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

LETÍCIA WIGG DE ARAÚJO LAGOS

SEGURANÇA DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA EM IMUNODEPRIMIDOS:
Revisão Sistemática e Metanálise

RIO DE JANEIRO
2021

LETÍCIA WIGG DE ARAÚJO LAGOS

SEGURANÇA DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA EM IMUNODEPRIMIDOS:

Revisão Sistemática e Metanálise

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

Orientadores: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Prof. Dra. Rosângela Caetano

RIO DE JANEIRO

2021

L177s Lagos, Letícia Wigg de Araújo.

Segurança da vacina contra febre amarela em imunodeprimidos / Letícia Wigg de Araújo Lagos. – Rio de Janeiro, 2021.

127 f.

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

1. Febre Amarela. 2. Vacina contra Febre Amarela. 3. Eventos Adversos. 4. Revisão Sistemática 5. Imunodeprimido I. Título.

LETICIA WIGG DE ARAUJO LAGOS

SEGURANÇA DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA EM IMUNODEPRIMIDOS:
Revisão Sistemática e Metanálise

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

Aprovada em: 30/07/2021

Banca Examinadora:

_____
Profª. Drª. Maria Cristina Caetano Kuschnir (membro interno - presidente)
Instituto Nacional de Cardiologia

_____
Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann (membro interno)

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

_____
Profª. Drª. Marisa da Silva Santos (membro interno - suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

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

Dedico este trabalho a todos os pacientes
que participam de estudos clínicos
permitindo a construção da ciência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Geraldo e Rosângela e aos meus irmãos, Felipe e Carolina, por todo incentivo e por serem meus exemplos de amor e dedicação.

Ao meu marido e amigo Daniel, pela parceria incansável e palavras sinceras ao longo dessa caminhada.

À minha querida filha, Alice. Obrigada pela paciência nos momentos em que não pudemos estar juntas. Que esse tempo tenha servido de exemplo para que você nunca desista dos seus sonhos, mesmo que o caminho pareça difícil.

Aos meus orientadores Rosângela e Ueleres por partilharem tanto conhecimento. Tenham certeza de que o meu aprendizado foi muito além da revisão sistemática. Obrigada por tudo.

Aos professores, funcionários e coordenação do mestrado do Instituto Nacional de Cardiologia pela dedicação e ensinamentos que utilizo todos os dias na minha vida profissional.

À Gizele pela ajuda na construção das estratégias de busca e pelos ensinamentos.

Aos membros da banca de qualificação por aceitarem meu convite e terem ajudado na construção dessa dissertação com suas sugestões valiosas.

À amiga Ariane por todo carinho, trocas e por dividir conhecimento de uma maneira tão desprendida. Ari, obrigada por estar sempre pronta a me ajudar, você sempre foi muito mais que uma segunda revisora e se tornou uma amiga para toda a vida.

Às amigas Iane, Isandra e Maria Elisa pela amizade e incentivo de sempre. Vocês tornaram os dias mais divertidos e produtivos, criamos laços que saíram do mestrado e foram para vida.

À equipe da Bradesco Saúde pelo incentivo e por entenderem os momentos de ausência.

“*Não somos o que sabemos. Somos o que estamos dispostos a aprender*. ”

Council on ideas

RESUMO

Introdução: A febre amarela é uma arbovirose, de curta duração e gravidade variável, incluindo formas graves, com alta mortalidade. Sem tratamento específico, a vacina é a medida mais eficaz para proteção contra a doença. A vacina contra febre amarela é composta de vírus vivo atenuado, sendo imunogênica e segura, contraindicada para imunodeprimidos. Eventos adversos não graves e graves são descritos em imunodeprimidos, mas estudos anteriores falharam em demonstrar essa associação. Objetivo: Avaliar o risco de eventos adversos, independente da gravidade, após a vacinação contra febre amarela em imunodeprimidos, quando comparado ao seu uso em indivíduos sem imunodepressão. Método: Foi conduzida uma revisão sistemática, com busca nas bases bibliográficas MEDLINE, LILACS, EMBASE, SCOPUS, DARE, *Toxiline* e *Web of Science* e literatura cinzenta. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, *quasi*-randomizados e não randomizados, estudos de coorte, caso controle, série de casos, relato de casos ou estudos transversais, que incluíssem participantes imunodeprimidos (indivíduos com infecção por HIV, submetidos a transplantes de órgãos, com neoplasia, doenças reumatológicas em uso de medicamentos imunodepressores e indivíduos em terapia imunodepressora por outras doenças) vacinados contra febre amarela. A seleção dos estudos e extração dos dados foi conduzida por dois revisores de forma independente. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelo ROBINS-I e a qualidade das evidências de acordo com o GRADE. Foi realizada análise descritiva e duas metanálises: de proporção e de fator de risco, identificando a medida sumária de risco relativo (RR) nos estudos que apresentavam variáveis adequadas para combinação. Foram avaliadas as bases de notificação de eventos adversos pós-vacinais EAPV-PNI e VAERS, com achados apresentados de maneira descritiva. O protocolo da revisão foi registrado no PROSPERO (CRD42020158807). Resultados: Foram recuperados 881 resultados, sendo incluídos 21 estudos. A maioria dos estudos incluídos apresentou risco crítico de viés na qualidade metodológica. Foram identificados, em uma série de casos, três casos de doença viscerotrópica associada a vacina de febre amarela seguida de óbito. Treze estudos apresentavam dados suficientes para a realização das metanálises propostas. Sete trabalhos, sem grupo comparador, tiveram seus resultados agregados na metanálise de proporção, identificando risco de 8,5% de imunodeprimidos apresentarem eventos adversos

após vacinação (IC 95% 0,07-21,8). Seis estudos de coorte apresentavam grupo comparador e foram combinados, com a medida sumária sinalizando para RR de 1,00 (IC 95% 0,78-1,29), não sendo provável que a utilização da vacina em indivíduos imunodeprimidos esteja associada a ocorrência de eventos adversos quando comparado ao uso em indivíduos não imunodeprimidos. Foi realizada análise de subgrupo, de acordo com a etiologia da imunodepressão. Em indivíduos com infecção por HIV, o RR foi 0,85 (IC 95% 0,53-1,38), e nas imunodepressões por outras causas, RR 1,11 (IC 95% 0,84-1,47), não sendo possível afirmar que imunodepressão de base aumenta o risco de eventos adversos pós-vacinais. As bases de notificação de eventos adversos pós-vacinais não apresentaram dados relacionados à imunodepressão. Conclusões: Não é possível afirmar que imunodeprimidos, independente da etiologia, apresentem maior risco de eventos adversos após a vacina contra febre amarela. São necessários estudos de qualidade metodológica superior e maior tamanho amostral.

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

ABSTRACT

Introduction: Yellow fever is an arbovirus, of short duration and variable severity, including severe forms, with high mortality. Without specific treatment, the vaccine is the most effective measure to protect against the disease. The yellow fever vaccine is composed of a live attenuated virus, being immunogenic and safe, contraindicated for immunocompromised patients. Non-serious and serious adverse events are described in immunocompromised individuals, but previous studies have failed to demonstrate this association. Objective: To evaluate the risk of adverse events, regardless of severity, after vaccination against yellow fever in immunocompromised individuals, when compared to its use in individuals without immunosuppression. Method: A systematic review was conducted, searching the bibliographic databases MEDLINE, LILACS, EMBASE, SCOPUS, DARE, Toxiline and Web of Science and gray literature. Randomized, *quasi*-randomized and non-randomized clinical trials, cohort studies, case-control, case series, case reports or cross-sectional studies were selected, including immunocompromised participants (individuals with HIV infection, undergoing organ transplants, with neoplasia, rheumatologic diseases in use of immunosuppressive drugs and individuals in immunosuppressive therapy for other diseases) vaccinated against yellow fever. Study selection and data extraction were conducted by two reviewers independently. The methodological quality of the studies was assessed by ROBINS-I and the quality of evidence according to GRADE. Descriptive analysis and two meta-analyses were performed: proportion and risk factor, identifying the summary measure of relative risk (RR) in studies that had variables suitable for combination. The bases for notification of post-vaccine adverse events EAPV-PNI and VAERS were evaluated, with findings presented in a descriptive manner. The review protocol was registered in PROSPERO (CRD42020158807). Results: 881 results were retrieved, including 21 studies. Most of the included studies had a critical risk of bias in methodological quality. In a series of cases, three cases of viscerotropic disease associated with yellow fever vaccine followed by death were identified. Thirteen studies had enough data to carry out the proposed meta-analyses. Seven studies, without a comparator group, had their results aggregated in the proportion meta-analysis, identifying an 8.5% risk of immunocompromised individuals presenting adverse events after vaccination (95% CI 0.07-21.8). Six cohort studies had a comparator group and were combined, with

the summary measure signaling a RR of 1.00 (95% CI 0.78-1.29), it being unlikely that the use of the vaccine in immunocompromised individuals is associated with the occurrence of adverse events when compared to use in non-immunocompromised individuals. Subgroup analysis was performed according to the etiology of immunosuppression. In individuals with HIV infection, the RR was 0.85 (95% CI 0.53-1.38), and in immunosuppression from other causes, RR 1.11 (95% CI 0.84-1.47), it is not possible to state that underlying immunosuppression increases the risk of adverse post-vaccination events. The reporting databases of adverse post-vaccination events did not present data related to immunosuppression. Conclusions: It is not possible to state that immunocompromised individuals, regardless of etiology, have a higher risk of adverse events after yellow fever vaccine. Higher methodological quality studies and larger sample sizes are needed.

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática 52

Figura 2: Representação gráfica dos resultados da avaliação de risco de viés segundo domínio e estudo incluído na revisão sistemática.....73

Figura 3: Representação gráfica da proporção de risco de viés para cada domínio avaliado pela ferramenta ROBINS-I no conjunto de estudos incluídos na revisão sistemática 74

Gráfico 1: Estudos incluídos na revisão sistemática segundo ano de publicação.....53

Gráfico 2: Gráfico de Floresta da metanálise de proporção de eventos adversos após uso da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos 63

Gráfico 3: Gráfico de Floresta da metanálise de proporção de eventos adversos após uso da vacina contra febre amarela por subgrupos de acordo com a condição de imunodepressão.....64

Gráfico 4: Gráfico de Floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos 65

Gráfico 5: Gráfico de Floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela nos subgrupos de participantes com infecção por HIV e com outras causas de imunodepressão.....66

Gráfico 6: Gráfico de Floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela em participantes com infecção por HIV ou outras causas de imunodepressão por subgrupo de acordo com a qualidade metodológica dos estudos.....68

Gráfico 7: Gráfico de Funil da metanálise de proporção de eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos 69

Gráfico 8: Gráfico de Funil da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos 70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Cobertura vacinal para febre amarela por região demográfica e ano (%) .26

Tabela 2: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática e participantes avaliados 55

Tabela 3: Características da vacina contra febre amarela nos estudos incluídos na revisão sistemática 58

Tabela 4: Número e descrição de eventos adversos não graves e graves após vacina contra febre amarela nos estudos incluídos na síntese qualitativa da revisão sistemática 60

Tabela 5: Análise da qualidade da evidência por desfecho avaliado - GRADE 76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	*Acquired Immunodeficiency Syndrome*
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
FA	Febre Amarela
FDA	*Food and Drug Administration*
GRADE	*Grading of Recommendatons Assessment, Development and Evaluation*
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
IC	Intervalo de Confiança
MS	Ministério da Saúde
NLM	*National Library of Medicine*
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PRISMA-P	*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*
PROSPERO	*International prospective register of systematic reviews*
ROBINS-I	*Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*
ROBVIS	*Risk-of-bias VISualization*
RR	Risco relativo
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SI-EAPV	Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação
VAERS	*Vaccine Adverse Event Reporting System*
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 18

2 REFERENCIAL TEÓRICO 21

2.1 FEBRE AMARELA 21

2.1.1 ASPECTOS ETIOLÓGICOS 21

2.1.2 CICLOS DE TRANSMISSÃO 21

2.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS 22

2.1.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO 23

2.1.5 EPIDEMIOLOGIA 24

2.2 VACINA CONTRA FEBRE AMARELA 27

2.2.1 CARACTERÍSTICAS DA VACINA 27

2.2.2 INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA 28

2.2.3 SEGURANÇA DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA 29

2.3 VACINAÇÃO EM INDIVÍDUOS IMUNODEPRIMIDOS 32

2.3.1 CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS IMUNODEPRIMIDOS 32

2.3.2 HIV 33

2.3.3 INDIVÍDUOS EM USO DE MEDICAMENTOS IMUNODEPRESSORES 34

3 JUSTIFICATIVA 36

4 OBJETIVOS 38

4.1 OBJETIVO GERAL 38

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 38

5 MÉTODOS 39

5.1 TIPO DE ESTUDO 39

5.2 PERGUNTA DE PESQUISA E DEFINIÇÃO DO ACRÔNIMO PICO 39

5.3 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS 40

5.3.1 FONTES DE DADOS UTILIZADAS 40

5.3.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA 41

5.3.3 OUTRAS FONTES DE INFORMAÇÕES 42

5.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS 43

5.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO 44

5.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS 45

5.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS 45

5.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS 47

5.8 ANÁLISE DOS DADOS 48

5.9 QUESTÕES ÉTICAS 50

6 RESULTADOS 51
6.1 RESULTADO DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS 51
6.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E DOS PARTICIPANTES 52
6.3 CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO 58
6.4 SEGURANÇA DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA 59
6.4.1 SÍNTESE QUALITATIVA 59
6.4.2 SÍNTESE QUANTITATIVA 62
6.4.2.1 METANÁLISE DE PROPROÇÃO 62
6.4.2.2 METANÁLISE DE FATOR DE RISCO 64
6.4.2.3 VIÉS DE PUBLICAÇÃO 68
6.5 ANÁLISE DESCRITIVA DO RESULTADOS DAS BASES DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS 70
6.6 ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS 72
7. DISCUSSÃO 77
8. CONCLUSÃO 84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 85
APÊNDICES 93
APÊNDICE A- PRODUTORES MUNDIAIS DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA 93
APÊNDICE B- ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PARA CADA BASE BIBLIOGRÁFICA E *SITES* DE LITERATURA CINZENTA 94
APÊNDICE C- DOCUMENTO INSTRUTIVO PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DO EPIDATA – FASE 1 98
APÊNDICE D- DOCUMENTO INSTRUTIVO PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DO EPIDATA – FASE 2 101
APÊNDICE E- DOCUMENTO INSTRUTIVO PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DO EPIDATA – EXTRAÇÃO DE DADOS 104
ANEXOS 128
ANEXO A- DOMÍNIOS AVALIADOS PELA FERRAMENTA ROBINS-I 128
ANEXO B- NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE 130

1. INTRODUÇÃO

Esta dissertação tem por objeto a síntese de evidências sobre a segurança da vacina contra febre amarela em uma subpopulação específica de pacientes, os indivíduos imunodeprimidos, em maior risco de eventos adversos em função das características inerentes a esse imunobiológico, constituído de agentes vivos atenuados.

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa aguda, febril, não contagiosa, de curta duração e gravidade variável, que se mantém endêmica nas florestas tropicais da América e África, causando periodicamente surtos isolados ou epidemias de maior ou menor impacto em saúde pública [1,2].

O vírus da FA pertence ao gênero *Flavivirus,* da família *Flaviviridae* (do latim *flavus* = amarelo). A FA é transmitida ao homem pela picada de mosquito fêmea infectado, que é o vetor da doença [3,4].

Existem fatores amplificadores do risco de doença, como a urbanização, grandes movimentos populacionais, mudanças climáticas e ambientais e aumento da exposição dos trabalhadores a mosquitos infectados nas selvas e florestas, que estão impulsionando mudanças na epidemiologia da FA. Além disso, a movimentação de populações devido ao comércio e turismo, por exemplo, levam uma população não vacinada a entrar em contato com o vírus nas áreas endêmicas [5, 6].

Nos últimos anos, ocorreram epidemias importantes de FA urbana, como a epidemia em Angola e na República Democrática do Congo em 2015/2016. Além disso, na última década, a FA Silvestre tem se apresentado como uma doença emergente em novas áreas do território brasileiro, fora da área considerada endêmica. Uma epidemia iniciada em dezembro de 2016 havia atingido, até março de 2017, 1.561 notificações em 188 municípios de oito estados [7].

Segundo dados recentes do Ministério da Saúde (MS), entre julho de 2019 e junho de 2020, foram notificados 812 casos humanos suspeitos de FA, sendo confirmados 17 casos. Do total de casos confirmados, três evoluíram para o óbito [8]. No período de julho de 2020 a janeiro de 2021, foram notificados 125 casos humanos suspeitos de FA, dos quais 107 foram descartados e 18 estavam em investigação até fevereiro de 2021, não sendo confirmado nenhum caso [9].

A letalidade da FA situa-se entre 5-10%, percentual elevado quando comparado a outras viroses [1].

O quadro clínico da FA pode variar de formas assintomáticas até formas fulminantes, nas quais os sintomas clássicos de icterícia, albuminúria e hemorragias estão presentes. A medida mais eficaz para controle e proteção contra a FA é a vacinação [1].

A vacina contra febre amarela é produzida desde 1937 a partir da cepa 17D atenuada. Altamente imunogênica, confere imunidade em 95% a 99% dos vacinados. No homem, a melhor evidência da eficácia vacinal está baseada no acompanhamento da situação epidemiológica, que mostra redução na incidência de casos após a introdução da vacina. A avaliação da eficácia da vacina contra febre amarela já foi abordada em outros estudos, não sendo objeto de análise desta revisão sistemática [10, 11].

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a vacina contra febre amarela é indicada para prevenção de FA em indivíduos com mais de nove meses de idade vivendo em áreas endêmicas ou que irão viajar para estas áreas [12]. São descritas contraindicações específicas para aplicação da vacina contra febre amarela, relacionadas principalmente a indivíduos com imunodepressão. Por se tratar de uma vacina de vírus vivo atenuado, é recomendada cautela na sua indicação nesses indivíduos, devendo sua administração ser avaliada individualmente em vigência de surtos [13].

Embora reconhecida como uma das vacinas mais seguras, eventos adversos graves pós-vacinais e até fatais têm sido notificados e estão relacionados à disseminação do vírus vacinal [14]. Os eventos adversos graves pós-vacinais, como a anafilaxia, a doença neurológica aguda associada à vacina contra febre amarela e a doença viscerotrópica aguda associada à vacina contra febre amarela, são relatados principalmente em idosos e imunodeprimidos [6,12].

Diante da expansão da área de risco para FA no Brasil nos últimos 15 anos, ocorreu intensificação da vigilância da doença e a inclusão da vacina contra febre amarela na rotina de imunização do país passou a ser discutida. Houve ampliação das áreas de recomendação para vacinação, e o MS, a partir de 2018, passou a considerar todo território nacional como área de vacinação [15,16].

Levando-se em consideração os aspectos abordados, esta revisão sistemática teve por objetivo sintetizar as evidências sobre a segurança da vacina

contra febre amarela nos indivíduos imunodeprimidos, dado o novo cenário epidemiológico observado nos últimos anos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FEBRE AMARELA

2.1.1 ASPECTOS ETIOLÓGICOS

A FA é uma doença infecciosa viral de alta letalidade causada por um arbovírus [1].

O vírus da FA pertence ao gênero *Flavivírus* e é transmitido pelos mosquitos pertencentes às espécies *Aedes* e *Haemogogus*. As diferentes espécies de mosquitos vivem em habitats diversos, alguns vivendo em torno das casas (domésticos), outros na selva (selvagens) e outros ainda em ambos os habitats (semi-domésticos) [4].

Na África, várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes* são responsáveis pela transmissão silvestre, principalmente *Aedes africanus*, *Aedes furcifer* e *Aedes simpsoni*, enquanto nas Américas os mais importantes transmissores são: *Haemagogus janthinomys*, *Haemagogus albomaculatus, Haemagogus leucocelaenus* e *Sabethes chloropterus*. Os mosquitos, além de serem responsáveis pela transmissão, são os reservatórios do vírus, pois uma vez infectados, assim permanecem por toda vida, ao contrário dos macacos que, como os homens, ao se infectarem morrem ou curam-se, ficando imunes para sempre [1].

2.1.2 CICLOS DE TRANSMISSÃO

São descritos 3 tipos de ciclos de transmissão da FA [3,4]:

- Silvestre: o reservatório animal, primatas não humanos que vivem na floresta, infectam mosquitos que habitam as árvores, como o *Haemogogus* (Américas) e *Aedes spp*. (África), que por sua vez picam humanos que entram na floresta para caçar, trabalhar ou praticar atividades de lazer, como ecoturismo e pesca;
- Intermediário: neste ciclo, várias espécies de mosquitos *Aedes* que se movem entre a floresta e locais urbanos estão implicadas, com humanos servindo como hospedeiros no ciclo de transmissão. Esse ciclo pode ocorrer em aldeias rurais e pequenas cidades, na chamada “zona de emergência” na África, mas grandes surtos ocorrem quando os indivíduos infectados nesses locais viajam para centros urbanos;

- Urbano: neste ciclo, o vírus é transmitido pelo *Aedes aegypti*, que é capaz de proporcionar a transmissão de humano para humano sem precisar voltar ao reservatório da vida selvagem. A transmissão pelo *Aedes aegypti* é feita diretamente ao homem sem necessitar da presença de hospedeiros amplificadores, isto é, o próprio homem infectado, e em fase virêmica, atua como amplificador e disseminador do vírus na população. Uma vez introduzido o vírus no ambiente urbano, o paciente infectado desenvolverá viremia, servindo de fonte de infecção a novos mosquitos. Assim, o ciclo se perpetua, até que se esgotem os suscetíveis ou se realize vacinação em massa da população para bloquear a transmissão.

2.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação médio da FA é de 3 a 6 dias, podendo durar até 10 dias.

A FA pode ocorrer sob formas assintomáticas até formas fulminantes, em que os sintomas clássicos de icterícia, albuminúria e hemorragias estão presentes. Estima-se que pelo menos 90% dos casos de FA com expressão clínica desenvolvam formas classificadas como leves e que somente 10% desenvolvam as formas graves, associadas com elevada letalidade [1].

Na forma leve, os sintomas restringem-se à febre baixa ou moderada, de início súbito, que pode ou não vir acompanhada de cefaleia discreta e astenia. Esse quadro evolui de algumas horas até dois dias, após os quais o paciente se recupera sem sequelas [4].

A forma moderada apresenta quadro clínico mais duradouro, dois a três dias, com o paciente referindo início súbito de febre, associado a cefaleia, náuseas com ou sem vômitos, mialgias e artralgias. Às vezes, observa-se o sinal de *Faget* (bradicardia acompanhando a febre elevada). A recuperação é completa, sem sequelas [4].

A forma grave dura 5 a 7 dias, apresenta quadro clínico abrupto, com febre elevada, cefaleia intensa, mialgia, vômitos e náuseas, associados ao sinal de *Faget*. Os sintomas são mais exuberantes que nas outras formas. Há icterícia, albuminúria e, com a evolução do quadro, oligúria e hemorragia [4].

Já na forma clássica (maligna) da FA, os pacientes apresentam os três sintomas clássicos que caracterizam a falência hepato-renal: icterícia, oligúria/anúria

e hemorragia. O quadro evolui em duas fases, com um período de remissão entre elas. A sintomatologia caracteriza-se pelo início abrupto dos sintomas presentes nas demais formas. Esse quadro evolui por 2 a 3 dias e corresponde ao período prodrômico. Em muitos pacientes, seguindo-se ao período infeccioso, há um período que se caracteriza por sensação de melhora, em que se observa diminuição da febre. O período de remissão costuma durar, de algumas horas até 1 a 2 dias. Em seguida, há piora repentina do quadro. Inicia-se então o período toxêmico, em que o vírus deixa de circular no sangue, sendo encontrado principalmente no fígado e baço. As náuseas se intensificam e os vômitos se agravam e por volta do 5° até o 7° dias do período, instala-se a insuficiência renal, que se manifesta inicialmente pela oligúria, que evolui a anúria [4].

