Opinião de especialistas.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE-Manual de Graduação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação para Tomada de Decisão em Saúde. 2014.