2.1.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A avaliação laboratorial inicialmente apresenta resultados inespecíficos. No hemograma, nos primeiros dias da doença, há leucopenia com neutropenia e linfocitose, e plaquetopenia. Além disso, diversos fatores de coagulação são consumidos [1].

O diagnóstico definitivo da FA pode ser feito utilizando-se métodos virológicos (isolamento do vírus em cultura de tecidos), dosagem de anticorpos específicos (realizado a partir do quinto dia de doença) e testes de reação de cadeia polimerase, que podem detectar o vírus em fases mais precoces da doença (antes do quinto dia de aparecimento dos sintomas) [1,5].

Não há tratamento específico para FA. O tratamento medicamentoso é sintomático [4].

2.1.5 EPIDEMIOLOGIA

Nos séculos XVII a XIX, a FA foi trazida para a América do Norte e Europa, causando surtos importantes que impactaram as economias e o desenvolvimento.

Em 2016, Angola foi atingida por um surto urbano de FA, que se espalhou para os países vizinhos e gerou transmissão local, incluindo a capital da República Democrática do Congo, Kinshasa. Como não foram notificados novos casos em um período de seis meses, Angola declarou o fim do surto em 23 de dezembro de 2016, sendo seguida pela mesma declaração do Congo em 14 de fevereiro de 2017 [5].

Após a epidemia de Angola em 2016, a OMS criou a estratégia global "*Eliminate Yellow Fever Epidemics 2017-2026*", visando construir uma coalizão global de países e parceiros para enfrentar de maneira coordenada o risco aumentado de epidemias de FA. A estratégia inclui três objetivos principais: proteger populações em risco, prevenir a disseminação internacional e conter surtos rapidamente. Um total de 40 países (27 países na África e 13 países nas Américas, incluindo o Brasil) são considerados de maior risco para a FA. Nesses países, o acesso em grande escala à vacina contra febre amarela é fundamental para estabelecer e manter altos níveis de imunidade entre as populações adulta e infantil [5].

As epidemias de FA que ocorreram desde 2016 são consideradas pela OMS como avisos de surtos muito maiores que estão por vir, incluindo o potencial de surtos asiáticos, em países como a Índia e a China, que abrigam mosquitos *Aedes* e 2 bilhões de pessoas que não possuem imunidade contra a FA [5].

As grandes epidemias ocorrem quando pessoas infectadas introduzem o vírus em zonas densamente povoadas, com elevada densidade de mosquitos e a maioria das pessoas tem pouca ou nenhuma imunidade, por não estarem vacinadas [5]. Essa situação vem sendo observada no Brasil, onde no período de 2016-2018, o vírus alcançou a costa leste brasileira, na região do bioma da Mata Atlântica, que abriga uma ampla diversidade de primatas não humanos e de potenciais vetores silvestres, onde o vírus não era registrado há décadas [7].

A situação descrita acima começou nos anos anteriores, com o início de registros de casos de FA além dos limites da área considerada endêmica no Brasil. Entre 2014/2015, a transmissão se deu na região Norte, com expansão no sentido leste e sul do país, aproximando-se de grandes regiões metropolitanas densamente

povoadas, com populações não vacinadas e alta concentração de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*, atingindo a região Centro Oeste entre 2015/2016. Mais recentemente, entre 2016/2017, foi registrado o surto mais expressivo no Brasil, que afetou principalmente os estados da região Sudeste [7].

A observação histórica e registro de dados permitem a construção da vigilância epidemiológica de determinada doença baseada na sua sazonalidade. O período de sazonalidade da FA inicia-se em julho e encerra em junho do ano seguinte. No período de monitoramento 2019/2020 (julho/2019 a junho/2020), foram notificados 812 casos humanos suspeitos de FA, sendo confirmados 17 casos. Do total de casos confirmados, três evoluíram para o óbito (letalidade de 17,6%) [8]. Dos 17 casos confirmados, todos eram do sexo masculino à exceção de um dos casos, com idades entre 18 e 59 anos e não vacinados. Entre julho de 2020 e janeiro de 2021, foram notificados 125 casos humanos suspeitos de FA, dos quais 107 foram descartados e 18 estavam em investigação até fevereiro de 2021, não sendo confirmado nenhum caso. De acordo com o descrito no Boletim Epidemiológico do MS, de fevereiro de 2021, a recusa em tomar a vacina tem favorecido que indivíduos expostos adoeçam, com risco de óbito, visto que a FA apresenta elevada letalidade, sendo importante que a população considere o risco e possa prevenir a ocorrência de casos, óbitos e surtos de maior magnitude [9].

No início de 2021, o vírus da FA foi detectado em primatas não humanos em Santa Catarina e Paraná, havendo uma expectativa de retomada da transmissão na região Sul, com possibilidade de dispersão para o Paraguai e a Argentina. Foram notificados 38 casos humanos suspeitos de FA, sendo 31 descartados e sete confirmados (dois evoluindo para óbito), no período de janeiro a maio de 2021 [17].

O aumento de registros de epizootias na região Sul do país, em Goiás e no Distrito Federal alertam para a possibilidade da reemergência do vírus da FA na região Amazônica, com risco de dispersão para novas áreas, sobretudo da região Nordeste. Os serviços de vigilância epidemiológica realizam estudos genômicos para a identificação das linhagens presentes em cada um dos focos de transmissão, compreendendo a dinâmica de dispersão e manutenção do vírus nessas áreas. Apesar da ausência de casos humanos confirmados, a ocorrência de epizootias em primatas não humanos por FA, fora da área endêmica, indica risco de transmissão para as populações humanas durante o período sazonal. Assim, os serviços de vigilância devem atuar de modo a ampliar a capacidade de detecção precoce do

vírus, primeiramente em primatas não humanos. Diante desse novo cenário, algumas ações são necessárias, de acordo com MS: busca ativa e vacinação de indivíduos não imunizados nas áreas com registros de mortes de primatas não humanos, ampliar as coberturas vacinais em todo o país, com prioridade às populações de maior risco (residentes em localidades com confirmação da circulação viral e viajantes que se deslocam para essas áreas), residentes em zona rural e entorno de parques e unidades de conservação, e ampliar as ações de vigilância e investigação de epizootias [9].

Desde a detecção da epidemia em 2017, a Secretaria de Vigilância em Saúde, vinculada ao MS, iniciou uma série de ações de controle e monitoramento da doença, incluindo a ampliação da área de recomendação da vacina para todo país. A FA faz parte da lista de doenças de notificação compulsória, sendo assim, qualquer caso suspeito deve ser imediatamente notificado à autoridade sanitária local, estadual ou nacional, que notifica os órgãos internacionais [15,16].

A cobertura vacinal de FA no território nacional aumentou a partir de 2018, após a ampliação da área de recomendação vacinal. Entretanto, a partir de 2020 é possível notar uma diminuição da cobertura vacinal de FA[18], assim como de diversas outras vacinas do calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI) que não atingiram a meta mínima de 90-95% de cobertura. De acordo com a Sociedade Brasileira de Imunizações, é importante ponderar que o receio da transmissão de coronavírus durante a pandemia pode ter contribuído para os resultados [19] (tabela 1).

Tabela 1: Cobertura vacinal para febre amarela por região demográfica e ano (%)

Região demográfica	2017	2018	2019	2020	2021
Todas as regiões	47,37	59,50	62,41	57,10	49,84
Norte	68,83	69,15	69,03	54,75	43,87
Nordeste	36,07	34,58	32,95	34,95	38,41
Sudeste	39,40	66,36	71,96	65,69	55,21
Sul	55,28	65,74	76,56	70,62	55,72
Centro-Oeste	78,73	83,02	77,90	68,72	58,51

Fonte: Elaboração própria

2.2 VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

2.2.1 CARACTERÍSTICAS DA VACINA

A vacina contra febre amarela é uma vacina de vírus vivo atenuado, obtida através da seleção de cepas naturais (selvagens) e atenuadas através de passagens em meios de cultura especiais [10]. De maneira geral, as vacinas com vírus vivos atenuados quando comparadas às vacinas de agentes mortos/inativados promovem proteção mais completa e duradoura, com menor número de doses. Sua maior desvantagem é o risco de provocar doenças em pacientes com imunocomprometimento grave [20].

A vacina contra febre amarela é produzida a partir da cepa 17 D, sendo produzida através de passagens do vírus vacinal na cavidade amniótica de ovos de galinha embrionados. A diferenciação das cepas vacinais se dá pelo número de passagens realizadas. Atualmente, são produzidos dois tipos de vacinas com subcepas diferentes, a 17 DD e a 17D-204. A subcepa 17DD é a utilizada no Brasil, conforme a bula da vacina registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É produzida pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz e certificada pela OMS [10].

A vacina comercializada no Brasil é composta por pó liofilizado, injetável, composto por vírus vivo atenuado da FA cepa 17DD ou equivalente. Contém, ainda, em sua composição: sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina e canamicina. É disponibilizada em frascos de cinco e 50 doses, sendo aplicados via subcutânea 0,5ml após sua reconstituição com solução salina [10]. Consta no Apêndice A a lista de produtores mundiais atuais da vacina contra febre amarela.

Desde 2014, a OMS definiu, a partir da observação de estudos de eficácia, que uma dose da vacina é capaz de assegurar níveis protetores de anticorpos por muitos anos [21], não sendo mais indicado o reforço vacinal, e o MS passou a seguir essa recomendação a partir de 2017 [22].

A VFA é altamente imunogênica, conferindo imunidade mensurada por soroconversão em 95% a 99% dos vacinados. Anticorpos protetores surgem entre o sétimo e o décimo dia após a aplicação da vacina, razão pela qual a imunização deve ocorrer dez dias antes de se ingressar em área de risco da doença [23].

A vacinação é o meio mais importante para prevenir a FA. Nas zonas de alto risco, onde a cobertura vacinal é baixa, o reconhecimento e o controle dos surtos, usando a vacinação em massa, são fundamentais para evitar as epidemias. É importante vacinar a maioria da população de risco, para evitar a transmissão em uma região com um surto de FA [1].

O Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas sobre Imunização da OMS recomenda que o uso de dose fracionada da vacina contra febre amarela, ou economia de dose, pode ser feito quando há risco de um grande surto e escassez de vacinas.

A dose fracionada de vacina contra febre amarela é composta de um quinto (1/5) da dose regular. A dosagem fracionada não é proposta para a imunização de rotina, uma vez que não há dados suficientes disponíveis para mostrar que doses mais baixas conferem proteção ao longo da vida. Estudos recentes indicam que indivíduos vacinados com dose fracionada apresentam anticorpos neutralizantes um ano após a vacina contra febre amarela e alguns até oito anos após [24,25]. Além disso, a dose fracionada não permite o preenchimento do certificado de FA, válido para viagens internacionais.

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a dose fracionada da vacina contra febre amarela é tão segura e eficaz quanto a dose regular da vacina, não havendo evidências de aumento dos eventos adversos quando se utiliza uma dose fracionada [26].

2.2.2 INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

A OMS define que a vacina contra febre amarela é indicada em indivíduos com mais de nove meses de idade vivendo em áreas endêmicas ou que se deslocam para essas áreas [12]. No Brasil, o esquema vacinal consiste em uma dose aos nove meses e uma dose de reforço aos quatro anos de idade (caso tenha sido administrada uma dose da vacina antes de cinco anos completos). Entre cinco anos e 59 anos de idade, a pessoa deverá receber uma dose única da vacina, válida para toda vida, caso não tenha comprovação de vacinação [8].

Desde 1997, em função de mudanças na epidemiologia e aumento nos casos notificados, o Brasil tem estendido progressivamente as áreas de vacinação. Até

2018, a vacina contra febre amarela fazia parte da rotina de 23 estados, sendo nove com áreas parciais de recomendação de vacinação. Em função das epidemias ocorridas em 2017 e início de 2018, o MS decidiu estender progressivamente a vacina contra febre amarela, até atingir todo o território nacional [22]. Dessa forma, hoje a vacina contra febre amarela é recomendada em todo território nacional, devendo ser priorizadas as populações de maior risco, como: residentes em localidades com evidência de circulação viral e viajantes (trabalhadores, turistas/ ecoturistas) que se deslocam para essas áreas, residentes em zona rural e no entorno de parques e unidades de conservação, populações ribeirinhas, trabalhadores rurais, agropecuários e extrativistas, de meio ambiente e indivíduos com exposição esporádica em áreas de risco (rurais e silvestres) [8].

As contraindicações para aplicação da vacina contra febre amarela, segundo o MS, são: crianças menores de seis meses de idade, pacientes com imunodepressão de qualquer natureza, pacientes infectados pelo HIV *(Human Immunodeficiency Virus)* com imunodepressão grave, com a contagem de células CD4 <200 células/mm^3 ou menor de 15% do total de linfócitos para crianças menores de seis anos, pacientes em tratamento com medicamentos imunodepressores, pacientes submetidos a transplante de órgãos, pacientes com imunodeficiência primária, pacientes com neoplasia, indivíduos com história de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina (ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina ou outras), pacientes com história pregressa de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica) e gestantes. Em vigência de surtos**,** a administração deve ser avaliada individualmente, levando-se em conta, principalmente, o risco de doença [23].

2.2.3 SEGURANÇA DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

Em relação à segurança, evento adverso pós-vacinal é considerado qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico. Os eventos adversos pós-vacinais podem ser classificados segundo sua gravidade, conforme abaixo:

- Eventos adversos pós-vacinais graves: requerem hospitalização por pelo menos 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente, causam disfunção significativa e/ou incapacidade persistente e óbito;
- Eventos adversos pós-vacinais não graves: qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de eventos adversos pós vacinais graves [23].

A vacina contra febre amarela apresenta como evento adverso pós-vacinal mais comum as reações locais, sendo referida dor no local de aplicação (4%), de curta duração (1 a 2 dias depois da aplicação), autolimitada e de intensidade leve ou moderada. Podem ocorrer manifestações gerais como febre, cefaleia e mialgia nos três primeiros dias após a vacinação [6].

Os eventos adversos graves pós-vacinais incluem as reações de hipersensibilidade, doença neurológica aguda associada à vacina contra febre amarela, doença viscerotrópica aguda associada à vacina contra febre amarela e óbito [6,23].

As reações de hipersensibilidade, como anafilaxia, associadas à vacina contra febre amarela são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina [23].

A doença neurológica aguda associada à vacina contra febre amarela surge de uma a quatro semanas após a aplicação. Pode ser causada pela invasão direta do vírus vacinal (neurotrópica) ou autoimune (reações inflamatórias desmielinizantes). O quadro clínico da doença neurotrópica se caracteriza por um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: febre, cefaleia (duração superior a 24 horas), sintoma neurológico focal (ataxia, afasia e paresia), sinais meníngeos, alterações do nível de consciência (confusão mental, letargia ou alterações de personalidade com duração superior a 24 horas), convulsões de início recente ou recorrência de doença convulsiva previamente controlada, pleocitose e elevação da proteína liquórica [21,23].

As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada ou a Síndrome de Guillain-Barré. Convulsões, alterações da consciência e desordens motoras (hemiplegia, ataxia, entre outras) também podem estar presentes nos pacientes com encefalomielite aguda disseminada. A paralisia flácida, simétrica e ascendente é um sintoma comumente encontrado nos pacientes com Síndrome de Guillain-Barré [21,23].

A doença viscerotrópica aguda associada à vacina contra febre amarela é definida como uma disfunção aguda de múltiplos órgãos que ocorre após a vacinação. Sua gravidade varia desde sintomas leves até um quadro grave de falência de múltiplos órgãos e óbito. A doença é resultante da replicação e disseminação do vírus 17D ou 17DD. Esse quadro manifesta-se nos pacientes dois a seis dias após a vacinação [21,23].

Os sintomas iniciais de doença viscerotrópica aguda associada à vacina contra febre amarela são inespecíficos, incluindo febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal semelhantes às manifestações da FA. Com a progressão da doença, pode ocorrer icterícia, trombocitopenia, elevação de transaminases hepáticas, bilirrubinas totais e creatinina. O quadro mais grave é caracterizado por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória. O tratamento para a doença viscerotrópica aguda associada à vacina contra febre amarela é de suporte. Não existe terapia específica, apresentando taxa de letalidade de mais de 60% [21,23].

Eventos adversos por reações de hipersensibilidade são de fisiopatologia diversa da que ocorre nas doenças escopo dessa revisão sistemática e podem ser de quatro tipos:

- Reações de tipo I (anafilaxia): mediadas por IgE, mais frequentes em indivíduos alérgicos. Podem ocorrer após qualquer vacina ou soro, especialmente os de origem não humana (equina). Elas podem ser relacionadas a determinadas substâncias das vacinas;
- Reações de tipo II: ligadas à formação de anticorpos que se fixam a células do organismo, levando à sua destruição por ação do complemento e linfócitos que se fixam aos anticorpos provocando destruição celular. Esse mecanismo provavelmente está envolvido na destruição da bainha de mielina dos nervos que pode ocorrer após certas vacinas virais vivas, ocasionando doenças como a encefalomielite disseminada aguda ou Síndrome de Guillain-Barré;
- Reações de tipo III: provocadas por complexos imunes, que levam à vasculite e à necrose tecidual no sítio da aplicação ou a manifestações generalizadas, como na doença do soro;
- Reações de tipo IV: hipersensibilidade tardia, que envolvem a imunidade celular, com linfócitos T citotóxicos direcionados contra alvos do próprio organismo, como ocorre na Síndrome de Guillain-Barré e na encefalomielite pós-infecciosa aguda [27].

A frequência de notificações de eventos adversos relacionados à vacina contra febre amarela em campanhas de imunização tem sido maior que durante a aplicação rotineira da vacina, particularmente em áreas onde a vacina não era realizada anteriormente. Estratégias de vacinação em massa constituem situação favorável ao aumento da percepção de risco em relação aos efeitos adversos das vacinas [11].

2.3 VACINAÇÃO EM INDIVÍDUOS IMUNODEPRIMIDOS

2.3.1 CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS IMUNODEPRIMIDOS

Indivíduos imunodeprimidos se distinguem da população geral pela incapacidade de resposta a inúmeros estímulos antigênicos ou infecciosos, o que os torna mais suscetíveis a apresentar infecções, geralmente com maior gravidade do que os demais indivíduos saudáveis, bem como a responder de forma menos eficiente às vacinas. A imunização é importante para protegê-los das infecções passíveis de imunoproteção e diminuir o risco de complicações mais graves e o óbito [14].

Existe um risco quando se aplicam imunobiológicos destinados à imunização ativa em indivíduos imunodeprimidos; este risco não parece aumentar para vacinas compostas de agentes inativados, mas é bastante variável para vacinas com agentes vivos atenuados. Dessa forma, teoricamente, uma vacina de agente atenuado só deve ser considerada para a vacinação de uma pessoa imunodeprimida quando o risco da doença natural e suas complicações excederem os riscos das complicações vacinais para aqueles com imunodepressão. A análise cuidadosa do risco da vacina contra o risco da infecção natural, bem como a disponibilidade de outros meios de proteção, em caso de risco iminente de infecção natural, deve orientar a decisão de usar ou não uma vacina desse tipo em uma pessoa imunodeprimida [23].

No caso específico da vacina contra febre amarela, até que esteja disponível uma vacina mais segura, como por exemplo, vacina com agentes inativados, hoje em estágio de desenvolvimento experimental, os médicos devem ponderar os riscos e benefícios da vacinação em imunodeprimidos. Além disso, os gestores devem

considerar a segurança das vacinas na determinação de estratégias de vacina contra febre amarela para populações em áreas endêmicas.

Entretanto, embora exista a necessidade de equilibrar o risco de um evento adverso pós-vacinal contra o benefício no caso de exposição à FA, poucos dados existem sobre a segurança da vacina contra febre amarela na população de imunodeprimidos.

As frequências das doenças de base associadas a imunodepressão e os mecanismos pelos quais a condição se expressa e agregam riscos aos vacinados com a vacina contra febre amarela diferem e são mais bem discutidos na sequência.

2.3.2 HIV

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) divulgou, em 2020, que existem 38 milhões de pessoas em todo o mundo vivendo com HIV Desse total, 67% tiveram acesso à terapia antirretroviral, um aumento de 6,4 milhões em comparação com 2009. As mortes relacionadas à AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) caíram mais de 51% desde o pico em 2004 [28]. Dessa forma, o acesso ao tratamento aumentou as chances de sobrevida desse grupo de pessoas.

Dentre essas 38 milhões de pessoas vivendo com HIV, 25,7 milhões residem na África e aproximadamente 2,5 milhões nas Américas (exceto América do Norte) [29,30]. Nesse contexto, as políticas e diretrizes de vacinação para esse grupo devem ser repensadas, pois a população mais suscetível a infecção por HIV é também a que vive em área endêmica de FA.

Em pacientes com HIV, a indicação da vacina contra febre amarela se baseia na avaliação do estado imunológico do paciente e do risco epidemiológico. Os estudos atualmente existentes sobre a segurança da vacina contra febre amarela em pessoas com infecção por HIV falham em estabelecer condutas livres de controvérsias.

A vacina contra febre amarela é contraindicada em pacientes com HIV/AIDS sintomático ou com contagem de CD4 inferior a 200 células/mm^3 ou menos que 15% do total de linfócitos, para crianças menores de 6 anos de idade, dados que caracterizam a imunodepressão como grave. No entanto, a vacina contra febre amarela é considerada segura em indivíduos infectados pelo HIV assintomáticos ou

com contagens de CD4 acima de 200 células/mm^3 consideradas em risco de exposição ao vírus da FA [23].

A vacina contra febre amarela deve ser adiada em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave, até que um grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral, no intuito de melhorar a resposta vacinal e reduzir o risco de complicações pós-vacinais [27].

2.3.3 INDIVÍDUOS EM USO DE MEDICAMENTOS IMUNODEPRESSORES

A utilização de medicamentos imunodepressores pode levar a imunodeficiência secundária; nesse grupo, estão incluídos indivíduos com neoplasia, indivíduos submetidos a transplante de órgãos, indivíduos com doenças reumatológicas em uso de terapia imunodepressora e indivíduos em uso de terapia imunodepressora por doenças diversas, como doenças respiratórias ou doenças inflamatórias intestinais, por exemplo. A vacinação com vírus vivos deve ser adiada nesses grupos até que a função imune tenha melhorado substancialmente [23,27].

Na imunodepressão secundária, a duração da condição de imunodepressão e o histórico vacinal são importantes para avaliação do paciente. A vacinação não deve ocorrer durante o período de imunodepressão, para que se obtenha melhor resposta imunológica e se evite o risco de provocar doença pelo agente vacinal, no caso de utilização de imunobiológicos com agentes vivos atenuados. Em pacientes oncológicos em uso de medicamentos imunodepressores, a vacina contra febre amarela deve ser feita antes de iniciar o tratamento, estando contraindicada para pacientes em vigência de quimioterapia e por até pelo menos três meses após seu encerramento [23].

Em relação aos transplantes de órgãos, é importante citar que estes vem aumentando em número nas últimas décadas. Os receptores de transplantes de células progenitoras hematopoiéticas desenvolvem uma imunodeficiência que varia na gravidade e duração, devido a fatores individuais que acometem o receptor. Entre os fatores que contribuem para o imunocomprometimento pós-transplante estão: deficiência na reconstituição das células de defesa, falta de manutenção da imunidade específica do doador e redução na função tímica do receptor. Além disso, com o objetivo de recuperar a memória imunológica perdida, devido ao regime de

condicionamento no período pré-transplante, um novo processo de imunização deve ser iniciado nestes pacientes após a realização do transplante [31,32].

Os pacientes submetidos a transplante com células tronco hematopoiéticas devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico, devendo ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante para a vacinação com agentes vivos. No transplante de órgãos sólidos, a vacina contra febre amarela está contraindicada no pós-transplante, em pacientes em uso de medicamentos imunodepressores, devendo ser vacinados no pré-transplante, exceto se já estiverem em uso dessas medicações. Também para esta população, existem dados limitados sobre a eficácia e a segurança da VFA nesse grupo [33,34].

Diversas doenças reumatológicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática, espondilite anquilosante, por exemplo, requerem o uso de imunodepressores para o tratamento. Dessa forma, medicamentos como corticóides, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, leflunomida, ciclosporina e micofenolato de mofetil são frequentemente prescritas aos pacientes portadores dessas doenças A vacina contra febre amarela é contraindicada durante o tratamento imunodepressor em pacientes com doenças reumatológicas. Entretanto, é possível administrar a vacina contra febre amarela se a medicação for suspensa temporariamente. É importante, no entanto, ressaltar que não há estudos que apoiem essa contraindicação [35].

A introdução ou reintrodução dos medicamentos imunodepressores não deve ser em tempo inferior a quatro semanas após a administração da vacina. A Sociedade Brasileira de Reumatologia ressalta que cabe ao médico a orientação quanto à vacinação, levando-se em consideração o perfil epidemiológico, a avaliação do risco individualizado de infecção e do grau de imunodepressão de cada paciente. Assim sendo, pacientes com alto grau de imunodepressão não devem ser vacinados e pacientes com baixo grau ou não imunodeprimidos podem ser avaliados individualmente considerando risco-benefício da vacina, local de residência e se haverá deslocamento para área de risco de FA [36]. Essa orientação é seguida para vacinação de outros agentes atenuados, como a vacina contra Sarampo [11].

3 JUSTIFICATIVA

Como discutido nas páginas precedentes, a indicação de vacinas com componentes vivos atenuados em pacientes imunodeprimidos continua sendo um tema controverso. De modo geral, as vacinas atenuadas, como é a vacina contra febre amarela, são contraindicadas em pacientes com imunodeficiências [37].

A vacina contra febre amarela é uma vacina eficaz, entretanto existem contraindicações teóricas ao seu uso em indivíduos imunodeprimidos, sem que o risco aumentado de eventos adversos tenha sido comprovado [33,36,37]. Dessa forma, na dependência do risco de o indivíduo adoecer devido à infecção natural, e levando também em consideração o grau de imunodepressão, a vacinação poderá ser recomendada após análise criteriosa e individualizada.

Todo o território brasileiro, desde 2018, passou a ser considerado área endêmica ou área de risco para FA. Dessa forma, deve-se ter segurança ao contraindicar a vacina contra febre amarela para uma parcela da população, pois trata-se de doença com alta letalidade e para a qual não há tratamento específico, sendo a vacinação a forma eficaz de proteção, com níveis de efetividade de mais de 90% [5,7,23].

Foram localizadas quatro revisões sistemáticas que abordaram essa temática, mas não conseguiram determinar de forma conclusiva a relação da vacina contra febre amarela com o desenvolvimento de eventos adversos em imunodeprimidos [38-41].

A revisão de Thomas *et al* (2012) não incluiu dados de literatura cinzenta, nem realizou busca em bases de eventos adversos; suas buscas foram realizadas nas bases bibliográficas *Cochrane Library*, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, *Global Health*, *CAB Abstracts* e LILACS, sem restrição de idioma, até 15 de dezembro de 2010 [38].

Já a revisão sistemática de Barte *et al* (2014) teve sua população limitada a indivíduos portadores de HIV e restringiu os tipos de estudos incluídos a ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte. Além disso, também não examinou dados de bases de eventos adversos e realizou suas buscas nas bases bibliográficas EMBASE, MEDLINE, *Web of Science* e *World Health Organization Global Health Library* e na base de ensaios clínicos *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, sem restrição de idiomas, até 23 de dezembro de 2013 [39].

A revisão de Porudominsky *et al* (2018) considerou apenas uma base de dados (MEDLINE) em suas buscas, sem incluir literatura cinzenta. Foram incluídos estudos em inglês, espanhol e português. Não foi descrito o período de realização da busca e os critérios de inclusão e exclusão não foram descritos com clareza [40].

A revisão de Croce *et al* (2017) não incluiu pacientes com HIV, restringindo-se as outras causas de imunodepressão secundária. Sua busca foi realizada em três bases bibliográficas (EMBASE, MEDLINE e *Cochrane Database of Systematic Reviews*) e literatura cinzenta, sendo iniciada em março de 2014, incluindo estudos até janeiro de 2016. Não foram descritos os idiomas de inclusão dos estudos [41].

Dessa forma, duas revisões tiveram seus dados coletados até 2013 [38,39], antes, portanto do início das novas epidemias na África e Brasil, que se iniciaram entre 2015 e 2018 respectivamente, sendo bastante possível, portanto, que novos estudos primários tenham surgido a partir desses eventos epidêmicos, o que pode ajudar a trazer uma visão mais definitiva e atualizada dessa questão. Além disso, a revisão de Porudominsky *et al* [40] não fez uma busca ampla da literatura e a revisão de Croce *et al* não incluiu toda a população alvo desta revisão [41].

Além disso, não foram localizadas na base de revisões sistemáticas *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO), revisões em andamento com a mesma população objeto do estudo aqui proposto, em busca atualizada em 22.02.2021 [42].

Assim, considerando a necessidade de aprofundar os conhecimentos e a discussão sobre esse tema, foi elaborada essa revisão sistemática, objetivando auxiliar os médicos na sua prática clínica diária e os gestores na tomada de decisão sobre a recomendação de uso da vacina contra febre amarela nessa população.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o risco de eventos adversos após vacina contra febre amarela em indivíduos com imunodepressão devido a: infecção pelo HIV, transplantes de órgãos, neoplasia, doenças reumatológicas em uso de medicamentos imunodepressores e uso de medicamentos imunodepressores por outras doenças, quando comparado com indivíduos sem imunodepressão.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os principais eventos adversos após vacina contra febre amarela no grupo de indivíduos imunodeprimidos e estimar suas frequências;

- Avaliar o risco de eventos adversos após vacina contra febre amarela segundo condição de imunodepressão;

- Identificar a associação entre imunodepressão e ocorrência de eventos adversos após a vacina contra febre amarela, segundo condição de imunodepressão.

5 MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura.

Revisões sistemáticas são um tipo de estudo secundário realizado a partir da análise das evidências oriundas de estudos primários conduzidos para responder uma questão específica de pesquisa. Trata-se de um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reprodutível, que avalia e sintetiza o conjunto de evidências dos estudos científicos [43,44].

A revisão sistemática foi realizada com base nas orientações metodológicas para a elaboração de revisões sistemáticas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.2* [45]. Seu relato seguiu o recomendado no *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [46] e do PRISMA específico para avaliação de eventos adversos [47].

Foi elaborado um protocolo para esta revisão sistemática, seguindo as recomendações da ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA–P) [48], registrado na plataforma PROSPERO antes do início da seleção de estudos por leitura de textos completos, com o número de registro CRD42020158807. O PROSPERO é um banco de dados internacional para registro prospectivo de revisões sistemáticas onde há ao menos um resultado relacionado à saúde [42].

5.2 PERGUNTA DE PESQUISA E DEFINIÇÃO DO ACRÔNIMO PICO

A questão de pesquisa é o primeiro passo no desenvolvimento de uma revisão sistemática, devendo ser específica, de relevância científica e formulada de modo sistemático.

Atendendo a tais preceitos, a revisão sistemática foi norteada por duas perguntas de pesquisa: “Qual o risco de eventos adversos, em indivíduos imunodeprimidos, após realização da vacina contra febre amarela, quando comparados com indivíduos não imunodeprimidos?” e “Qual a frequência de eventos adversos em pacientes imunodeprimidos após a realização da vacina contra febre amarela? ”

As perguntas de pesquisa foram incorporadas na estrutura do acrônimo PICOS, como descrito abaixo:

P (participantes): Indivíduos com imunodepressão secundária, decorrente de infecção por HIV, submissão a transplantes de órgãos, com neoplasia e doenças reumatológicas em uso de medicamentos imunodepressores e indivíduos em terapia imunodepressora, independente dos antecedentes de vacinação.

I (intervenção): vacina contra febre amarela (cepa 17D e subcepas 17DD e 17D-204).

C (comparadores): ausência de imunodepressão.

O (desfechos): eventos adversos não graves e graves (anafilaxia, doença neurológica associada à vacina contra febre amarela, doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela e morte) após vacinação contra febre amarela.

S (tipo de estudos): ensaios clínicos randomizados e *quasi*-randomizados, estudos não randomizados, estudos de coorte, relatos de caso, estudos caso-controle, estudo de série de casos e estudos transversais

5.3 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

5.3.1 FONTES DE DADOS UTILIZADAS

- Bases bibliográficas:

A busca bibliográfica para a revisão sistemática foi realizada nas seguintes bases bibliográficas:

- EMBASE (https://www.embase.com);
- MEDLINE - via PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed);
- LILACS (https://www.bireme.com);
- SCOPUS (https://www.scopus.com);
- *Web of Science* (https://www.webofscience.com);
- *Toxiline* (https://toxnet.nlm.nih.gov);
- *Database of Abstracts of Review of Effects* (via *Centre for Reviews and Dissemination* – CRD) – (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/).

Adicionalmente, foram consultadas as bases de literatura cinzenta dispostas abaixo, com vistas a identificar outras publicações adicionais não presentes nas bases bibliográficas:

- Literatura cinzenta

- *Grey Literature Report* (www.nyam.org);
- *OpenGrey* (www.opengrey.eu);

- Boletins epidemiológicos:

- CDC *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) – (https://www.cdc.gov/mmwr/index.html).

Por fim, foram pesquisadas ainda as listas de referências bibliográficas de revisões sistemáticas identificadas e dos estudos incluídos, com vistas a ampliar e identificar eventuais perdas nas buscas realizadas.

5.3.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As estratégias de busca utilizadas envolveram os itens relacionados à pergunta de pesquisa estruturada, conforme a proposição do PICO, não foi utilizado comparador na estratégia de busca. A estratégia de busca do MEDLINE foi construída com auxílio de uma profissional da área de biblioteconomia e informação em saúde, sendo posteriormente adaptada às outras bases bibliográficas.

Estratégias de busca compatíveis com os descritores de cada base pesquisada foram delineadas. Utilizou-se os termos MeSH (*Medical Subject Headings Section*) para realizar a busca no MEDLINE, DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) para busca no LILACS e os termos EmTree (*Embase Subject Headings*) para busca no EMBASE. Além disso, foram usados termos livres localizados na literatura para ampliar a busca. A busca foi realizada sem filtros para idioma e data. As buscas foram realizadas no mês de maio de 2019, sendo atualizadas em março de 2020, com inclusão do último registro em janeiro de 2021.

As estratégias de buscas utilizadas para cada base de dados e *sites* de literatura cinzenta encontram-se listadas no Apêndice B.

5.3.3 OUTRAS FONTES DE INFORMAÇÕES

Além das fontes citadas acima, foram avaliados os dados disponíveis nas bases de eventos adversos pós-vacinais do PNI [49] e do *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) [50] americano.

O PNI iniciou a vigilância de eventos adversos pós-vacinais em 1992, sendo a notificação compulsória instituída em 15 de julho de 2005. Os registros de eventos adversos pós-vacinais na rede pública são disponibilizados pelo MS, por meio da Coordenação Geral do PNI, no Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). O SI-EAPV apresenta como objetivo a notificação, investigação e consolidação de dados referentes a eventos adversos pós-vacinais ocorridos nas esferas nacional, estadual, regional, municipal e local. Para os serviços da rede privada, a ANVISA disponibiliza o VigiMed. Assim, os eventos adversos pós-vacinais notificados no país procedem de duas fontes, sendo a notificação, em ambas, voluntária e reportada por profissionais de saúde, indústria e população em geral [49].

O VAERS foi criado em 1990 e é um programa nacional de vigilância de segurança de vacinas, administrado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e pela *Food and Drug Administration* (FDA). O VAERS serve como um sistema de aviso para detectar possíveis problemas de segurança com vacinas nos Estados Unidos, coletando informações sobre eventos adversos após a vacinação (possíveis efeitos colaterais ou problemas de saúde) [50].

Além disso, informações dos estudos já concluídos que reportaram dados de eventos adversos no *ClinicalTrials* foram também examinadas. *ClinicalTrials.gov* é uma base de registro de ensaios clínicos, baseado na Internet e publicamente acessível, gerenciado pela *National Library of Medicine* (NLM) dos Estados Unidos, criado para minimizar a publicação seletiva de ensaios, que incluem a não publicação e atraso na publicação de estudos concluídos, distorcendo assim as evidências disponíveis na literatura médica [51].

A análise dessas três fontes de informação foi disposta em separado e apresentada de forma qualitativa, com a descrição dos principais achados referentes a população, intervenção e desfechos definidos nessa revisão sistemática.

5.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a busca realizada em cada base de dados, nos *sites* de literatura cinzenta e busca por referências cruzadas, os resultados foram exportados para o gerenciador de referências EndNote® versão X, para exclusão de referências duplicadas.

Após essa exclusão, as referências foram analisadas quanto aos critérios de inclusão e exclusão dispostos abaixo. Esta etapa foi realizada em duas fases, por dois revisores independentes (AA e LW), com as divergências resolvidas por consenso ou, se necessário, por terceiro revisor independente:

- Fase 1: Análise do título e resumo das publicações. Nesse momento, foram excluídos os estudos que não possuíam resumo disponível ou que, pela análise do título ou resumo, tenha ficado evidente critérios para sua não inclusão; caso contrário, foram mantidos e examinados na fase subsequente.
- Fase 2: Análise do texto completo: os textos completos foram obtidos, lidos e submetidos aos critérios de elegibilidade. Os estudos que, mesmo após inúmeras tentativas não foram localizados na íntegra, foram excluídos. Além disso, foram excluídos registros que nos quais não fosse possível relacionar os eventos adversos à VFA.

Para registro da etapa de seleção de títulos e resumos foi criado, no software Epidata® versão 3.1, um formulário eletrônico, cujo instrutivo para preenchimento, objetivando padronizar o processo e critérios utilizados pelos dois revisores, encontra-se no Apêndice C.

Foi realizada uma etapa inicial “piloto” com 30 publicações para garantir o entendimento de ambos os revisores sobre os critérios e do documento instrutivo para preenchimento dos dados, não tendo sido necessária nenhuma modificação no formulário.

Também para a fase de seleção baseada na leitura de texto completo, foi criado um formulário eletrônico específico no Epidata® versão 3.1, com realização de um “piloto” com três publicações para entendimento de ambos os revisores sobre os critérios e instrumento, também não tendo sido necessários ajustes no formulário. O documento instrutivo para preenchimento do formulário de seleção fase 2 do Epidata® versão 3.1 encontra-se no apêndice D.

5.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão utilizados na seleção dos estudos:

- Participantes:

Foram incluídas publicações nas quais a intervenção estudada foi aplicada em indivíduos com imunodepressão secundária, com infecção por HIV, submetidos a transplantes de órgãos, com neoplasia, doenças reumatológicas em uso de medicamentos imunodepressores e indivíduos em terapia imunodepressora por outras doenças, como doenças respiratórias e doenças inflamatórias intestinais, por exemplo.

Os participantes foram incluídos independente do sexo e idade. Além disso, a inclusão foi restrita a estudos em humanos.

- Intervenção:

Foram incluídas publicações nas quais a intervenção utilizada tenha sido a vacina contra febre amarela cepa 17D e subcepas 17DD e 17D-204.

- Desfechos:

Foram incluídos estudos que examinaram a ocorrência de eventos adversos após a vacina contra febre amarela, independentes da gravidade.

- Tipo de estudos:

Foram incluídos estudos com os seguintes desenhos de estudo: ensaios clínicos randomizados e *quasi*-randomizados, estudos não randomizados, estudos de coorte, relatos de caso, estudos caso-controle, estudo de série de casos e estudos transversais

Além disso, foram excluídos estudos como cartas, sem resumo disponível, sem texto completo disponível, editoriais, capítulos de livros, notícias, comentários e opiniões de especialistas. Foram excluídos estudos com múltiplas publicações (sendo considerado apenas a publicação com dado mais atual). Os estudos sem texto completo disponível foram excluídos após insucesso na tentativa de contato com os autores.

- Idiomas:

Foram incluídos apenas estudos publicados em português, inglês, espanhol e francês.

Foi elaborado fluxograma, seguindo padrão definido pelo PRISMA [46], para documentação dos resultados das duas etapas de seleção da revisão sistemática.

5.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés de cada estudo foi realizada conforme as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.2* [45].

Essa avaliação seguiu a mesma sistemática já estabelecida nas etapas anteriores: extração independente por dois revisores (AA e LW), com as divergências resolvidas por consenso ou com auxílio de um terceiro revisor, quando necessário.

Como todos os estudos incluídos na revisão sistemática foram do tipo não randomizados, a avaliação do risco de viés foi realizada conforme os critérios sugeridos pelo *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) [52].

A avaliação pela ferramenta ROBINS-I foi feita em sete domínios, subdivididos em domínios pré-intervenção, domínios no momento da intervenção e domínios pós-intervenção.

Os domínios pré-intervenção foram confundimento e seleção dos participantes. O domínio no momento da intervenção foi o de aferição da intervenção. Os domínios pós-intervenção foram: desvios na intenção de uso da intervenção, perdas, aferição dos desfechos e relato seletivo dos desfechos (Anexo A). O estudo foi, então, classificado entre baixo, moderado, grave, crítico e sem informação quanto ao risco de viés [52].

A representação gráfica dos resultados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi executada pela ferramenta *Risk-of-bias VISualization* (Robvis), a partir dos julgamentos para cada domínio da ferramenta utilizada [53].

5.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Com base nos textos completos dos estudos, dois revisores independentes (AA e LW) extraíram os dados, e no caso de discordâncias, mesmo após tentativa de consenso, estas foram resolvidas por um terceiro revisor independente.

Para a extração de dados, foi desenvolvido um formulário eletrônico padronizado no Epidata® versão 3.1. Este formulário também foi previamente testado em duas publicações, pelos dois revisores, de maneira independente, a fim de se verificar os ajustes necessários, antes de sua aplicação no restante dos estudos, e contou com um documento instrutivo para preenchimento (Apêndice E), não tendo sido necessários ajustes no formulário.

O formulário de extração contemplou as seguintes variáveis:

- Informações gerais sobre o estudo:

- Autor principal;
- Ano de publicação;
- Financiamento;
- Conflito de interesse.

- Característica do estudo:

- Local de realização;
- Desenho do estudo;
- Tempo de seguimento;
- Período de condução;

- Características dos participantes:

- Número de participantes;
- Idade;
- Sexo;
- Condição de imunodepressão;
- Tratamento utilizado e dose;
- Tempo entre o diagnóstico da patologia de base e a vacinação contra FA;

- Características da intervenção:

- Cepa/subcepa da vacina contra febre amarela administrada;
- Primovacinação ou dose de reforço;
- Tipo de dose: não fracionada ou fracionada;
- Estratégia de vacinação (rotina, campanha, viajantes ou inadvertida);

- Tempo entre a vacinação contra FA e o início dos sintomas do evento adverso reportado;
- Coadministração de vacinas.

- Desfechos observados:

- Eventos adversos de qualquer gravidade reportados.

- Avaliação da qualidade dos estudos (sete domínios):

- Confundimento;
- Seleção dos participantes;
- Aferição da intervenção;
- Desvios na intenção de uso da intervenção;
- Perdas;
- Aferição dos desfechos;
- Relato seletivo dos desfechos.

Em caso de dados discordantes ou faltantes, buscou-se contato com os autores de correspondência, quando necessário, através de correio eletrônico, por até três tentativas. Nos casos em que não foi possível o contato, o estudo foi excluído.

5.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se a qualidade da evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados [54].

Foi utilizada a metodologia *Grading of Recommendatons Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliação da qualidade das evidências da revisão (Anexo B). O GRADE permite a classificação da evidência em quatro níveis diferenciados: alta, moderada, baixa e muito baixa, permitindo recomendações a partir do seu resultado [54.] Para essa avaliação, foi utilizada a ferramenta GRADEpro®.

5.8 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados extraídos dos estudos foram sintetizados e analisados, sendo apresentados em tabelas ou utilizando-se metanálises, quando a heterogeneidade entre os resultados dos estudos permitia sua combinação para gerar medidas de síntese.

A heterogeneidade foi medida por dois testes: teste qui-quadrado (Chi^2) com nível de significância assumida de $p < 0,05$ e teste de inconsistência de Higgins (I^2). O teste de inconsistência avalia a magnitude do efeito, descrevendo o percentual de variação dos resultados dos estudos atribuído à heterogeneidade além da chance. Os valores da I^2 variam de 0-100%. Interpretativamente, uma escala com um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os resultados dos estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e acima de 75% indica alta heterogeneidade [55].

Nos casos com heterogeneidade alta, os resultados foram relatados de forma narrativa. Em casos de heterogeneidade baixa ou moderada, os resultados foram combinados, sendo realizada metanálise dos dados com a utilização do *software* R®.

Foram realizadas duas metanálises, que foram denominadas metanálise de proporção e metanálise de fator de risco, a depender dos desenhos de estudos incluidos.

A metanálise de proporção, calculada nos estudos sem grupo comparador, foi realizada para obteção de uma medida sumária da frequência de eventos adversos em imunodeprimidos após vacina contra febre amarela e seu respectivo intervalo de confiança (IC) 95%.

O resultado de cada estudo com grupo comparador, incluído na metanálise de fator de risco, foi expresso como risco relativo (RR) e o respectivo IC de 95%, para dados dicotômicos. Dessa forma, o RR maior que um permitiria dizer que a utilização da VFA em indivíduos imunodeprimidos está associada ao maior risco de eventos adversos quando comparado a indivíduos sem imunodepressão.

A escolha dos modelos de efeitos fixos ou aleatórios para gerar as medidas sumárias teve como base a heterogeneidade estatística dos resultados dos estudos e dados como desenhos de estudo e população incluida [45].

As diferentes condições de imunodepressão e a qualidade metodológica dos estudos com grupo comparador foram utilizadas para realização de análises de subgrupos, buscando-se identificar seus efeitos nos resultados.

O viés de publicação foi avaliado pela análise do gráfico de funil e utilização do teste de Egger e teste de Begg [45].

Os dados obtidos após a análise das bases do SI-EAPV e VAERS foram apresentados de maneira descritiva, com as limitações dos achados discutidas posteriormente.

5.9 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo proposto não envolveu pesquisa direta em seres humanos. Desse modo, a revisão sistemática não foi submetida ao Comitê de Ética, pois foram utilizados dados secundários, de estudos já publicados, conforme disposto na Resolução nº466/2012 e Resolução nº510/2016 [56,57].

6 RESULTADOS

6.1 RESULTADO DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram localizados 845 registros nas bases bibliográficas e cinco na literatura cinzenta, totalizando 850 registros, restando 584 registros após remoção de registros duplicados no *software* EndNote® versão X.

Adicionalmente, foram pesquisadas as listas de referências bibliográficas de revisões sistemáticas e de literatura, respeitando os critérios de inclusão e exclusão já descritos anteriormente, sendo incluídas outras 31 referências, totalizando 615 registros para as etapas de seleção. Foram incluídos registros identificados até janeiro de 2021.

Na primeira etapa de seleção (análise de título e resumo), foram excluídas 560 referências. Das 55 referências analisadas na segunda etapa de seleção (análise de texto completo), 21 foram incluídas na revisão sistemática. Não foram recuperados estudos em idioma diferente dos apresentados nos critérios de inclusão, dessa forma, nenhum estudo foi excluído por idioma.

Dos 21 estudos incluídos, oito estudos foram avaliados de maneira qualitativa e 13 foram incluídos nas metanálises.

O fluxograma completo de seleção das referências, com a justificativa das exclusões na fase 2, é apresentado na Figura 1.

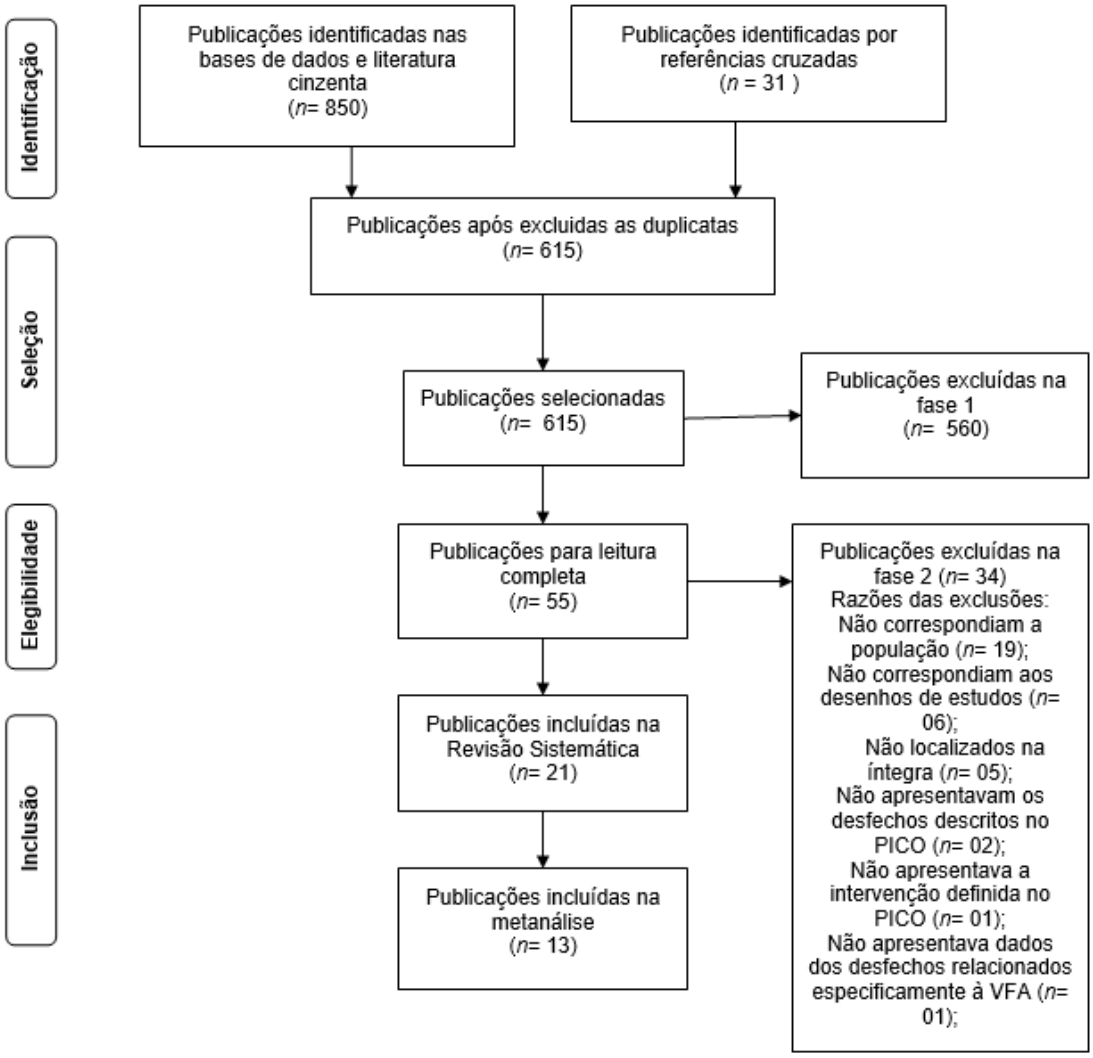

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática
Fonte: Elaboração própria a partir do modelo de fluxograma PRISMA [46]

6.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E DOS PARTICIPANTES

Os estudos foram publicados entre os anos de 2000 e 2020, sendo oito deles (38%) publicados após 2015, ano de início da epidemia de FA na África (gráfico 1).

Gráfico 1: Estudos incluídos na revisão sistemática segundo ano de publicação
Fonte: Elaboração própria

Em sua maioria, os estudos foram conduzidos no Brasil (*n*= 7; 33%), seguido pela França (*n*= 6; 28%) e Suíça (*n*= 2; 10%), com apenas um sendo realizado no continente africano.

Os desenhos de estudos corresponderam a estudos transversais em 42% (*n*= 9) dos trabalhos, seguidos por estudos de coorte prospectivos (*n*= 6; 28%), relatos de caso (*n*= 4; 20%) e série de casos (*n*= 2; 10%).

Dos 21 estudos incluídos, 11 não informaram sobre financiamento e nove estudos relatavam ter recebido financiamento, sendo apenas dois de fabricantes dos imunobiológicos. Um explicitava presença de conflito de interesse (financiamento por empresas farmacêuticas), enquanto outros nove informavam que este não estava presente.

Foram incluídos 1.100 participantes: 729 imunodeprimidos, 225 participantes não imunodeprimidos (grupo de comparação dos estudos de coorte) e 146 perdidos após recrutamento, não incluídos na análise ou desvios de protocolo (participantes que não receberam a vacina contra febre amarela).

Oito estudos foram realizados exclusivamente em participantes com infecção por HIV, oito em participantes com doenças reumatológicas, outras doenças em uso de terapias imunodepressoras ou neoplasia, e cinco em pacientes submetidos à transplantes. As quatro doenças mais associadas à condição de imunodepressão

foram: infecção por HIV (*n*= 313), artrite reumatoide (*n*= 161), espondiloartrite (*n*= 64) e síndrome de Sjögren (*n*= 54).

Os participantes tinham idade mínima de cinco anos e máxima de 79 anos. A variável idade foi reportada de maneiras muito diferentes, não sendo possível identificar em todos os estudos a média (ou mediana) de idade dos participantes incluídos. A maioria dos participantes era do sexo feminino (*n*= 563), mas três estudos não apresentavam dados sobre sexo dos participantes.

A maioria dos trabalhos (*n*= 13; 62%) reportou o tempo entre o diagnóstico da patologia e a administração da vacina contra febre amarela, variando entre 3 e 360 meses, com oito não trazendo dados sobre essa variável.

Dos oito estudos realizados com participantes com infecção por HIV, seis descreveram os medicamentos utilizados, porém nenhum reportou a dose do esquema terapêutico utilizado. Dos 313 participantes com infecção por HIV, 38 apresentavam valores de CD4 menor que 200 células/mm^3 e 163 com CD4 maior que 350 células/mm^3.

Os oito trabalhos com participantes com doenças reumatológicas ou outras doenças em uso de terapias imunodepressoras ou neoplasia totalizaram 368 participantes. A maioria (*n*= 7; 88%) descrevia os medicamentos usados, sendo mais frequentes o metotrexato (descrito em seis estudos) e o corticóide (quatro estudos).

Dos cinco estudos realizados com participantes submetidos a transplantes (*n*= 48), três relataram os esquemas terapêuticos utilizados, com dois especificando a dose utilizada.

Apesar de sete artigos terem descrito a dose utilizada, a forma como os dados foram apresentados não permitiu relacionar qual participante utilizou qual medicamento/dose, impossibilitando estabelecer relação com o evento adverso apresentado.

As principais características dos estudos identificados e dos participantes avaliados estão apresentadas na tabela 2.

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

Autor, ano	Desenho de estudo	Local de realização	Tamanho amostra (*n*)	Patologia (*n*)	Idade (anos)	Sexo (*n*)	Esquema terapêutico (*n*/ dose)
Avelino, 2016 [58]	Coorte prospectivo	Brasil	63[a]	HIV (12)	Imunodeprimidos: 30-47 (Mediana= 33) Comparação: 31-62 (Mediana= 43)	Imunodeprimidos F= 0 M= 12 Comparação F= 23 M= 22	Antiretroviral não especificado (11 / ND)
Azevedo, 2011 [59]	Transversal	Brasil	19	Transplantado renal (14), coração (3) e fígado (2)	11-69 (Média= 45,6)	F= 06 M=13	Azatioprina (7/ 50-125 mg/dia) Ciclosporina (8/100-300 mg/dia) Deflazacorte (1/ 12 mg/dia) Micofenolato (10/1.000-2.000 mg/dia) Prednisona (11/ 5-15 mg/dia) Sirolimo (3/ 2-3 mg/dia) Tracolimo (4/ 2-5 mg/dia)
Bühler, 2020 [60]	Coorte prospectivo	Suíça	32 [b]	Artrite Reumatóide (4) Artrite Psoriásica (3) Artrite Juvenil (1) Sarcoidose (1) Psoríase (3) Dermatite Atópica (1) Neurodermatose (1) Colite Ulcerativa (1)	Imunodeprimidos: 31-55 (Mediana= 53) Comparação:32-59 (Mediana= 52)	Imunodeprimidos F= 09 M= 06 Comparação F= 10 M= 05	Prednisona (1 / 2,5 mg/dia) Metrotexato (15 / mediana 12,5 mg/semana)
Ekenberg, 2016 [61]	Relato de caso	Dinamarca	1	Doença de Crohn (1)	56	F= 01	Infliximabe (1 / ND) Metrotexato (1 / ND)
Fontbrune, 2017 [62]	Transversal	França	21	Transplantado de medula óssea (21)	5,1-61 (Mediana= 15,1)	ND	Prednisona (1 / 2mg/dia)
Gowda, 2004 [63]	Relato de caso	Reino Unido	1	Transplantado de medula óssea (1)	50	M= 01	ND
Ho, 2008 [64]	Transversal	Brasil	144[c]	HIV (7)	ND	ND	ND

Autor, ano	Desenho de estudo	Local de realização	Tamanho amostra (*n*)	Patologia (*n*)	Idade (anos)	Sexo (*n*)	Esquema terapêutico (*n*/ dose)
Kerneis, 2013 [65]	Coorte prospectivo	França	102	Artrite Reumatóide (9) Doença inflamatória Crônica (14) Doenças do trato respiratório superior (8) Outras não definidas (3)	Imunodeprimidos: 43-59 (Mediana= 55) Comparação: 46-61 (Mediana= 55)	Imunodeprimidos F= 22 M= 12 Comparação F= 39 M= 29	Prednisona (34/ Mediana: 7mg/dia)
Martin, 2001 [66]	Série de casos	Estados Unidos	4[d]	Doença de Crohn (1) Polimialgia reumática (1) Timoma (1)	67-79	F= 02 M= 01	ND
Miranda, 2020 [67]	Transversal	Brasil	6	Transplantado renal (6)	35-66 (Média= 50)	F= 03 M= 03	ND
Mota, 2009 [68]	Transversal	Brasil	70	Artrite Reumatóide (52) Lúpus Eritematoso Sistêmico (9), Espondiloartropatia (5), Esclerose Sistêmica (2), Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide (2)	17-78 (Média= 46)	F= 63 M= 07	Azatioprina (1 / 50 mg/dia) Corticóide (5 / 5-10 mg/dia) Ciclofosfamida (2 / 2,5 mg/Kg/dia) Infliximabe (1 / 200mg/ 8 em 8 semanas) Leflunomida (2 / 20 mg/dia) Metrotexato (8 / 5-20 mg/semana) Sulfassalazina (2 / 1.500-2.000 mg/ dia)
Pistone, 2010 [69]	Transversal	França	23	HIV (23)	12-55 (Média= 41)	F= 10 M= 13	Antiretroviral não especificado (22 / ND)
Receveur, 2000 [70]	Série de casos	França	2	HIV (2)	34-37	F= 01 M= 01	Lamivudina (1 / ND) Zidovudina (1 / ND)

Autor, ano	Desenho de estudo	Local de realização	Tamanho amostra (*n*)	Patologia (*n*)	Idade (anos)	Sexo (*n*)	Esquema terapêutico (*n*/ dose)
Scheinberg, 2010 [71]	Coorte prospectivo	Brasil	32	Artrite Reumatóide (17)	Imunodeprimidos: 26-58 Comparação: 29-51	Imunodeprimidos F=13 M= 14 Comparação = 7 M= 8	Metrotexato (12 / 15mg/ semana) (1 / 17,5mg/semana) (4 / 20 mg/semana)
Sidibe, 2012 [72]	Transversal	Mali	115	HIV (115)	18-65 (Média= 35)	F= 88 M= 27	Antiretroviral não especificado (110 / ND)
Stuhec, 2014 [73]	Relato de caso	Eslovênia	1	Artrite Psoriásica (1)	27	M= 01	Metrotexato (1 / 10mg/ dia)
Tattevin, 2003 [74]	Transversal	França	12	HIV (12)	22-50	ND	Antiretroviral não especificado (9 / ND)
Valim, 2020 [75]	Coorte prospectivo	Brasil	278	Artrite Reumatóide (79) Espondiloartrite (59) Esclerose Sistêmica (8), Lúpus Eritematoso Sistêmico (27), Síndrome de Sjögren (54)	Imunodeprimidos: média= 51 Comparação: média= 56	Imunodeprimidos F= 163 M= 64 Comparação F= 29 M= 22	Prednisona (33 /ND) Metrotexato (65 / ND) Azatioprina (13/ ND) Sulfasalazina (2 / ND) Hidroxicloroquina (39/ ND) Leflunomida (21/ ND) Micofenolato (3 / ND) Ciclofosfamida (5 / ND) Ciclosporina (1 / ND)
Veit, 2008 [76]	Transversal	Suiça	102	HIV (102)	Mediana: 34,7	F= 48 M= 54	Antiretroviral não especificado (41 / ND)
Verdiere, 2018 [77]	Coorte prospectivo	França	71	HIV (40)	Imunodeprimidos: 25,3-56,7 (Mediana= 44,4) Comparação: 19,0-53,9 (Mediana= 35,3)	Imunodeprimidos F= 02 M= 38 Comparação F= 24 M= 07	ND
Yax, 2009 [78]	Relato de caso	Estados Unidos	1	Transplantado de medula óssea (1)	62	M= 01	Glicosamina, Fluticasona, Fluticasona inalatória (1 / ND)

Legenda: NA: não se aplica ND: não disponível F: feminino M: masculino [a]. 5 participantes do grupo comparação e 1 do grupo de imunodeprimidos, foram excluídos por não comparecerem as visitas agendadas. [b]. 2 participantes foram excluídos por terem sido vacinados contra FA anteriormente (1 de cada grupo) e 1 participante do grupo imunodeprimido perdeu suas anotações, não sendo possível estabelecer eventos adversos. [c]. Do total da amostra, apenas 7 receberam a vacina contra febre amarela. [d]. Dos 4 participantes, apenas 3 apresentavam dados da população de interesse.
Fonte: Elaboração própria

6.3 CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO

A maioria dos estudos relatava a linhagem da vacina contra febre amarela utilizada, sendo a 17D a mais usada (*n*= 10; 48%). Apenas três estudos usaram dose não fracionada da vacina contra febre amarela, sem informação nos restantes (tabela 3).

Vacinação primária exclusiva para FA foi descrita em 42% dos estudos (*n*= 9). Cinco utilizaram os dois tipos de esquema vacinal, primário e reforço, entretanto, a maneira de apresentação dos dados não permite identificar o esquema recebido por cada participante.

Em 53% dos estudos (*n*= 11), a vacina contra febre amarela foi utilizada como forma de prevenção anterior a uma viagem. Em três trabalhos, a vacina contra febre amarela foi utilizada de maneira inadvertida, ou seja, o participante não tinha conhecimento sobre as restrições de uso da vacina contra febre amarela para sua patologia.

A maioria dos estudos (*n*= 18; 86%) não descreveu se existiu coadministração de vacinas.

Tabela 3: Características da vacina contra febre amarela nos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor, ano	Cepa / subcepa	Dose não fracionada	Número de doses	Estratégia de vacinação	Co-administração de vacinas (nome)
Avelino, 2016 [58]	ND	ND	Primária ou reforço	Viajante	ND
Azevedo, 2011 [59]	ND	ND	Primária ou reforço	Inadvertida	ND
Bühler, 2020 [60]	17D	ND	Primária	Viajante	Sim (não descrita)
Ekenberge, 2016 [61]	17D-204	Sim	Primária	Inadvertida	ND
Fontbrune, 2017 [62]	17D-204	ND	ND	ND	ND
Gowda, 2004 [63]	17D-204	ND	Primária	Viajante	ND
Ho, 2008 [64]	ND	ND	ND	ND	ND
Kerneis, 2013 [65]	17D	ND	Primária ou reforço	Viajante	ND
Martin, 2001 [66]	17D	ND	Primária	Viajante	Febre tifóide
Miranda, 2020 [67]	ND	Sim	Primária	Rotina	ND
Mota, 2009 [68]	ND	ND	ND	Inadvertida	ND

Autor, ano	Cepa / subcepa	Dose não fracionada	Número de doses	Estratégia de vacinação	Co-administração de vacinas (nome)
Pistone, 2010 [69]	17D	ND	Primária ou reforço	Viajante	Hepatite A, Tríplice bacteriana, Meningocócica A e C e Febre tifóide
Receveur, 2000 [70]	17D	ND	Primária	Viajante	ND
Scheinberg, 2010 [71]	ND	ND	Primária	Campanha	ND
Sidibe, 2012 [72]	17D	ND	ND	Campanha	ND
Stuhec, 2014 [73]	17D	Sim	Primária	Viajante	ND
Tattevin, 2003 [74]	17D	ND	ND	Viajante	ND
Valim, 2020 [75]	17DD	ND	ND	Campanha	ND
Veit, 2008 [76]	17D	ND	Primária ou reforço	Viajante	ND
Verdiere, 2018 [77]	17D	ND	Primária	ND	ND
Yax, 2009 [78]	17D-204	ND	ND	Viajante	ND

ND: não disponível
Fonte: Elaboração própria

6.4 SEGURANÇA DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

6.4.1 SÍNTESE QUALITATIVA

Os dados relacionados a segurança da vacina contra febre amarela foram avaliados qualitativamente em todos os estudos incluídos na revisão sistemática (tabela 4).

Os estudos incluídos na síntese qualitativa somaram 1.100 participantes, dos quais 149 participantes imunodeprimidos e 85 não imunodeprimidos apresentaram eventos adversos não graves. Os eventos adversos não graves foram relatados de maneira heterogênea sendo a febre e a dor/ hiperemia no local de inoculação os mais descritos, seguidos de cefaleia e artralgia/mialgia. O início dos sintomas variou de três a seis dias após a vacinação.

O estudo de Martin *et al* (2001) foi o único incluído na revisão sistemática a apresentar eventos adversos graves em indivíduos imunodeprimidos. Trata-se de uma série de casos com três participantes, com Doença de Crohn, polimialgia

reumática e timoma, que apresentaram quadro de doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela, seguida de óbito.

Tabela 4: Número e descrição de eventos adversos não graves e graves após vacina contra febre amarela nos estudos incluídos na síntese qualitativa da revisão sistemática

Autor/ano	Tamanho da amostra (n)	Dias entre a vacinação e o início dos sintomas	Número de eventos não graves	Descrição dos eventos adversos não graves	Número e descrição do evento adverso grave
Avelino, 2016 [58]	63[a]	SI	Imunodeprimidos: 6 Comparação: 22	Dor e hiperemia no local da inoculação, náusea, mialgia, fadiga, febre, tontura, anemia, neutropenia, trombocitopenia e elevação de enzimas hepáticas	0
Azevedo, 2011 [59]	19	ND	Imunodeprimidos:1	Reação no local da inoculação	0
Bühler, 2020 [60]	32 [b]	6	Imunodeprimidos: 12 Comparação: 10	Cefaleia, febre e eritema no local da inoculação	0
Ekenberg, 2016 [61]	1	6	Imunodeprimidos: 1	Febre, cefaleia, astenia e elevação de enzimas hepáticas	0
Fontbrune, 2017 [62]	21	NA	0	NA	0
Gowda, 2004 [63]	1	NA	0	NA	0
Ho, 2008 [64]	144[c]	NA	0	NA	0
Kerneis, 2013 [65]	102	Mediana: 3	Imunodeprimidos: 15 Comparação: 29	Astenia, artralgia, cefaleia, dor no local da inoculação, náusea, vômito e exantema	0
Martin, 2001 [66]	4[e]	3 - 5	0	NA	3 - Doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela, seguida de óbito
Miranda, 2020 [67]	6	SI	Imunodeprimidos: 1	Náusea	0

Autor/ano	Tamanho da amostra (n)	Dias entre a vacinação e o início dos sintomas	Número de eventos não graves	Descrição dos eventos adversos não graves	Número e descrição do evento adverso grave
Mota, 2009 [68]	70	ND	Imunodeprimidos: 16	Artralgia, cefaleia, dor no local da inoculação, exantema, febre, mialgia e elevação das enzimas hepáticas	0
Pistone, 2010 [69]	23	Média: 4	Imunodeprimidos: 4	Astenia, cefaleia e febre	0
Receveur, 2000 [70]	2	NA	0	NA	0
Scheinberg, 2010 [71]	32	NA	0	NA	0
Sidibe, 2012 [72]	115	2	Imunodeprimidos: 27	Febre, dor no local da inoculação, desconforto, urticária, herpes zoster e sintomas não específicos	0
Stuhec, 2014 [73]	1	NA	0	NA	0
Tattevin, 2003 [74]	12	5	Imunodeprimidos: 1	Febre e faringite	0
Valim, 2020 [75]	278	ND	Imunodeprimidos: 53 Comparação: 11	Dor e edema no local da inoculação, prurido, exantema, febre, cefaleia, mialgia, artralgia, astenia, urticária, náusea e angioedema	0
Veit, 2008 [76]	102	NA	0	NA	0
Verdiere, 2018 [77]	71	ND	Imunodeprimidos: 12 Comparação: 13	Cefaleia, dor, prurido e eritema no local da inoculação, diarréia, náusea, artralgia, febre, vômitos e astenia	0
Yax, 2009 [78]	1	NA	0	NA	0

[a]. Do total da amostra, apenas 7 receberam a vacina contra febre amarela. [b]. Dos 4 participantes, apenas 3 apresentavam dados da população de interesse. [C]. Do total da amostra apenas 7 receberam vacina contra febre amarela
NA: não se aplica, ND: não disponível
Fonte: Elaboração própria

6.4.2 SÍNTESE QUANTITATIVA

Dos 21 estudos incluídos na revisão sistemática, oito relataram investigar eventos adversos, mas não apresentavam dados que pudessem ser combinados para obtenção de medida sumária por metanálise, devido ao seu desenho de estudo ou tamanho amostral pequeno (*n* menor que 10), sendo avaliados na síntese qualitativa no item 6.4.1.

Treze estudos apresentavam dados suficientes para a realização das duas metanálises propostas. Sete trabalhos, sem grupo comparador, tiveram seus resultados agregados para realização de metanálise de proporção [59,62,68,69,72,74,76]. Outros seis estudos de coorte apresentavam comparador e permitiram que seus resultados fossem combinados em uma metanálise para examinar a imunodepressão como fator de risco para eventos adversos após vacina contra febre amarela [58,60,71,65,75,77].

6.4.2.1 METANÁLISE DE PROPORÇÃO

A metanálise de proporção incluiu 362 participantes, com qualquer condição de imunodepressão.

A heterogeneidade estatística calculada pelo teste do I^2 foi de 90%, indicando alta heterogeneidade entre os estudos, com valor de $p < 0,01$ no teste de Chi^2.

Devido a alta heterogeneidade estatística, foi utilizado o modelo de efeitos randômicos, sendo o valor da medida combinada de frequência de eventos adversos de 8,5% (IC 95% 0,07-21,8). Dessa forma, a cada cem participantes imunodeprimidos aproximadamente nove apresentaram algum evento adverso após uso da vacina contra febre amarela (gráfico 2).

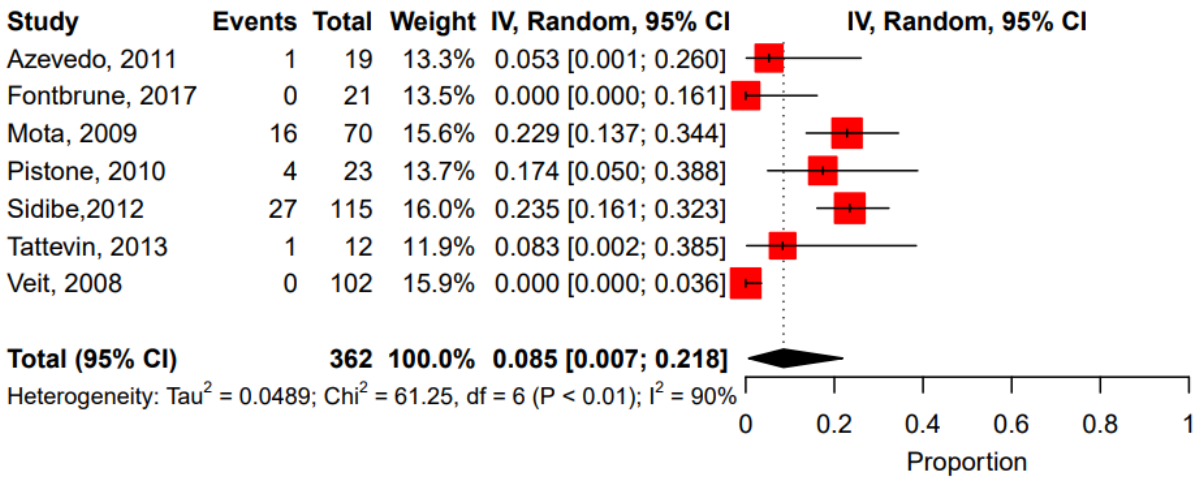

Gráfico 2: Gráfico de Floresta da metanálise de proporção de eventos adversos após uso da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos
IV: *interval variable* CI: *confidence interval*
Fonte: Elaboração própria

Devido a alta heterogeneidade dos resultados dos estudos foi conduzida uma análise de subgrupos levando em consideração a condição de imunodepressão. No gráfico de floresta é possível observar a influência dessa condição nas diferenças nas medidas de frequência de cada estudo (gráfico 3).

Três grupos de estudos foram formados: um com participantes com infecção por HIV, um com participantes com doenças reumatológicas e outo com participantes submetidos a transplantes.

Dois estudos foram realizados com participantes submetidos a transplantes, totalizando 40 participantes [59,62].

A heterogeneidade estatística mensurada pelo teste do I^2 foi de 11%, com p valor pelo teste do $Chi^2 = 0,29$.

O cálculo da medida combinada de frequência de eventos adversos em participantes submetidos a transplante, utilizando o modelo de efeitos randômicos, foi de 2% (IC 95% 0-10). Dessa forma, em indivíduos submetidos a transplantes dois a cada 100 apresentam eventos adversos de qualquer gravidade após vacina contra febre amarela.

Um estudo foi realizado em participantes com doenças reumatológicas, incluindo 70 participantes [68]. A frequência de eventos adversos de qualquer gravidade foi 23% (IC 95% 14-34). Dessa forma, de acordo com os dados desse estudo a cada 100 indivíduos com doença reumatológicas 23 apresentam eventos adversos de qualquer gravidade após vacina contra febre amarela.

Quatro estudos foram realizados em participantes com infecção por HIV [69,72,74,76], totalizando 252 participantes. A medida da heterogeneidade estatística calculada pelo teste do I^2 foi de 94%, com o teste do Chi^2 mostrando significância estatística (valor de $p < 0.01$).

Utilizando o modelo de efeitos randômicos, a medida combinada de frequência de eventos adversos em participantes com infecção por HIV calculado foi 9% (IC 95% 0-32). Assim, em indivíduos com infecção por HIV nove em cada 100 apresentam eventos adversos de qualquer gravidade após vacina contra febre amarela

Não foram realizadas outras análises de subgrupo pela inexistência de dados suficientes para essa abordagem.

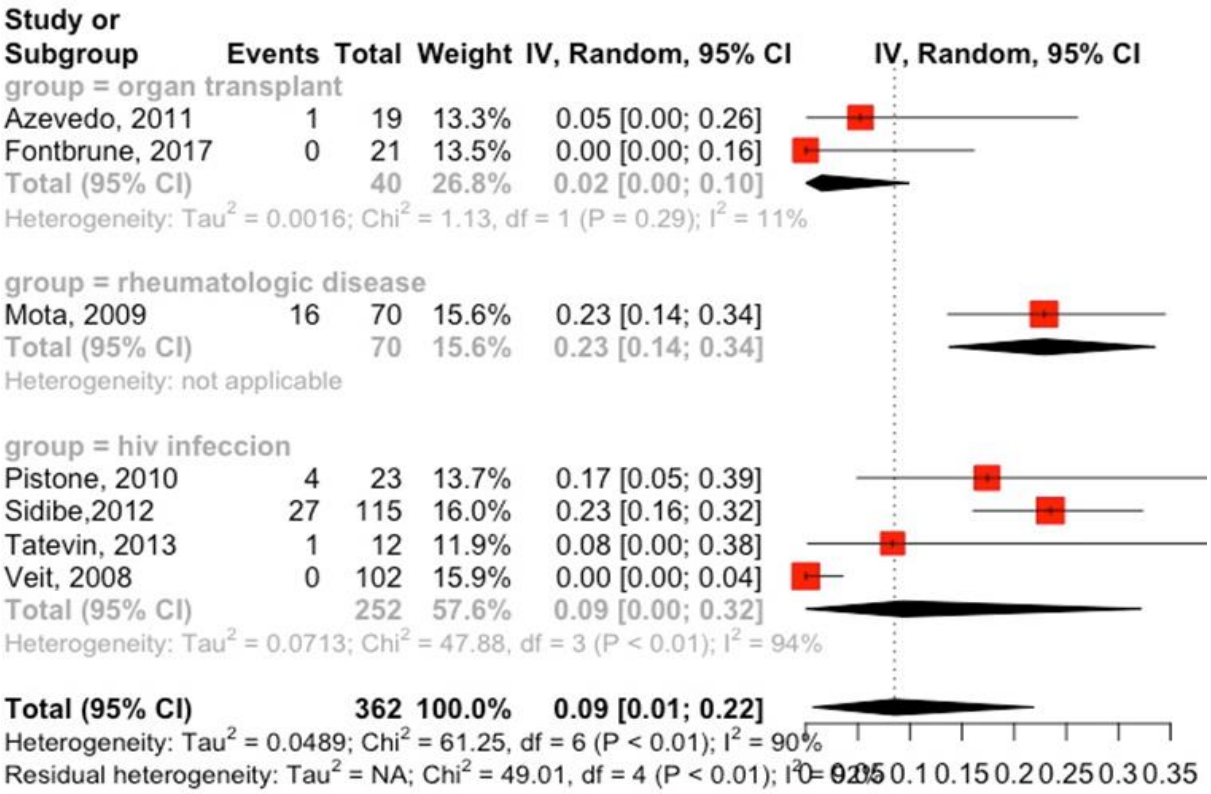

Gráfico 3: Gráfico de Floresta da metanálise de proporção de eventos adversos após uso da vacina contra febre amarela por subgrupos de acordo com a condição de imunodepressão
IV: *interval variable* CI: *confidence interval*
Fonte: Elaboração própria

6.4.2.2 METANÁLISE DE FATOR DE RISCO

Seis estudos de coorte foram combinados para obtenção de uma medida sumária (RR). Foram incluídos 570 participantes, sendo 345 no grupo de indivíduos

imunodeprimidos e 225 no grupo controle, indivíduos sem imunodepressão (gráfico 4) [58,60,65,71,75,77].

A heterogeneidade estatística calculada pelo teste do I^2 foi de 0%, sem significância estatística pelo teste do Chi^2 (p = 0.78).

Devida a não heterogeneidade estatística, foi utilizado o modelo de efeitos fixos. A medida sumária calculada correspondeu a um RR de 1 (IC 95% 0,78-1,29), não sendo provável que a utilização da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos esteja associada a ocorrência de eventos adversos quando comparado ao uso em indivíduos não imunodeprimidos.

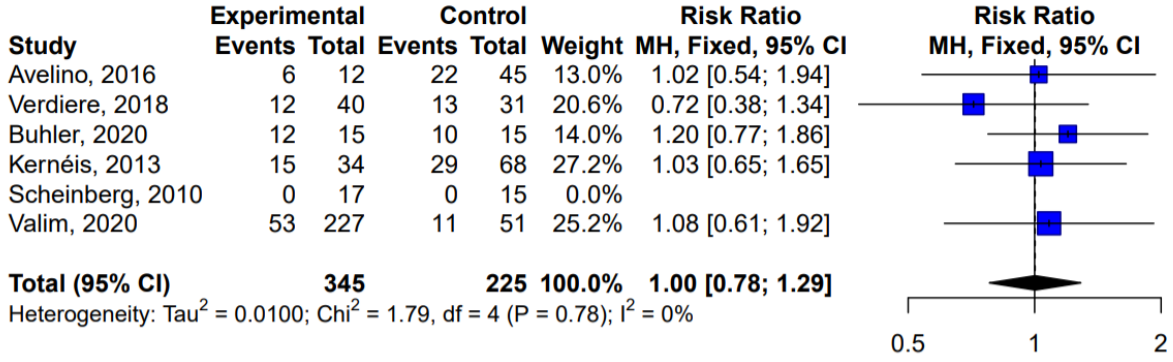

Gráfico 4: Gráfico de Floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos
MH: Mantel-Haenszel CI: *confidence interval*
Fonte: Elaboração própria

Apesar da não heterogeneidade mostrada na medida pontual, os estudos incluídos podem, potencialmente, apresentar diversidade em termos das condições de imunodepressão, intervenção e forma de condução. Por isso, foi realizada uma análise de subgrupos a fim de entender se a condição subjacente ao estado de imunodepressão (variável mais bem descrita nos estudos) pode explicar a variação dos resultados dessa metanálise (gráfico 5).

Dois grupos de estudos foram formados, de acordo com a condição de imunodepressão: aquele com participantes com infecção por HIV e outro com participantes com doenças reumatológicas e outras doenças em uso de medicamentos imunodepressores.

Dois estudos foram realizados com participantes com infecção por HIV, totalizando 128 participantes: 52 no grupo de indivíduos com infecção por HIV e 76 no grupo controle de indivíduos sem imunodepressão [58,77].

A heterogeneidade estatística mensurada pelo teste do I^2 foi de 0%, com p valor pelo teste do Chi^2 de = 0,43.

O cálculo da medida sumária pelo modelo de efeitos randômicos apontou para um RR de 0,85 (IC 95% 0,53-1,38). Embora a medida sumária seja inferior a um, o IC cruza a linha da nulidade, não sendo possível definir se a utilização da vacina contra febre amarela em indivíduos com infecção por HIV está associada a ocorrência de eventos adversos quando comparado ao seu uso em indivíduos sem imunodepressão.

Quatro estudos foram realizados em participantes com doenças reumatológicas ou outras doenças em uso de medicamentos imunodepressores. No total, foram incluídos 442 participantes, sendo 293 no grupo intervenção e 149 no grupo controle de indivíduos sem imunodepressão [60,65,71,75].

A medida da heterogeneidade estatística calculada pelo teste do I^2 foi de 0%, com o teste do Chi^2 não mostrando significância estatística (valor de p = 0.90).

Utilizando o modelo de efeitos randômicos, o RR calculado foi 1,11 (IC 95% 0,84-1,47). Também nesse caso não é possível afirmar sobre diferenças de risco de eventos adversos relacionados ao uso da vacina contra febre amarela em indivíduos desse subgrupo em relação a indivíduos não imunodeprimidos.

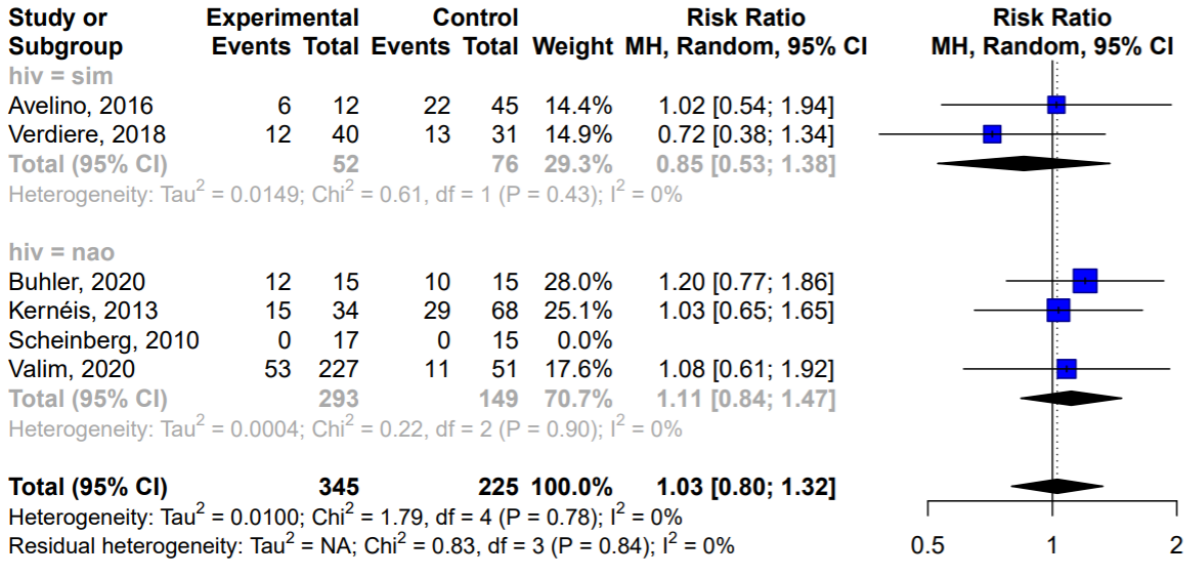

Gráfico 5: Gráfico de Floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela nos subgrupos de participantes com infecção por HIV e com outras causas de imunodepressão
MH: Mantel-Haenszel CI: *confidence interval*
Fonte: Elaboração própria

A qualidade metodológica dos estudos com grupo comparador [58,60,65,71,75,77] apresentada no item 6.6 foi considerada heterogênea, com três estudos [65,75,77] apresentando moderado risco de viés, dois [60,71] risco de viés grave e apenas um risco de viés crítico [58.] Assim, foi realizada uma análise de subgrupos a partir da divisão em dois grupos: um grupo com três estudos com moderado risco de viés e outro com três estudos com risco de viés grave ou crítico. O objetivo da análise foi entender se os resultados encontrados variavam em função da qualidade metodológica dos estudos (gráfico 6).

No grupo formado por estudos com qualidade metodológica julgada de grave a crítica [58,60,71,] foram incluídos 119 participantes (44 no grupo intervenção e 75 no grupo controle). A medida da heterogeneidade estatística calculada pelo teste do I^2 foi de 0%, com o teste do Chi^2 não mostrando significância estatística (valor de p = 0,69).

Utilizando o modelo de efeitos randômicos, o RR calculado foi 1,14 (IC 95% 0,79-1,64). Dessa forma, não é possível afirmar sobre diferenças de risco de eventos adversos relacionados ao uso da vacina contra febre amarela em indivíduos desse subgrupo em relação a indivíduos não imunodeprimidos, nesses estudos.

No grupo formado por estudos de qualidade metodológica julgada moderada [65,75,77], foram incluídos 451 participantes (301 no grupo intervenção e 150 no controle). A medida da heterogeneidade estatística pelo teste do I^2 foi também de 0%, com o teste do Chi^2 não mostrando significância estatística (valor de p = 0,58).

Utilizando o modelo de efeitos randômico, o RR calculado foi 0,95 (IC 95% 0,68-1,34), não sendo provável que imunodeprimidos apresentem risco diferenciado para eventos adversos quando comparados a não imunodeprimidos.

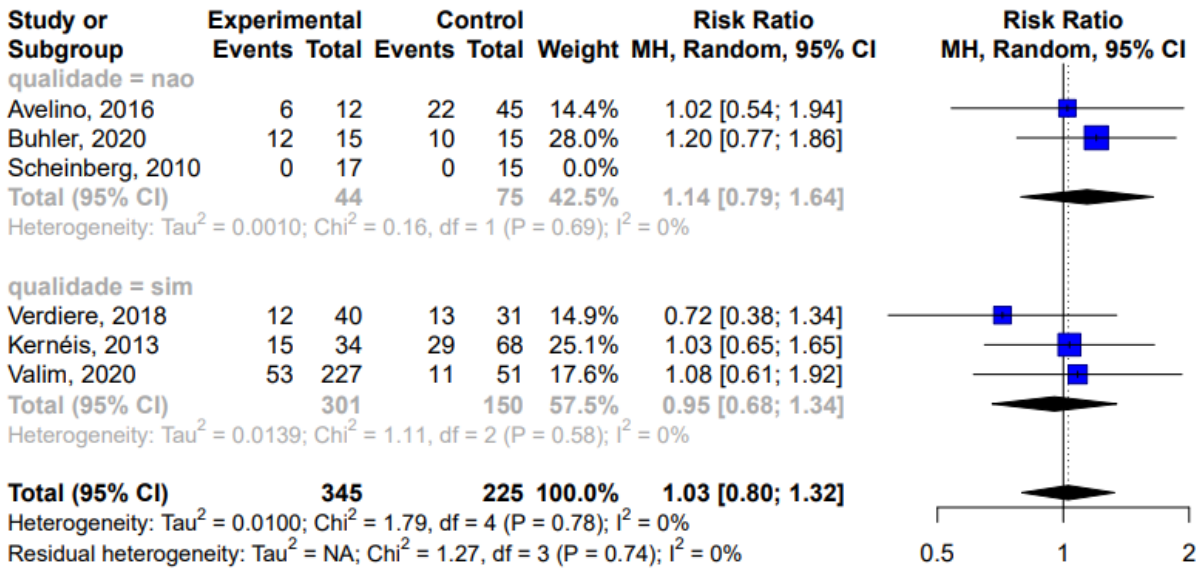

Gráfico 6: Gráfico de Floresta da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela em participantes com infecção por HIV ou outras causas de imunodepressão por subgrupo de acordo com a qualidade metodológica dos estudos
MH: Mantel-Haenszel CI: *confidence interval*
Fonte: Elaboração própria

Importante ressaltar que não foram realizadas análises de subgrupos com outras características, pois dados como idade, tempo de imunodepressão, esquema terapêutico/ dose utilizada e variáveis relacionadas à intervenção vacinal foram descritas de maneira inconsistente pelos autores. Também não foi possível examinar em separado as demais causas de imunodepressão diferentes de HIV.

6.4.2.3 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

O viés de publicação dos estudos foi avaliado com base na análise do gráfico de Funil e resultado dos testes de Egger e Begg, para as duas metanálises executadas.

O gráfico de Funil dos estudos incluídos na metanálise de proporção apresenta uma simetria na distribuição dos estudos, mostrando que possivelmente não ocorreu viés de publicação importante. O teste de Begg apresentou um valor de p= 0,4527, colaborando com essa análise (gráfico 7) [59,62,68,69,72,74,76].

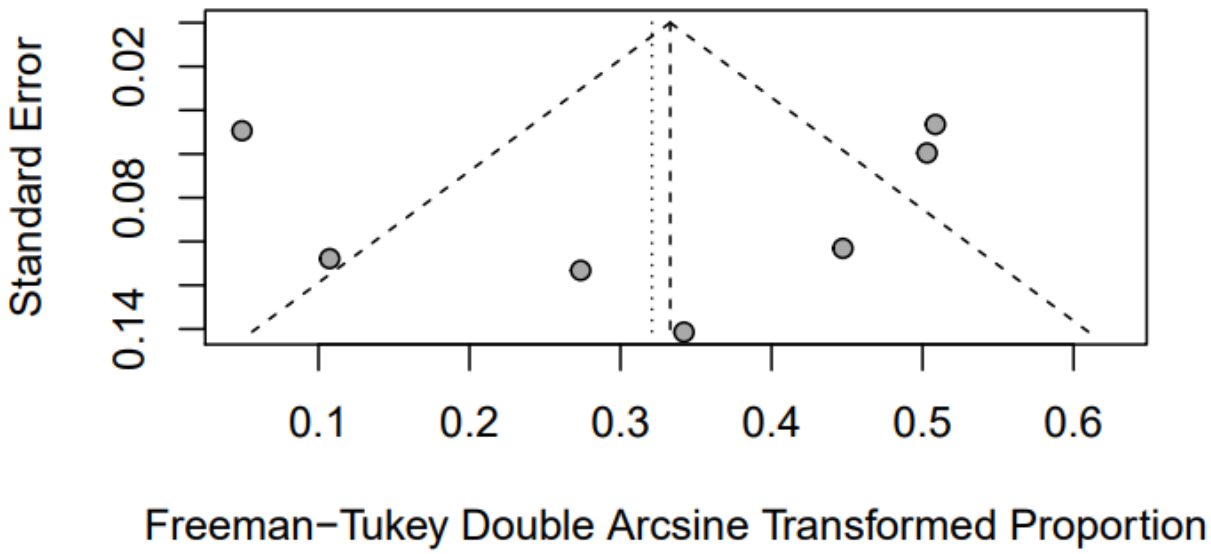

Gráfico 7: Gráfico de Funil da metanálise de proporção de eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos
Fonte: Elaboração própria

O gráfico de Funil dos estudos incluídos na metanálise de fator de risco apresenta uma assimetria na distribuição dos estudos, com pequena dispersão, com os estudos estando localizados preferencialmente na área a favor da intervenção e na parte inferior do funil, apontando que possivelmente não foram recuperados estudos com tamanho amostral maior ou com resultados que mostrassem menor risco de eventos adversos após vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos, com valor do teste de Egger p= 0,2091 e do teste de Begg p= 0,1416 (gráfico 8) [58,60,65,71,75,77].

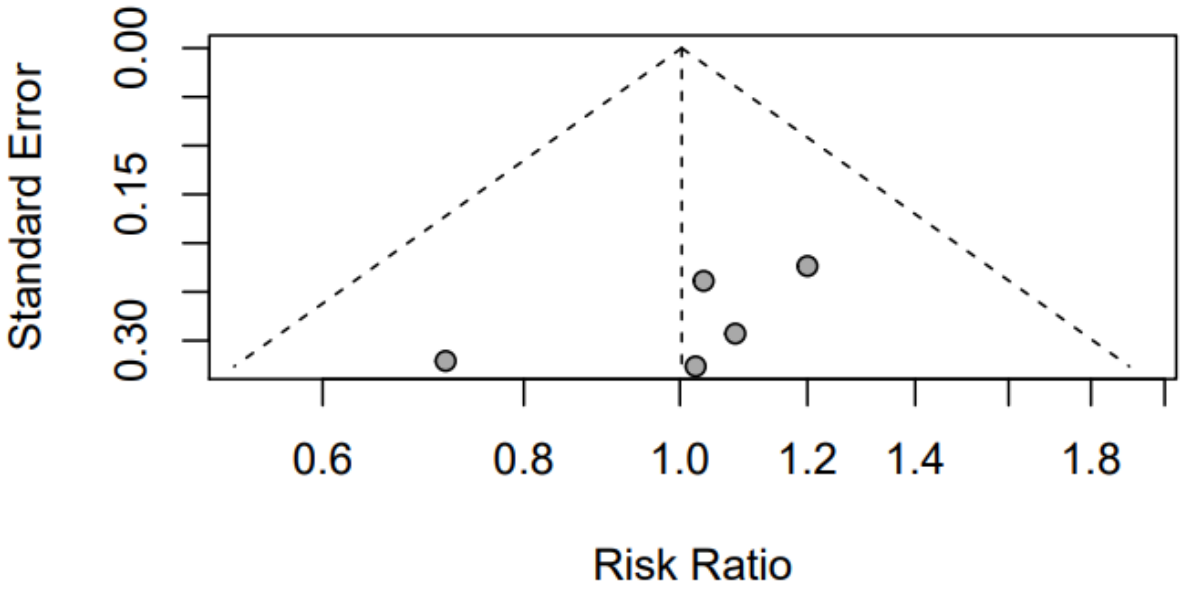

Gráfico 8: Gráfico de Funil da metanálise de fator de risco para eventos adversos após o uso da vacina contra febre amarela em indivíduos imunodeprimidos
Fonte: Elaboração própria

6.5 ANÁLISE DESCRITIVA DO RESULTADOS DAS BASES DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS

Na análise inicial da base de dados da Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-vacinação do PNI, entre os anos de 2005 e 2015, foi possível analisar, por exemplo, dados referentes à idade, sexo, município de notificação, data da aplicação da vacina contra febre amarela, tipo de eventos adversos graves pós-vacinais, conduta médica, lote da vacina e número da dose aplicada. A base não apresenta dados referentes à história patológica pregressa dos indivíduos, não sendo possível definir as comorbidades no momento da vacinação. Foi solicitado, em março de 2020, através do Serviço de Informação ao Cidadão (MS), dados referentes às comorbidades desses indivíduos. A Coordenação-geral do PNI informou que dados relacionados a comorbidades não são coletados obrigatoriamente, não constando tais dados na base de eventos adversos pós-vacinais. Assim, não estão disponíveis dados específicos da população de interesse dessa revisão sistemática.

Da mesma forma que o PNI, o VAERS apresenta dados sobre eventos adversos pós-vacinais notificados voluntariamente, não sendo possível fazer uma relação causa x efeito da vacinação com o evento adverso citado. São limitações

dessa base, a possibilidade de incompletude e problemas com a qualidade dos dados, dado que a notificação é voluntária, ausência de grupo comparador e impossibilidade de estimar quão frequentemente os eventos adversos ocorrem.

Foram localizadas as bases de 1990 a novembro de 2020 sobre eventos adversos pós-vacinais sem restrição de tipo de vacina; nesse universo, foram identificados os casos de eventos adversos após vacina contra febre amarela. A busca foi atualizada novamente em fevereiro de 2021, porém foram apresentados dados apenas até novembro de 2020 no VAERS.

Nessa base de notificação são reportados dados como, por exemplo: data de notificação, data de vacinação, localidade de vacinação, idade dos indivíduos, sexo, sintomas, desfechos após a vacinação, tempo entre vacinação e evento adverso, uso de medicamentos e condições de saúde pré-existentes. Foi realizado um olhar cuidadoso, principalmente, sobre os itens de uso de medicamentos e condições pré-existentes, pois nesses itens poderia haver alguma descrição de imunodeficiência, ou elementos que pudessem levar ao entendimento sobre a imunodepressão. Entretanto, não foi possível localizar dados sobre a população alvo dessa revisão sistemática. São reportados, de maneira geral, no item de comorbidades, apenas patologias como diabetes, asma e hipertensão [79].

Foram localizados relatos de 29 casos de eventos adversos após a realização da vacina contra febre amarela, porém não está descrito se esses indivíduos eram portadores das patologias alvo dessa revisão sistemática.

No *ClinicalTrials,* foram localizados 44 estudos, utilizando-se como chave de busca o termo "*Yellow fever vaccine*", realizada em 20 de fevereiro de 2021. Destes, apenas dois incluíam a população e desfechos de interesse: "*Yellow Fever Vaccine in Patients with Rheumatic Diseases*" e "*Immunogenicity and Safety of the Yellow Fever Vaccine in HIV Infected Individuals*". O primeiro já foi finalizado, mas não se encontram reportados na base os resultados encontrados e, também, não foi localizado artigo publicado do estudo, pesquisando pelo título do ensaio clínico e pelo responsável pelo ensaio. O segundo ainda está em fase de recrutamento. Assim, não serão utilizados esses dados nessa revisão sistemática.

6.6 ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Todos os estudos avaliados eram não randomizados, dessa forma foi utilizada a ferramenta ROBINS-I para avaliação do risco de viés individual.

Alguns domínios da ferramenta ROBINS-I requerem a análise de grupos de comparação, assim, a avaliação dos estudos transversais [59,62,64,67,68,69,72,74,76] séries de casos [66,70] e relatos de casos [61,63,73,78] incluídos foram realizados de maneira adaptada para tais domínios.

Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés para os domínios avaliados. Onze estudos (53%) apresentaram crítico risco de viés, cinco (23,5%) risco grave e outros cinco, moderado risco de viés (23,5%).

Dos seis estudos com grupo comparador [58,60,65,71,75,77], avaliados, portanto sem adaptação da ferramenta, três [65,75,77] apresentaram moderado risco de viés, dois [60,71] risco de viés grave e apenas um risco de viés crítico [58]. Dessa forma, uma melhor adequação dos estudos avaliados à ferramenta parece melhorar o resultado final da qualidade metodológica dos estudos (figura 2).

Autor/ ano	Domínio dos riscos de viés							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
Avelino, 2016 [58]	!	+	+	-	-	-	-	!
Azevedo, 2011 [59]	X	X	+	+	-	+	+	X
Bühler, 2020 [60]	-	-	+	+	+	-	X	X
Ekenberg, 2016 [61]	!	-	?	?	+	-	!	!
Fontbrune, 2017 [62]	X	-	-	?	+	-	!	!
Gowda, 2004 [63]	!	-	-	+	+	-	+	!
Ho, 2008 [64]	X	+	+	+	+	-	X	X
Kerneis, 2013 [65]	+	+	-	+	+	+	+	-
Martin, 2001 [66]	!	!	-	+	+	-	?	!
Miranda, 2020 [67]	!	-	+	-	+	+	+	!
Mota, 2009 [68]	!	X	+	-	-	-	+	!

Autor/ ano	Domínio dos riscos de viés							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
Pistone, 2010 [69]	+	+	-	+	+	+	+	-
Receveur, 2000 [70]	!	x	-	+	+	+	+	!
Scheinberg, 2010 [71]	-	-	+	-	+	-	x	x
Sidibe, 2012 [72]	!	+	+	+	+	!	+	!
Stuhec, 2014 [73]	!	x	-	x	+	-	?	!
Tattevin, 2003 [74]	-	x	+	+	+	+	+	x
Valim, 2020 [75]	+	-	+	+	+	-	+	-
Veit, 2008 [76]	+	+	-	+	+	+	+	-
Verdiere, 2018 [77]	-	+	-	+	+	+	+	-
Yax, 2009 [78]	!	x	+	-	+	-	?	!

Figura 2: Representação gráfica dos resultados da avaliação de risco de viés segundo domínio e estudo incluído na revisão sistemática

Domínios
D1: Confundimento
D2: Seleção dos participantes
D3: Aferição da intervenção
D4: Desvios na intenção de uso da intervenção
D5: Perdas
D6: Aferição dos desfechos
D7: Relato seletivo dos desfechos

Julgamentos
! Crítico
x Grave
- Moderado
+ Baixo
? Sem informação

Fonte: Elaboração própria

Em relação ao percentual de risco de viés para cada domínio avaliado, 50% dos domínios foram considerados com risco de viés crítico, 25% grave e 25% moderado. Nenhum dos sete domínios avaliados foram considerados com baixo risco de viés. O viés de confundimento foi considerado crítico em 50% das avaliações, sendo o domínio com maior risco de viés. Viés de perda foi considerado baixo em 87,5% das avaliações, sendo o viés com menor risco (figura 3).

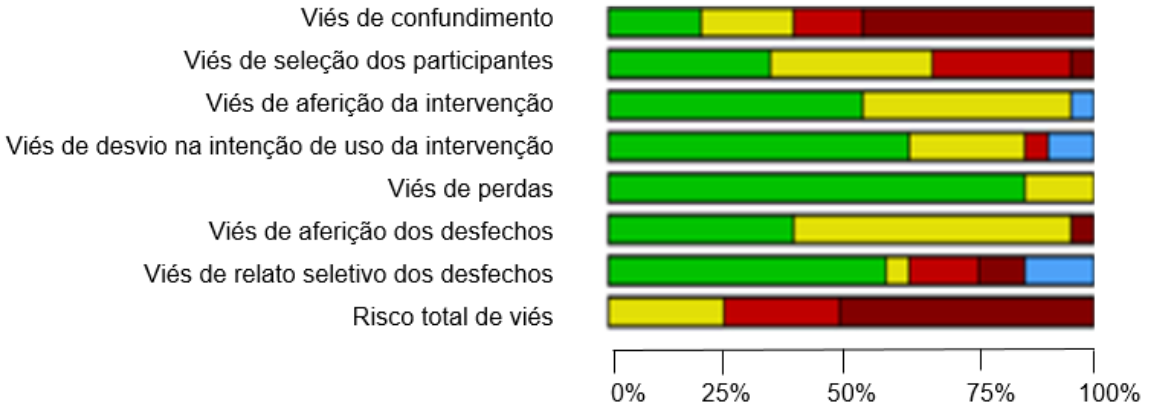

Figura 3: Representação gráfica da proporção de risco de viés para cada domínio avaliado pela ferramenta ROBINS-I no conjunto de estudos incluídos na revisão sistemática

Julgamentos

- Crítico
- Grave
- Moderado
- Baixo
- Sem informação

Fonte: Elaboração própria

6.6 ANÁLISE DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade das evidências foi avaliada pelo GRADE, sendo o nível de evidência classificado como muito baixo. O desfecho avaliado foi classificado como crítico, devido a sua importância para o processo de decisão.

As limitações dos achados se devem principalmente a dois domínios: risco de viés e imprecisão. O risco de viés foi considerado muito grave devido a inclusão de estudos transversais, séries de casos e relatos de caso e a qualidade metodológica dos estudos, avaliada pela ferramenta ROBINS-I, ter sido considerada como crítica

na maioria dos estudos incluídos. A imprecisão foi classificada como grave devido à grande amplitude dos diversos IC (tabela 5).

Tabela 5: Análise da qualidade da evidência por desfecho avaliado - GRADE

Avaliação da evidência							Nível de evidência	Importância
Número de estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**		
Desfecho: Eventos adversos não graves e graves após vacina contra febre amarela								
21	Estudo observacional	Muito grave [a]	Não grave[b]	Não grave[c]	Grave [d]	Nenhum	⊕◯◯◯ Muito baixa	Crítico

a. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela ferramenta ROBINS-I, com a maior parte dos estudos classificados como apresentando crítico risco de viés. Além disso, foram incluídos estudos transversais, séries de casos e relatos de caso.
b. Apesar da heterogeneidade clínica e metodológica, *a priori*, serem importantes, a heterogeneidade estatística foi baixa a nula.
c. O PICO apresentado na revisão sistemática era compatível com a população, intervenção e desfechos apresentados nos estudos.
d. O IC nas diferentes metanálises conduzidas na revisão sistemática era de grande amplitude.
Fonte: Elaboração própria

7. DISCUSSÃO

A revisão sistemática foi conduzida com objetivo de sintetizar as evidências sobre o risco de eventos adversos após vacina contra febre amarela, independente da gravidade, em imunodeprimidos quando comparados com indivíduos sem imunodepressão. Seus resultados não permitem afirmar que existe uma associação entre o uso da vacina contra febre amarela e aumento de eventos adversos em imunodeprimidos, independente da condição de base relacionada à imunodepressão, o que foi evidenciado pelas análises de subgrupos conduzidas.

O risco de eventos adversos após vacina contra febre amarela em imunodeprimidos é de 8,5%. Não foram localizados dados referentes a essa frequência em outras publicações, possivelmente devido a contraindicação de uso da vacina contra febre amarela no grupo de imunodeprimidos. Na população em geral, a frequência de eventos adversos após vacina contra febre amarela é de aproximadamente 4% [80]. Importante ressaltar que a proporção descrita nessa revisão sistemática varia a depender do grupo avaliado, sendo de aproximadamente 2% em indivíduos submetidos a transplantes, 9% quando são avaliados exclusivamente participantes com infecção por HIV e 23% em indivíduos com doenças reumatológicas em uso de medicamentos imunodepressores. Os dados apresentados devem ser avaliados com cautela devido ao número limitado de estudos.

Foram incluídos 21 estudos nessa revisão sistemática (*n*= 729 imunodeprimidos), apesar da busca abrangente e sensível, o que pode ser justificado pela contraindicação ao uso da vacina contra febre amarela, uma vacina com vírus vivo atenuado, em imunodeprimidos. Importante ressaltar que em três estudos a vacinação foi realizada de maneira inadvertida, ou seja, o paciente não tinha conhecimento que a sua condição de imunodepressão representava uma contraindicação teórica à vacina contra febre amarela e em nove estudos a vacina contra febre amarela foi administrada a viajantes para áreas endêmicas. Apesar de um dos critérios de exclusão ser idioma diferente de português, inglês, espanhol e francês, nenhum estudo foi excluído por esse parâmetro, diminuindo a possibilidade de viés de idioma.

Uma importante limitação dos estudos e que impacta nos resultados encontrados é relativa à avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

A maioria dos estudos apresentou risco grave a crítico de viés, o que pode ser atribuído a natureza de grande parte dos desenhos de estudos dos trabalhos incluídos, como estudos transversais, série de casos e relatos de caso. Apesar disso, a análise por subgrupo de acordo com a qualidade metodológica, conduzida nos estudos com grupo comparador, não apresentou diferenças nos resultados, independente se os estudos foram julgados como de moderado risco de viés ou grave a crítico.

Dos 21 estudos incluídos, oito (38%) foram publicados após 2015, ou seja, após início dos surtos de FA na África e no Brasil, que determinaram intensificação e ampliação das estratégias vacinais em diversos continentes, bem como de maior atenção à vacinação de viajantes. Os resultados dessa revisão sistemática trouxeram novos dados para a investigação da associação entre vacina contra febre amarela e imunodeprimidos, não presentes nas revisões sistemáticas disponíveis até esse momento, mas nas condições em que foi utilizada e avaliada a vacina contra febre amarela, a imunodepressão não parece aumentar o risco de eventos adversos.

Os estudos incluídos foram realizados, em sua maioria, no Brasil (28%) e na França (28%). O Brasil é um país com FA endêmica e com vacinação ampliada incluída no PNI a partir do surto da doença já mencionado, além de ser sede da Bio-Manguinhos, uma das produtoras da vacina contra febre amarela. Dos sete estudos desenvolvidos no país, três foram publicados após 2016, todos coortes prospectivas, envolvendo 347 indivíduos. A França é sede da Sanofi Pasteur – Marcy l'Etoile, produtora da vacina Stamaril®, comercializada mundialmente.

Importante destacar que, em 53% dos estudos incluídos, a vacina contra febre amarela foi aplicada a viajantes para áreas endêmicas, conforme preconizado pela OMS [11], o que pode justificar terem sido incluídos estudos realizados em países desenvolvidos como: França, Estados Unidos, Suíça, Dinamarca, Reino Unido e Eslovênia. Uma questão relevante se refere a inclusão de apenas um estudo realizado no continente africano (no Mali, envolvendo 115 indivíduos com HIV), área endêmica de FA, demonstrando a necessidade da condução de estudos nessa população.

Apenas três estudos [61,67,73] usaram dose não fracionada da vacina contra febre amarela, os demais não apresentaram essa informação. A falta de informação sobre a dose aplicada na maioria dos estudos incluídos, provavelmente não

modificaria as análises de eventos adversos após a vacina contra febre amarela, pois, de acordo com a OPAS, o uso da dose fracionada não altera a segurança (e nem a eficácia) da vacina contra febre amarela [81].

Lucena *et al* (2020) realizaram um estudo para identificar os fatores associados à gravidade dos eventos adversos pós-vacinação contra FA notificados no Brasil entre julho de 2016 e junho de 2017, período de ocorrência de um surto da doença no país. Nesse estudo, a aplicação da dose única/ primeira dose apresentou uma chance maior de eventos adversos pós-vacinais quando comparado a dose de reforço (*odds ratio* 1,65 IC 95% 1,01- 2,71, p <0,05). Nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, a vacinação primária exclusiva foi descrita em nove estudos; apenas em quatro trabalhos, os participantes apresentaram eventos adversos, todos não graves, após a vacinação. Os demais estudos incluídos não relataram o tipo de dose ou o fizeram de maneira inconsistente, não sendo possível relacionar a dose com o participante que apresentou evento adverso pós-vacinal, o que não permite confirmar os achados do estudo de Lucena *et al*. Importante ressaltar que o referido estudo não avaliou as comorbidades existentes, usando como dados para cálculos o número de vacinas aplicadas na população em geral [82].

A maioria dos estudos (86%) não trazia relato sobre a coadministração de vacinas. Até o momento, não há evidência científica de que o sistema imune se sobrecarregue com a administração simultânea de diferentes vacinas, sendo segura e eficaz a utilização dessa prática, exceção a recomendação de não aplicação simultânea das vacinas contra FA, tríplice viral e varicela na primovacinação, devendo ser respeitado o intervalo de 30 dias entre as administrações dos imunobiológicos [23]. Embora a coadministração de vacinas possa dificultar a interpretação de alguns eventos adversos, são conhecidos exemplos de eventos adversos graves associados especificamente à vacina contra febre amarela, como a doença neurológica associada a vacina contra febre amarela e a doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela, que não são associados a outros imunobiológicos [83].

De acordo com o Boletim de Farmacovigilância do MS, publicado em julho de 2020, a “farmacovigilância de vacinas é entendida como o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos ocorridos após a vacinação, ou qualquer outro problema relacionado com a vacina ou com a imunização, com o objetivo de se verificar a relação benefício/risco das vacinas” (p.

07). Eventos adversos após a vacinação são relativamente raros, sobretudo os mais graves, não sendo normalmente detectados nos estudos clínicos realizados para seu registro, sendo verificados principalmente após a sua comercialização, quando utilizado em larga escala. Assim, o papel da farmacovigilância é vital para o monitoramento do uso das vacinas no período após o registro [84].

Nessa revisão sistemática, foram consultadas duas bases de notificação de eventos adversos pós-vacinais: VAERS e SI-EAPV. Ambas apresentavam relatos de eventos adversos após a vacina contra febre amarela. Entretanto, os registros nas duas bases não contêm dados relacionados a comorbidades, não sendo possível estabelecer sua correlação com a população escopo dessa revisão sistemática.

Para os sistemas de notificação desenvolverem seu papel são necessárias informações como: tipo da vacina, a data da aplicação e do início das manifestações, as características da unidade de saúde em que a vacina foi aplicada, as manifestações clínicas apresentadas e as características do vacinado (comorbidades, os antecedentes mórbidos pessoais e familiares) [85].

Diante do apresentado, de acordo com a literatura, os dados sobre comorbidades deveriam estar apresentados, o que permitiria realizar uma relação entre os eventos adversos e a doença de base, acrescentando informações importantes e necessárias sobre a associação entre a vacina contra febre amarela (e outras vacinas) e suas consequências, possibilitando a definição de diretrizes sobre vacina contra febre amarela para imunodeprimidos mais embasadas. A limitação da coleta desses dados pode ser justificada por serem bases de notificação voluntária, o que também explica a subnotificação desses dados.

O registro de vacinas requer avaliação da sua segurança e eficácia por meio de ensaios clínicos. Ensaios clínicos apresentam algumas limitações como tempo restrito de seguimento, o tamanho amostral pequeno e os critérios rígidos de inclusão no estudo. Essas limitações dificultam a identificação de eventos adversos após vacinação, sobretudo daqueles mais raros, que passam a ter notoriedade após comercialização e consequente amplo uso na população.

A revisão sistemática teve como objetivo avaliar o risco de eventos adversos não graves e graves, após a vacina contra febre amarela, em indivíduos imunodeprimidos. De acordo com a OMS evento adverso pós-vacinal é qualquer sinal ou sintoma grave, inesperado ou indesejável que ocorra após a vacinação. Esses sinais e sintomas podem estar associados à vacina ou após a vacinação, mas

a associação é apenas temporal, sem nexo causal. Assim, os eventos adversos pós-vacinais podem ser causados diretamente pela vacina ou por fatores relacionados à sua administração [86].

A maioria dos eventos adversos pós-vacinais possui somente associação temporal com a vacina, ocorre coincidentemente após a vacinação, mas pode não ser provocado pelo imunobiológico e sim por outro fator, como uma condição preexistente.

Os dados de vigilância epidemiológica, isoladamente, não são suficientes para estabelecer relação causal entre uma vacina e um evento adverso. A investigação da existência de nexo causal entre um determinado evento adverso pós-vacinal e uma vacina é complexa e pressupõe análise criteriosa da qualidade e consistência dos dados relatados e da possibilidade biológica dessa associação. São informações importantes: cronologia entre a imunização e o evento, a existência de estudos prévios que demonstrem a possibilidade de determinado evento adverso e o uso da vacina correspondente e a confirmação laboratorial da associação, quando possível (por exemplo, o isolamento do vírus vacinal da FA de indivíduo com quadro clínico compatível com doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela) [87,88].

Nesta revisão sistemática, foram identificados apenas três casos de eventos adversos graves, todos de doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela, descritos em um estudo de série de casos. Os três casos foram seguidos de óbito e, em dois deles, foi identificada a cepa vacinal contra FA no sangue dos indivíduos, por meio de métodos laboratoriais, sendo possível atribuir o evento adverso grave à vacina contra febre amarela.

Os eventos adversos não graves podem ser divididos em locais e sistêmicos leves. Os eventos adversos locais mais comuns identificados nos estudos incluídos foram a dor e hiperemia no local da inoculação. Dentre as manifestações gerais, os sintomas mais descritos foram febre e a cefaleia, seguidas de mialgia e artralgia. Entretanto, sintomas locais ou sistêmicos leves não são de notificação compulsória e são frequentemente muito mais subnotificados que os graves. Desse modo, a medida de frequência obtida nessa revisão sistemática, que incluía todos os eventos adversos em população de pacientes com imunodepressão, pode estar aquém da prevalência desses eventos. Importante lembrar que eventos adversos não graves não contraindicam a realização de nova vacinação em caso de necessidade, como

nos casos de indivíduos que receberam doses fracionadas. Dessa forma, o estudo dos eventos adversos baseados nesses sinais e sintomas conduzido nessa revisão sistemática visou avaliar o risco de eventos adversos em imunodeprimidos quando comparados a indivíduos sem imunodepressão após vacina contra febre amarela [89].

Outra limitação da revisão sistemática se refere a sua população de estudo, pois a imunodepressão apresenta etiologias heterogêneas, caracterizadas por deficiências quantitativas e/ou qualitativas na imunidade celular e humoral com graus variados de gravidade. O nível de imunodepressão é difícil quantificar, variando de acordo com doses de medicamentos, terapia combinada e duração da imunodepressão [90]. Somado a isso, os estudos incluídos não trouxeram de maneira consistente os dados relativos aos medicamentos imunodepressores e respectivas doses, dificultando sua correlação com os eventos adversos após a vacina contra febre amarela descritos. Essa informação é de suma importância para a definição da imunodepressão, principalmente no subgrupo de participantes com doenças reumatológicas e de doenças de outra etiologia em uso desses medicamentos.

O aumento da disponibilidade e eficácia de tratamento antirretroviral para indivíduos com infecção pelo HIV melhorou sua expectativa e qualidade de vida, e a vacinação é uma importante variável nesse contexto. A vacina da FA pode ser considerada em pacientes de alto risco para aquisição dessa infecção e contagem de CD4 acima de 200 células/mm^3 [89]. Nessa revisão sistemática, 38 participantes com infecção por HIV apresentavam contagem de CD4 menor que 200 células/mm^3. Desses, nenhum apresentou eventos adversos graves, sendo descritos eventos não graves após a vacina contra febre amarela. Não foi possível correlacionar se os pacientes que apresentaram os eventos adversos após a vacinação foram os com contagem de CD4 menor que 200 células/mm^3, impossibilitando estabelecer se esse subgrupo apresenta maior risco de eventos adversos após vacina contra febre amarela.

Outro ponto importante se refere ao pequeno número de estudos incluídos nas metanálises para a identificação de viés de publicação, pois os testes de Begg e Egger apresentam limitações na avaliação desse viés, quando existem poucos estudos na metanálise (*n* menor que dez) [91].

A qualidade da evidência, segundo GRADE, foi classificada como muito baixa, isto é, a confiança na estimativa de efeito é muito limitada, havendo grau de

incerteza importante nos achados, com qualquer estimativa de efeito sendo considerada incerta [54].

O sucesso dos programas de imunização cria uma situação controversa, pois, à medida que a vacinação avança e diminui o risco de doenças imunopreveníveis, aumentam os receios de eventos adversos após a vacinação, podendo levar a diminuição da vacinação, permitindo o ressurgimento de doenças controladas. Dessa forma, são necessários estudos com rigor metodológico e com tamanho amostral maior sobre a associação de vacina contra febre amarela e imunodeprimidos, para criar estratégias de vacinação assertivas para essa população mais vulnerável a doenças infecto contagiosas.

8. CONCLUSÃO

A utilização da vacina contra febre amarela em imunodeprimidos com aumento de risco para eventos adversos é um tema controverso diante das evidências apresentadas até o momento. A condução dessa revisão sistemática foi importante na medida em que envolveu uma busca abrangente e atualizada, e com inclusão de diversas populações de imunodeprimidos.

Os resultados apresentados não permitem afirmar que os imunodeprimidos apresentam risco aumentado de eventos adversos após a vacina contra febre amarela, quando comparados com indivíduos não imunodeprimidos, contrariando a assertiva que na prática contraindicação a vacinação nesse grupo mais vulnerável a diversas doenças.

Um dado novo, não localizado em outras publicações sobre o tema, indica que 8,5% dos imunodeprimidos apresentam eventos adversos após a vacina contra febre amarela, incluindo eventos adversos locais e sistêmicos leves, frequência que varia a depender da condição de imunodepressão. Eventos adversos pós-vacinais não graves não são relevantes do ponto de vista clínico, principalmente diante de uma vacina imunogênica e uma doença de alta letalidade como a FA.

Uma limitação importante se refere a população de estudo dessa revisão sistemática, pois estando contraindicada a vacina contra febre amarela nas diretrizes da OMS e MS, pouco se vacina essa população. Dessa forma, os estudos disponíveis são de qualidade metodológica avaliada como crítica, com a qualidade da evidência avaliada como muito baixa, sendo possível que novos estudos, com maior tamanho amostral ou desenhos de estudos mais adequados, mudem esses resultados.

Diante desses achados é importante que médicos e gestores tomadores de decisão avaliem de maneira criteriosa o uso da vacina contra febre amarela em imunodeprimidos, pois assim como em outras revisões sistemáticas, não é possível a afirmar que imunodeprimidos apresentem mais eventos adversos pós-vacina contra febre amarela que a população não imunodeprimida.

REFERÊNCIAS

1 Vasconcelos PFC. Febre Amarela. Soc. Bras. Med. Trop 2003; 36 (2):275-293.

2 Cavalcante KRLJ, Tauil P. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012*. Epidemiol. Serv. Saúde 2016 Jan-Mar; 25(1):11-20.

3 World Health Organization. Febre amarela - ficha descritiva. World Health Organization 2016.

4 Ministério da Saúde (Brasil). Saúde de A a Z. Febre amarela: sintomas, transmissão, vacina e prevenção. Informações técnicas 2018.

5 World Health Organization. A global strategy to eliminate yellow fever epidemics (EYE) 2017–2026. World Health Organization 2018.

6 Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007–13. Journal of Travel Medicine 2016;1–6.

7 Ministério da Saúde (Brasil). Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil – 2017/2018. Informe nº 26 2017/2018.

8 Ministério da Saúde (Brasil). Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde; maio 2020. 51(20).

9 Ministério da Saúde (Brasil). Boletim Epidemiológico 2021. Ministério da Saúde; fev 2021. 52(4).

10 ANVISA (Brasil). Vacina para febre amarela (atenuada) - Bula para o paciente. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016.

11 Ministério da Saúde (Brasil) / Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

12 World Health Organization. Yellow Fever. World Health Organization. May 2019.

13 Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. Expert Rev. Vaccines 2012 abr; 11(4):427–448.

14 Marinho AKBB, Ouricuri AL, Valente CFC, Fernandes FR, Saciloto G, Diniz LC et al. Vacina contra a febre amarela: reações adversas e populações de risco. Arq Asma Alerg Imunol 2017.1(3):245-56.

15 Noronha TG, Camacho LAB. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. Cad. Saúde Pública 2017; 33 (10).

16 Ministério da Saúde (Brasil). Vacina de febre amarela será ampliada para todo o Brasil. Ministério da Saúde; março 2018.

17 Secretaria de Estado da Saúde. Boletim Epidemiológico n° 5/2021 Situação epidemiológica da Febre Amarela em Santa Catarina (Atualizado em 03/05/2021). Governo de Santa Catarina; maio 2021.

18 DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS [homepage na Internet]. Ministério da Saúde. [acesso em 01 junho 2021]. Disponível em: Imunizações - Cobertura - Brasil (datasus.gov.br).

19 Sociedade Brasileira de Imunizações [homepage na Internet]. [acesso em 01 junho 2021]. Disponível em: Coberturas vacinais no Brasil são baixas e heterogêneas, mostram informações do PNI - SBIm.

20 Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports; Jul 2010.

21 World Health Organization. Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination/ Guidance from an informal consultation of experts. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Nov 2018.

22 Ministério da Saúde (Brasil). Nota informativa nº 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST. Orientações e indicações de dose única da vacina febre amarela; 2017.

23 Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. – 5. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 174.

24 Casey, R.M., Harris, J.B., Ahuka-Mundeke, S., Dixon, M.G., Kizito, G.M., Nsele, P.M. et al. Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak - final report. N. Engl. J. Med; 381:444–454.

25 Martins, RM., Maia, M.L.S., de Lima, S.M.B., de Noronha, T.G., Xavier, J.R., Camacho, L.A.B. et al. Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. Vaccine 36:4112–4117.

26 Folha informativa - Febre amarela. OPAS Brasil. [homepage na Internet]. [acesso em 20 mar 2021]. Disponível em: Surto de Febre Amarela no Brasil « Portal Regional da BVS (bvsalud.org).

27 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

28 Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde (Brasil). Nota informativa nº 1, de 2017 – SVS/MS. Estabelece recomendações sobre a vacinação contra febre amarela em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA); 2017.

29 Unaids data 2020 / UNAIDS 2020| 2ND EDITION. [homepage na Internet]. [acesso em 22 fev 2021] Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf.

30 Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde (Brasil). Boletim Epidemiológico HIV/ AIDS 2018; Brasília 2018.

31 Garnica M, Machado C, Cappellano P, Carvalho VVH, Nicolato A, Cunha CA et al. Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de células-tronco hematopoiéticas. Rev bras hematol hemoter 2010. 32(1):140-162.

32 Maria AL, Reis MAL, Jeane EL. Reconstituição imunológica após o transplante de medula óssea. Rev bras hematol hemoter 2004. 26(3):212-217.

33 Sociedade Brasileira de Imunologia. Nota técnica 17/04/2017: Febre amarela; 2017.

34 Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Recomendações sobre a vacinação contra a febre amarela em pacientes oncohematológicos e receptores de TCTH; 2018.

35 Mota LMH, Oliveira ACV, Lima RAC, Santos Neto LL, Tauil PL. Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossupressores. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Jan- fev 2009. 42(1):23-27.

36 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Nota Técnica Conjunta sobre vacinação para a Febre Amarela (VFA) em pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM); 2018.

37 Sociedade Brasileira de Infectologia. Febre Amarela – Informativo para profissionais de saúde; 2018.

38 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.; 2001. 86(2):359–372.

39 Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. CochraneDatabase of Systematic Reviews; 2014.

40 Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review. Rev Panam Salud Publica 2018;42:e75.

41 Croce, E., Hatz, C., Jonker, E. F., Visser, L. G., Jaeger, V. K., Bühler, S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. Vaccine, 35(9):1216–1226.

42 PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. [homepage na Internet]. [acesso em 22 fev 2021] Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/.

43 Pai M, McCulloch M, Gorman J, et al. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. BMJ 2017; 356:i6460.

44 Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília; 2012.

45 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

46 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med; 2009.

47 Zornela L, Loke YK, Loannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, Moher D, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews; 2015. BMJ 2016; 352.

48 Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev. 2015;4(1):1.

49 Pacheco FC, Domingues CMAS, Maranhão AGK, Carvalho SMD, Teixeira AMS, Braz RM, et al. Análise do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil, 2014 a 2016. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:e12.

50 Understanding the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). [homepage na Internet]. [acesso em 02 nov 2021] Disponível em: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/downloads/vacsafe-vaers-color-office.pdf.

51 Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D.Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc. 2014 Jul; 102(3):177–183.

52 Sterne JAC, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC, Higgins JPT. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

53 McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Syn Meth. 2020; 1-7.

54 Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014.

55 Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ (Clinical research ed.), 327(7414), 557–560.

56 Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. Diário Oficial da União 2012.

57 Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016. Diário Oficial da União 2016.

58 Avelino-Silva VI, Miyaji KT, Hunt PW, Huang Y, Simoes M, Lima SB, et al. CD4/CD8 Ratio and KT Ratio Predict Yellow Fever Vaccine Immunogenicity in HIV-Infected Patients. Plos Neglected Tropical Diseases 2013.10(12):15.

59 Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FL, Boin I, Percegona L, Saber LT, et al. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. Transpl Infect Dis.14(3):237-41.

60 Bühler S, Jaeger VK, Eperon G, Furrer H, Fux CA, Jansen Set al. Safety and immunogenicity of a primary yellow fever vaccination under low-dose methotrexate therapy-a prospective multi-centre pilot study1. J Travel Med. 2020 Sep. 27(6).

61 Ekenberg C, Friis-MÃ¸ller N, Ulstrup T, Aalykke C. Inadvertent yellow fever vaccination of a patient with Crohn's disease treated with infliximab and methotrexate. BMJ Case Reports.2016.

62 Flore de Fontbrune FS, Arnaud C, Cheminant M, Boulay A, Konopacki J, Lapusan S, et al. Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients After Withdrawal of Immunosuppressive Therapy. Journal of Infectious Diseases 2017. 217(3):494-7.

63 Gowda R, Cartwright K, Bremner JAG, Green ST. Yellow fever vaccine: A successful vaccination of an immunocompromised patient. European Journal of Haematology. 2004;72(4):299-301.

64 Ho YL, Enohata T, Lopes MH, De Sousa Dos Santos S. Vaccination in Brazilian HIV-infected adults: a cross-sectional study. AIDS Patient Care STDS. 2008; 22(1):65-70.

65 Kerneis S, Launay O, Ancelle T, Iordache L, Naneix-Laroche V, Mechai F, et al. Safety and Immunogenicity of Yellow Fever 17D Vaccine in Adults Receiving Systemic Corticosteroid Therapy: An Observational Cohort Study. Arthritis Care Res.65(9):1522-8.

66 Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, etal. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. Lancet 2001;358(9276):98–104.

67 Martins RM, Pavão AL, de Oliveira PM, dos Santos PR, Carvalho SM, 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.

68 Mota LMH, Oliveira ACV, Lima RAC, Dos Santos-Neto LL, Tauil PL. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2009;42(1):23-7.

69 Pistone T, Verdière CH, Receveur MC, Ezzedine K, Lafon ME, Malvy D. Immunogenicity and tolerability of yellow fever vaccination in 23french HIV-infected patients. Current HIV Research.8(6):461-6.

70 Receveur MC, Thie´baut R, Vedy S, Malvy D, Mercie´ P, Le BrasM. Yellow fever vaccination of human immunodeficiency virus infected patients: report of 2 cases. Clin Infect Dis 2000; 31:e7–e8.

71 Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Mangueira C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, Lima RA. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Jun;62(6):896-8.

72 Sidibe M, Yactayo S, Kalle A, Sall AA, Sow S, Ndoutabe M, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine among 115 HIV-infected patients after a preventive immunisation campaign in Mali. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.106(7):437-44.

73 Stuhec M. Yellow fever vaccine used in a psoriatic arthritis patient treated with methotrexate: A case report. Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica.23(3):63-4. 2014.

74 Tattevin P, Depatureaux AG, Chapplain JM, Dupont M, Souala F, Arvieux C, Poveda JD, Michelet C. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. AIDS. 2004 Mar 26;18(5):825-7.

75 Valim V; Machado KLLL; Miyamoto ST; Pinto AD; Rocha PCM; Serrano EV et al. Planned Yellow Fever Primary Vaccination Is Safe and Immunogenic in Patients With Autoimmune Diseases: A Prospective Non-interventional Study. Front Immunol. 2020 Jul 17;11:1382.

76 Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, Cavassini M, Mossdorf E, Schmid P, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. Clinical Infectious Diseases. 2009;48(5):659-66.

77 Colin de Verdiere, N., C. Durier, et al. "Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in HIV-1-infected patients." AIDS 2018; 32(16):2291-2299.

78 Yax JA, Farnon EC, Engleberg NC. Successful immunization of an allogeneic bone marrow transplant recipient with live, attenuated yellow fever vaccine. Journal of Travel Medicine. 2009;16(5):365-7.

79 Understanding the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). IN: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/downloads/vacsafe-vaers-color-office.pdf.

80 Febre amarela: guia para profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – 1. ed., atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 67.

81 NOTA TÉCNICA 15/01/2018. Vacinação contra a febre amarela no Brasil: fracionamento de doses. Diretoria da SBIm.

82 Lucena AFP; Souza LR; Percio J; Carvalho SMD; Romano APM; Domingues CM et al. 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. Serv. Saúde 2020; 29(1).

83 Amanna IJ, Slifka MK. Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination. Expert Rev Vaccines. 2016 Dec;15(12):1519-1533.

84 BOLETIM DE FARMACO VIGILÂNCIA. Ministério da Saúde. Boletim de Farmacovigilância n^0 11 Julho / 2020.

85 Thacker SB, Berkelman RL. Surveillance of medical technologies. J Public Health Policy. 1986;7(3):363- 77.

86 World Health Organization. Immunization safety surveillance: guideline for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Manila; 1999.

87 Iskander JK, Miller ER, Pless RP, Chen RT. Vaccine safety post-marketing surveillance: the Vaccine Adverse Event Reporting System. Atlanta: US Department of Health and Human Services, CDC, National Immunization Program; 2006.

88 Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. Drug Safety. 1997;17(6):374-89.

89 Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

90 Righi E, Gallo T, Azzini AM, Mazzaferri F, Cordioli M, Merighi M et al. A Review of Vaccinations in Adult Patients with Secondary Immunodeficiency. Infect Dis Ther. 2021 Mar 9:1–25.

91 Page MJ, Higgins JPT, Sterne JAC. Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

92 Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. Revista de Saúde Pública 201; 45(1):173-184.

APÊNDICES

APÊNDICE A- PRODUTORES MUNDIAIS DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

País	Produtor	Nome comercial	Pré-qualificada pela Organização Mundial de Saúde	Comentários
Brasil	Bio-Manguinhos - Rio de Janeiro	-	Sim	Apenas a cepa 17DD. Uso nacional e exportação
China	China National / Biotech Group - Pequim	-	Não	Uso nacional
França	Sanofi Pasteur - Marcy l´Etoile	Stamaril	Sim	Uso nacional e exportação
Rússia	Chhumakov Institute - Moscow	-	Sim	Uso nacional e exportação
Senegal	Institute Pasteur - Dakar	-	Sim	Uso nacional e exportação
Estados Unidos	Sanofi Pasteur - Swiftwater	YF - Vax	Não	Uso nacional e exportação

Fonte: Staples, J. Erin, et al. "Yellow fever vaccines". Plotkin´s Vaccines. Elsevier, 2018. pág 1212

APÊNDICE B- ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PARA CADA BASE BIBLIOGRÁFICA E *SITES* DE LITERATURA CINZENTA

Base bibliográfica / Data / Resultados	Estratégia de Busca
MEDLINE / 21.01.2021 / 96	((((((

Base bibliográfica / Data / Resultados	Estratégia de Busca
	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 neurotropic[Title/Abstract]) OR neurotropic[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 / 10.01.2020 / 311	((((((((((((((((('immunocompromised host') OR ('immunocompromised patient'/exp) OR ('immunosuppressed host') OR ('immunocompromised') OR ('immune tolerance') OR ('immunosuppression') OR ('immune deficiency'/exp) OR ('immunologic deficiency syndromes') OR ('humoral immune deficiency'/exp) OR ('human immunodeficiency virus infection'/exp) OR ('human immunodeficiency virus infected patient'/exp) OR ('acquired immune deficiency syndrome'/exp) OR ('aids patient'/exp) OR ('patient history of transplantation'/exp) OR ('transplantation'/exp) OR ('graft recipient'/exp) OR ('cancer patient'/exp)) 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'))
SCOPUS / 10.01.2020 / 353	((TITLE-ABS-KEY ("Immunocompromised host" OR "Immunocompromised Patient" OR "Immunosuppressed Host" OR "immunocompromised" OR "Immune Tolerance" OR "Immunosuppression" OR "Immunologic Deficiency Syndromes" OR "Immunological Deficiency Syndromes") OR TITLE-ABS-KEY ("Antibody Deficiency Syndrome" OR "HIV Infections" OR "HIV Infection*" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "AIDS" OR "HIV Seropositivity" OR "Anti-HIV Positivity" OR "HIV Seroconversion") OR TITLE-ABS-KEY ("Transplantation" OR "Transplants" OR "Allografts" OR "Transplant recipients" OR

Base bibliográfica / Data / Resultados	Estratégia de Busca
	"cortisone" OR "neoplasm" OR "steroids" OR "cancer" OR "lupus" OR "reumatic disease" OR "Arthritis Rheumatoid"))) AND (TITLE-ABS-KEY ("Yellow Fever Vaccine" OR "vaccine yellow fever" 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 "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 TITLE-ABS-KEY ("adverse events following immunization" OR "vaccine surveillance" OR "postmarketing" OR "Product Surveillance Postmarketing" OR "postmarketing adverse event" OR "harm") OR TITLE-ABS-KEY ("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 TITLE-ABS-KEY ("yellow fever vaccine/adverse effects" OR "meningoencephalitis" OR "vaccine associated neurologic disease" OR "neurotropic" OR "nervous system diseases" OR "vaccine associated viscerotropic disease") OR TITLE-ABS-KEY ("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")))
LILACS / 03.01.2021 / 5	(tw:((mh:(Immunocompromised Host)) OR (tw:(immunocompromised patient)) OR (tw:(immunosupressed host)) OR (tw:(immunocompromised)) OR (mh:(immune tolerance)) OR (mh:(immunosuppression)) OR (tw:(immunologic deficience syndromes)) OR (tw:(humoral immune deficiency)) OR (mh:(HIV)) OR (mh:(AIDS Serodiagnosis)) OR (mh:(HIV Antibodies)) OR (mh:(Acquired Immunodeficiency Syndrome)) OR (mh:(Transplant Recipients)) OR (mh:(Transplantation)) OR (tw:(graft recipient)) OR (mh:(Neoplasms)) OR (tw:(cancer)) OR (tw:(cortisone)))) 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"))))
DARE / 03.01.2021 / 1	"Immunocompromised" AND "yellow fever vaccine" AND "adverse events"
TOXILINE / 03.01.2021 / 3	"Immunocompromised" AND "yellow fever vaccine" AND "adverse events"
WEB OF SCIENCE / 03.01.2021 / 76	((TÓPICO:((((((((((((((((((((((("Immunocompromised host" OR "Immunocompromised Patient") OR "Immunosuppressed Host") OR "immunocompromised") OR "Immune Tolerance") OR "Immunosuppression") OR "Immunologic Deficiency Syndromes") OR "Immunological Deficiency Syndromes") OR "Antibody Deficiency Syndrome") OR "HIV Infections") OR HIV Infection*) OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome") OR "AIDS") OR "HIV Seropositivity") OR "Anti-HIV Positivity") OR "HIV Seroconversion") OR "Transplantation") OR "Transplants") OR "Allografts") OR

Base bibliográfica / Data / Resultados	Estratégia de Busca
	"Transplant recipients") OR "cortisone") OR "neoplasm") OR "steroids") OR "cancer") OR "lupus") OR "reumatic disease") OR "Arthritis Rheumatoid")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 "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 / 03.01.2021 / 4	"yellow fever vaccine"
GREY LITERATURE REPORT 03.01.2021 / 1	"yellow fever vaccine"

APÊNDICE C- DOCUMENTO INSTRUTIVO PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DO EPIDATA – FASE 1

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Data_coleta	Data de Coleta	Preenchimento automático	Preenchimento automático (dd/mm/yy).
Id	Identificação do estudo	###	O estudo deve ser identificado com números ordinais de acordo com seu número/ posição que ocupa na respectiva planilha do Excel.
Revisor	Revisor	1. Ariane 2. Letícia 3. Terceiro revisor	Deve ser preenchida com os números determinados para cada revisor que estiver realizando a seleção, da seguinte forma: 1. Ariane, 2. Leticia e 3. Terceiro revisor.
Autor	Primeiro autor do artigo	Texto	Deve ser preenchida com o sobrenome do primeiro autor, seguido das letras iniciais dos demais nomes escritos em maiúsculo: Araujo LW. Se a publicação não possuir nome do autor escrever “missing”.
Ano	Ano da publicação	####	Deve ser preenchida com o ano de publicação do estudo; Se a publicação não apresentar ano de publicação preencher com 9999.
Avaliacao_leituracompleta	O estudo deve ser considerado para leitura completa do texto?	0. Não 1. Sim 2. Dúvida	Deve ser preenchida com: 0. Não, caso o estudo não deva ser incluído para leitura de texto completo, 1. Sim, caso o estudo deva ser incluído para leitura de texto completo e 2. Dúvida, caso restem dúvidas se o estudo deve ser incluído para leitura de texto completo. De acordo com o estabelecido no protocolo da Revisão Sistemática estudos que estejam nessa classificação serão incluídos para leitura de texto completo.

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Razao_exclusao	Razão de exclusão	1Resumo não disponível 2 Idioma 3 População 4 Intervenção 5 Desfecho 6 Desenho 7 Outros	Deve ser preenchida com: 1. Resumo não disponível, caso o estudo não apresente resumo para leitura, 2. Idioma, caso o estudo esteja escrito em um idioma diferentes dos elegíveis para a revisão (inglês, português, espanhol ou francês), 3. População, caso o título e resumo do estudo não incluam indivíduos vacinados contra febre amarela (sem imunodepressão ou com algum tipo de imunodepressão), 4. Intervenção, caso o título ou resumo do estudo não incluam a vacina contra a febre amarela em qualquer uma das cepas/ subcepas (17D, 17 DD e 17D-204) ou nome comercial, 5. Desfechos, caso o título ou resumo do estudo não citem se foram examinadas as ocorrências de eventos adversos pós-vacinais, 6. Desenho, caso o título ou resumo do estudo não incluam ao menos um dos seguintes desenhos de estudos: ensaios clínicos randomizados, *quasi*-randomizados, estudos não randomizados, estudos de coorte, caso controle, série de casos, relato de casos ou estudos transversais ou 7. Outros, caso o título ou resumo do estudo incluam ao menos um dos seguintes tipos de publicação: cartas, editoriais, capítulos de livros ou notícias. Além disso, deve ser preenchido caso seja localizada alguma variável diferente das numeradas acima e que não tenha sido abordada.

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Observações	Observações	Texto	Deve ser preenchida com dados adicionais que o revisor considerar relevantes para as reuniões de consenso, com letras, sem limites de caracteres ou com a justificativa para o preenchimento do item 7 da variável razao_exclusao.

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE D- DOCUMENTO INSTRUTIVO PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DO EPIDATA – FASE 2

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Data_coleta	Data da Coleta	Preenchimento automático	Preenchimento automático (dd/mm/yy).
Id_estudo	Identificação do estudo	###	O estudo deve ser identificado com números ordinais de acordo com seu número/ posição que ocupa na respectiva planilha do Excel.
Revisor	Revisor	1. Ariane 2. Letícia 3. Terceiro revisor	Deve ser preenchida com os números determinados para cada revisor que estiver realizando a seleção, da seguinte forma: 1 Ariane, 2 Leticia e 3 Terceiro revisor.
Autor	Autor	Texto	Deve ser preenchida com o sobrenome do primeiro autor, da seguinte forma: WIGG. Se a publicação não possuir nome do autor escrever “missing”.
Ano_publicacao	Ano da publicação	####	Deve ser preenchida com o ano de publicação do estudo (com 4 algarismos arábicos).
Idioma	Idioma	1. Não 2. Sim	Deve ser preenchida com: 1. Não, caso o estudo não esteja escrito em um dos idiomas definidos no protocolo: português, inglês, espanhol e francês ou 2.Sim, caso o estudo esteja escrito em um dos idiomas definidos no protocolo: português, inglês, espanhol e francês.
Populacao	Populacão	1. Não 2. Sim	Deve ser preenchida com: 1. Não, caso o estudo não inclua uma das populações alvo da revisão sistemática: indivíduos com imunodepressão secundária, portadores de HIV, submetidos a transplantes de órgãos, com câncer, doenças reumatológicas em uso de medicamentos imunodepressores ou indivíduos em terapia imunodepressora por outras doenças, como, doenças respiratórias e doenças inflamatórias intestinais, por exemplo, 2. Sim, caso o estudo inclua uma das populações alvo da revisão sistemática: indivíduos com imunodepressão secundária, portadores de HIV, submetidos a transplantes de órgãos, com câncer e doenças reumatológicas em uso de medicamentos imunodepressores ou indivíduos em terapia imunodepressora por outras doenças, como, doenças respiratórias e doenças inflamatórias intestinais, por exemplo.
Intervencao	Intervencão	1. Não 2. Sim	Deve ser preenchida com: 1. Não, caso o estudo não inclua a intervenção definida no protocolo: vacina contra febre amarela cepa 17D e subcepas 17DD e 17D-204 ou suas apresentações comerciais ou 2. Sim, caso o estudo inclua a intervenção

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
			definida no protocolo: vacina contra febre amarela cepa 17D e subcepas 17DD e 17D-204 ou suas apresentações comerciais.
Desfechos	Desfechos	1. Não 2. Sim	Deve ser preenchida com: 1. Não, caso o estudo não tenha examinado a ocorrência eventos adversos pós-vacinais ou 2. Sim, caso o estudo tenha examinado a ocorrência de eventos adversos pós-vacinais.
Desenho_estudo	Desenho de estudo	1. Não 2. Sim	Deve ser preenchida com: 1. Não, caso o desenho do estudo não esteja incluído no protocolo: ensaios clínicos randomizados e *quasi*-randomizados, estudos não randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudo de série de casos, relato de caso e estudos transversais ou 2. Sim, caso o desenho do estudo esteja incluído no protocolo: ensaios clínicos randomizados e *quasi*-randomizados, estudos não randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudo de série de casos, relato de caso e estudos transversais.
Dados_calculo	Dados para cálculo	1. Não 2. Sim	Deve ser preenchida com: 1. Não, caso o estudo não apresente tais dados ou 2. Sim, caso o estudo apresente tais dados.
Avaliacao	Avaliação	1. Não 2. Sim 3. Dúvida	Deve ser preenchida com: 1. Não, caso o estudo não deva ser incluído na revisão sistemática, pois qualquer uma das variáveis anteriores tiveram como resposta o número 1 (não), 2. Sim, caso o estudo deva ser incluído na revisão sistemática, pois todas as variáveis anteriores tiveram o como resposta o número 2 (sim) ou 3. Dúvida, caso restem dúvidas se o estudo deve ser incluído na revisão sistemática. Caso a discordância não seja resolvida por consenso será utilizado o terceiro revisor para desempate.
Razao_exclusao	Razão da exclusão	1. Idioma 2. População 3. Intervenção 4. Desfechos 5. Desenho 6. Dados para cálculo 7. Outros	Deve ser preenchida com: 1. Idioma, caso o estudo esteja escrito em um idioma diferentes dos elegíveis para a revisão (inglês, português, espanhol ou francês), 2. População, caso o estudo não inclua ao menos uma das seguintes populações: indivíduos com imunodepressão secundária, portadores do HIV, submetidos a transplantes de órgãos, com câncer, com doenças reumatológicas em uso de medicamentos imunodepressores ou indivíduos em terapia imunodepressora por outras doenças, como, doenças respiratórias e doenças inflamatórias intestinais, por exemplo, 3. Intervenção, caso o estudo não inclua a vacina contra

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
			a febre amarela em qualquer uma das cepas/ subcepas (17D, 17 DD e 17D-204) ou nome comercial, 4. Desfechos, caso o estudo não tenha examinado eventos adversos pós-vacinais, 5. Desenho, caso o estudo não inclua ao menos um dos seguintes desenhos de estudos: ensaios clínicos randomizados e *quasi*-randomizados, estudos não randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudo de série de casos, relato de caso e estudos transversais, 6. Dados para cálculo, caso o estudo não apresente dados ou dados que permitam o cálculo de medidas de efeito ou associação ou 7. Outros, caso o estudo inclua ao menos um dos seguintes tipos de publicação: cartas, editoriais, capítulos de livros ou notícias. Além disso, deve ser preenchido caso seja localizada alguma variável diferente das numeradas acima e que não tenha sido abordada.
Observacao	Observação	Texto	Deve ser preenchida com dados adicionais que o revisor considerar relevantes pra as reuniões de consenso, com letras, sem limites de caracteres ou com a justificativa para o preenchimento do item 13 (variável razão da exclusão).

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE E- DOCUMENTO INSTRUTIVO PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DO EPIDATA – EXTRAÇÃO DE DADOS

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Dados gerais			
Data_coleta	Data da coleta	Preenchimento automático	Preenchimento automático pelo Epidata
Id_estudo	Identificação do estudo	###	O estudo deve ser identificado com os algarismos arábicos, de acordo com seu número/ posição que ocupa, na planilha do Excel, gerada a partir do Endnote® versão X
Revisor	Revisor	1.Ariane 2.Letícia 3.Terceiro revisor	Deve ser preenchida com os números determinados para cada revisor que estiver realizando a extração, da seguinte forma: 1. Ariane, 2. Leticia e 3. Terceiro revisor
Informações gerais sobre os estudos			
Autor	Autor	Texto	Deve ser preenchida com o último sobrenome do primeiro autor. Preencher com S.A. (sem autoria) caso não seja localizado
Ano	Ano de publicação	####	Deve ser preenchida com o ano de publicação do estudo
Financiamento	Financiamento do estudo	1.Sim 2.Não 99. Sem informação	Deve ser preenchida com 1. Sim, caso o estudo tenha sido financiado, 2. Não, caso o estudo não tenha sido financiado e 99. Sem informação caso não esteja descrito
Conflito_interesse	Conflito de interesse	1.Sim 2.Não 99. Sem informação	Deve ser preenchida com 1. Sim, caso o tenha sido descrito que há conflito de interesse, 2. Não, caso descrito que não há conflito de interesse e 99. Sem informação caso não esteja descrito
Características dos estudos			

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Local_realizacao	Local de realização do estudo	Texto	Deve ser preenchida com o nome do país ou região (em português) de realização do estudo. Caso tenha sido realizado em mais de um país preencher em ordem alfabética, separados por vírgula. Caso não esteja descrito preencher com NA
Desenho_estudo	Desenho de estudo	1. Relato de caso 2. Série de casos 3. Coorte prospectiva 4. Coorte retrospectiva 5. Ensaio Clínico Randomizado 6. Transversal 7. Ecológico 8. Ensaio Clínico não randomizado	Deve ser preenchida de acordo com a numeração própria para cada desenho de estudo
Tempo_seguimento_media	Tempo médio de seguimento	##.##	Deve ser preenchida com o tempo médio de seguimento da amostra, em meses. Preencher com 99. Sem informação, caso não exista a informação
Tempo_seguimento_mediana	Mediana de tempo de seguimento	##.##	Deve ser preenchida com a mediana do tempo de seguimento da amostra, em meses. Preencher com 99. Sem informação, caso não exista a informação
Tempo_seguimento_minimo	Menor tempo de seguimento	##.##	Deve ser preenchida com o menor tempo de seguimento da amostra, em meses. Preencher com 99. Sem informação, caso não exista a informação
Tempo_seguimento_maximo	Maior tempo de seguimento	##.##	Deve ser preenchida com o maior tempo de seguimento da amostra, em meses. Preencher com 99. Sem informação, caso não exista a informação

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Periodo_conducao_inicial	Período de condução - ano inicial	####	Deve ser preenchida com o ano de início do estudo, com quatro algarismos arábicos. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo. Caso seja um relato de caso, preencher com o ano nessa variável
Periodo_conducao_final	Período de condução - ano final	####	Deve ser preenchida com o ano de término do estudo, com quatro algarismos arábicos. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Características dos participantes			
Total_amostra	Total de participantes	##########	Deve ser preenchida com o número total de participantes do estudo
Idade-_minima_intervencao	Idade mínima intervenção	##	Deve ser preenchida com a idade mínima dos participantes do estudo/ grupo intervenção, ou com a idade do participante caso seja um relato de caso. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Idade-_maxima_intervencao	Idade máxima intervenção	##	Deve ser preenchida com a idade máxima dos participantes do estudo / grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Idade-_minima_controle	Idade mínima dos participantes controle	##	Deve ser preenchida com a idade mínima dos participantes do estudo/ grupo controle, ou com a idade do participante caso seja um relato de caso. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Idade-_maxima_controle	Idade máxima controle	##	Deve ser preenchida com a idade máxima dos participantes do estudo/ grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Idade-_media_intervencao	Média da idade intervenção	##.##	Deve ser preenchida com a média da idade dos participantes do estudo / grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Idade-_mediana_intervencao	Mediana da idade intervenção	##.##	Deve ser preenchida com a mediana da idade dos participantes do estudo / grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Idade-_media_controle	Média da idade controle	##.##	Deve ser preenchida com a média da idade dos participantes do estudo / grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
			estudo
Idade_mediana_controle	Mediana da idade controle	##.##	Deve ser preenchida com a mediana da idade dos participantes do estudo / grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Sexo_feminino_intervencao	Sexo feminino intervenção	####	Deve ser preenchida com o total de participantes do sexo feminino / grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Sexo_masculino_intervencao	Sexo masculino intervenção	####	Deve ser preenchida com o total de participantes do sexo masculino / grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Sexo_ignorado_intervencao	Sem descrição do sexo intervenção	####	Deve ser preenchida com o total de participantes, sem descrição do sexo / grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso todos os participantes do estudo já tenham sido classificados como masculino ou feminino
Sexo_feminino_controle	Sexo feminino controle	####	Deve ser preenchida com o total de participantes do sexo feminino / grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Sexo_masculino_controle	Sexo masculino controle	####	Deve ser preenchida com o total de participantes do sexo masculino / grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Sexo_ignorado_controle	Sem descrição do sexo controle	####	Deve ser preenchida com o total de participantes, sem descrição do sexo / grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso todos os participantes do estudo já tenham sido classificados como masculino ou feminino
Imunodeficiencia_hiv_vacinados	Participantes HIV vacinados	####	Deve ser preenchida com o total de participantes com HIV vacinados descritos no estudo. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Imunodeficiencia_hiv_naovacinados	Participantes HIV não vacinados	####	Deve ser preenchida com o total de participantes com HIV não vacinados descritos no estudo. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Imunodeficiencia_doença_reumatologi	Participantes doenças	####	Deve ser preenchida com o total de participantes com doenças reumatológicas

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
ca	reumatológicas		em uso de imunodepressores descritos no estudo. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Imunodeficiencia_neoplasia	Participantes neoplasia	####	Deve ser preenchida com o total de participantes com neoplasia descritos no estudo. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Imunodeficiencia_transplante	Participantes transplante	####	Deve ser preenchida com o total de participantes que realizaram transplante descritos no estudo. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Imunodeficiencia_medicamento	Participantes medicamentos sem causa definida	####	Deve ser preenchida com o total de participantes que utilizam medicamentos imunodepressores sem nenhum dos diagnósticos acima: HIV, doenças reumatológicas, neoplasia ou transplante, descritos no estudo. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Características das doenças definidoras da imunodepressão HIV			
Tempo_diagnostico	Tempo de diagnóstico	####	Deve ser preenchida com o tempo, em meses, entre o diagnóstico de HIV e a vacinação
cd4_media_intervencao	Média CD4 intervenção	##.##	Deve ser preenchida com o valor médio do CD4 no momento do estudo / grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
cd4_media_controle	Média CD4 controle	##.##	Deve ser preenchida com o valor médio do CD4 no momento do estudo / grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
cd4_mediana_intervencao	Mediana CD4 intervenção	##.##	Deve ser preenchida com a mediana do valor do CD4 no momento do estudo/ grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
cd4_mediana_controle	Mediana CD4 controle	##.##	Deve ser preenchida com a mediana do valor do CD4 no momento do estudo/ grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Cd4_200_intervenc	Participantes	##	Deve ser preenchida com o número de

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
ao	com CD4 menor que 200 intervenção		participantes do grupo intervenção com CD4 menor que 200 células/mm^3/ grupo intervenção. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito
Cd4_350_intervencao	Participantes com CD4 maior que 350 intervenção	##	Deve ser preenchida com o número de participantes do grupo intervenção com CD4 maior que 350 células/mm^3 / grupo intervenção. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito
Cd4_200_controle	Participantes com CD4 menor que 200 controle	##	Deve ser preenchida com o número de participantes do grupo intervenção com CD4 menor que 200 células/mm^3/ grupo controle. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito
Cd4_350_ controle	Participantes com CD4 maior que 350 controle	##	Deve ser preenchida com o número de participantes do grupo intervenção com CD4 maior que 350 células/mm^3 / grupo controle. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito
Medicamento_hiv	Medicamentos em uso HIV	Texto	Deve ser preenchida com o nome da substância ativa do medicamento (em português) em uso no momento do estudo. Caso o paciente esteja usando mais de um medicamento preencher em ordem alfabética separados por vírgula. Preencher com NA, caso não estejam descritos os medicamentos
Dose_medicamento1_hiv	Dose/ dia medicamento 1 HIV	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do primeiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_medicamento2_hiv	Dose/ dia medicamento 2 HIV	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do segundo medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento3_hiv	Dose/ dia medicamento 3 HIV	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do terceiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_medicamento4_hiv	Dose/ dia medicamento 4 HIV	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do quarto medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Tempo_medicamento_hiv	Tempo de uso medicamento HIV	##	Deve ser preenchido com o tempo, em meses, de uso do medicamento. Caso o participante use mais de um medicamento, descrever apenas o de maior tempo de uso. Preencher com 99. Sem informação,

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
			caso não esteja descrito no estudo
Características das doenças definidoras da imunodepressão Doença reumatológica em uso de imunodepressores			
Doenca_reumatologica	Doença reumatológica	Texto	Deve ser preenchida com o nome (em português) da doença reumatológica do participante. Caso tenha mais de uma preencher em ordem alfabética separados por vírgula. Preencher com NA, caso não estejam descritos os medicamentos
Medicamento_reumatologica	Medicamentos uso doença reumatológica	Texto	Deve ser preenchida com o nome da substância ativa do medicamento (em português) em uso no momento do estudo. Caso o paciente esteja usando mais de um medicamento preencher em ordem alfabética separados por vírgula. Preencher com NA, caso não estejam descritos os medicamentos
Dose_medicamento1_reumatologica	Dose /dia medicamento 1 doença reumatológica	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do primeiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento2_ reumatologica	Dose /dia medicamento 2 doença reumatológica	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do segundo medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento3_ reumatologica	Dose /dia medicamento 3 doença reumatológica	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do terceiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento4_ reumatologica	Dose /dia medicamento 4 doença reumatológica	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do medicamento em uso no momento do estudo. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja escrito no estudo
Dose_medicamento5_reumatologica	Dose /dia medicamento 5 doença reumatológica	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do quinto medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento6_ reumatologica	Dose /dia medicamento 6 doença reumatológica	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do sexto medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Tempo_medicamento_reumatologica	Tempo de uso medicamento reumatológica	##	Deve ser preenchido com o tempo, em meses, de uso do medicamento. Caso o participante use mais de um medicamento, descrever apenas o de maior tempo de uso. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Características das doenças definidoras da imunodepressão Neoplasia			
Neoplasia	Nome neoplasia	Texto	Deve ser preenchida com o nome (em português) da neoplasia do participante. Caso tenha mais de uma, preencher em ordem alfabética, separados por vírgula. Preencher com NA, caso não esteja descrito
Medicamento_neoplasia	Medicamento em uso neoplasia	Texto	Deve ser preenchida com o nome da substância ativa do medicamento (em português) em uso no momento do estudo. Caso o paciente esteja usando mais de um medicamento preencher em ordem alfabética, separados por vírgula. Preencher com NA, caso não estejam descritos os medicamentos
Dose_ medicamento1_ neoplasia	Dose/ dia medicamento 1 neoplasia	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do primeiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento2 neoplasia	Dose/ dia medicamento 2 neoplasia	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do segundo medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_medicamento3_neoplasia	Dose/ dia medicamento 3 neoplasia	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do terceiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento4_ neoplasia	Dose/ dia medicamento 4 neoplasia	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do medicamento em uso no momento do estudo. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja escrito no estudo
Tempo_medicamento_neoplasia	Tempo de uso medicamento neoplasia	##	Deve ser preenchido com o tempo, em meses, de uso do medicamento. Caso o participante use mais de um medicamento, descrever apenas o de maior tempo de uso. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Características das doenças definidoras da imunodepressão Transplante			
Transplante	Nome do órgão/ tecido transplantado	Texto	Deve ser preenchida com o nome (em português) do órgão/tecido transplantado. Caso tenha mais de um, preencher em ordem alfabética, separados por vírgula. Preencher com NA, caso não esteja descrito
Tempo_transplante_menor	Menor tempo de transplante	##	Deve ser preenchida com o menor tempo, em meses, entre a realização do

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
			transplante e a vacinação contra febre amarela
Tempo_transplante_maior	Maior tempo de transplante	####	Deve ser preenchida com o maior tempo, em meses, entre a realização do transplante e a vacinação contra febre amarela
Media_tempo_transplante	Média do tempo do transplante até a vacinação	##.##	Deve ser preenchida com a média de tempo entre o transplante e a vacinação contra febre amarela, em meses. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Mediana_tempo_transplante	Médiana do tempo do transplante até a vacinação	##.##	Deve ser preenchida com a mediana de tempo entre o transplante e a vacinação contra febre amarela, em meses. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Medicamento_transplante	Medicamentos em uso transplante	Texto	Deve ser preenchida com o nome da substância ativa do medicamento (em português), preencher em ordem alfabética separados por vírgula, em uso no momento do estudo. Caso o paciente esteja usando mais de um medicamento preencher em ordem alfabética separados por vírgula. Preencher com NA, caso não estejam descritos os medicamentos
Dose_medicamento1_transplante	Dose/ dia medicamento 1 transplante	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do primeiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_medicamento2_transplante	Dose/ dia medicamento 2 transplante	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do segundo medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_medicamento3_transplante	Dose/ dia medicamento 3 transplante	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do terceiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_medicamento4_transplante	Dose/ dia medicamento 4 transplante	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do medicamento em uso no momento do estudo. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja escrito no estudo
Dose_medicamento5_transplante	Dose/ dia medicamento 5 transplante	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do quinto medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_medicamento6_transplante	Dose/ dia medicamento 6 transplante	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do sexto medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Dose _medicamento7_transplante	Dose/ dia medicamento 7 transplante	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do sétimo medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose _medicamento8_transplante	Dose/ dia medicamento 8 transplante	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do oitavo medicamento em uso no momento do estudo. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja escrito no estudo
Tempo_medicamento_transplante	Tempo de uso medicamento transplante	##	Deve ser preenchido com o tempo, em meses, de uso do medicamento. Caso o participante use mais de um medicamento, descrever apenas o de maior tempo de uso. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Características das doenças definidoras da imunodepressão Uso de medicamento imunodepressor que não seja pelas patologias acima mencionadas			
Doenca_usoimunodepressor	Nome da doença	Texto	Deve ser preenchida com o nome (em português), preencher em ordem alfabética separados por vírgula, da doença do participante, que defina a necessidade de uso de medicamento imunodepressor. Caso tenha mais de uma, preencher em ordem alfabética, separados por vírgula. Preencher com NA, caso não esteja descrito
Medicamento_usoimunodepressor	Medicamento em uso imunodepressão	Texto	Deve ser preenchida com o nome da substância ativa do medicamento (em português), preencher em ordem alfabética separados por vírgula, em uso no momento do estudo. Caso o paciente esteja usando mais de um medicamento preencher em ordem alfabética separados por vírgula. Preencher com NA, caso não estejam descritos os medicamentos
Dose _medicamento1_usoimunodepressor	Dose /dia do medicamento 1 uso imunodepressor	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do segundo medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose _medicamento2 usoimunodepressor	Dose /dia do medicamento 2 uso imunodepressor	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do segundo medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento3_ usoimunodepressor	Dose /dia do medicamento 3 uso imunodepressor	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do terceiro medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_ medicamento4_ usoimunodepresso	Dose /dia do medicamento 4 uso	#####	Deve ser preenchida com a dose em mg/dia do quarto medicamento listado, na variável medicamento. Preencher com 99.

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
r	imunodepressor		Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Tempo_medicamento_usoimunodepressor	Tempo de uso do medicamento uso imunodepressor	##	Deve ser preenchido com o tempo, em meses, de uso do medicamento. Caso o participante use mais de um medicamento, descrever apenas o de maior tempo de uso. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Características da intervenção			
Vacina	Linhagem da vacina	1.17D 2.17DD 3.17D-204 4. Mais de uma das linhagens acima 99.Sem informação	Deve ser preenchida com a linhagem realizada no estudo, conforme segue: 1.17D 2.17DD 3.17D-204 4. Mais de uma das linhagens acima. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Uma_dose	Participantes uma dose	####	Deve ser preenchida com o número de participantes que tomaram uma dose da vacina. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito
Duas_doses	Participantes duas doses	####	Deve ser preenchida com o número de participantes que tomaram duas doses da vacina. Preencher com 99.Sem informação, caso não esteja descrito
Dose_fracionada	Número de doses fracionadas	####	Deve ser preenchida com o número de participantes que receberam dose fracionada da vacina contra febre amarela. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Dose_naofracionada	Número de doses não fracionadas	####	Deve ser preenchida com o número de participantes que receberam dose não fracionada da vacina contra febre amarela. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Vacinacao_estrategia	Estratégia de vacinacao	1.Vacinação de rotina 2.Vacinação de campanha 3.Vacinação para viajantes 4. Vacinação inadvertida 99. Sem informação	Deve ser preenchida com a estratégia de vacinação no momento da aplicação da vacina contra febre amarela nos participantes do estudo, conforme segue: 1.Vacinação de rotina 2.Vacinação de campanha 3.Vacinação para viajantes 4. Vacinação inadvertida. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Vacina_tempo_naograve_intervencao	Início dos sintomas não graves intervençao	##	Deve ser preenchida com o tempo, em dias, entre a vacinação contra febre amarela e o início dos sintomas do evento adverso não grave descrito / grupo intervenção
Sintomas_naograves_intervencao	Descrição sintomas não graves intervenção	Texto	Deve ser preenchida com a descrição, conforme apresentado no estudo do sintoma não grave apresentado / grupo intervenção. Caso tenha mais de um,

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
			preencher em ordem alfabética, separados por vírgula
Vacina_tempo_grave_intervencao	Início dos sintomas graves intervenção	##	Deve ser preenchida com o tempo, em dias, entre a vacinação contra febre amarela e o início dos sintomas do evento adverso grave descrito / grupo intervenção
Vacina_tempo_naograve_controle	Início dos sintomas não graves controle	##	Deve ser preenchida com o tempo, em dias, entre a vacinação contra febre amarela e o início dos sintomas do evento adverso não grave descrito / grupo controle
Sintomas_naograves_ controle	Descrição sintomas não graves controle	Texto	Deve ser preenchida com a descrição, conforme apresentado no estudo do sintoma não grave apresentado / grupo controle. Caso tenha mais de um, preencher em ordem alfabética, separados por vírgula
Vacina_tempo_grave_ controle	Início dos sintomas graves controle	##	Deve ser preenchida com o tempo, em dias, entre a vacinação contra febre amarela e o início dos sintomas do evento adverso grave descrito / grupo controle
Coadministracao	Coadministração de vacina	0.Não 1.Sim 99.Sem informação	Deve ser preenchida com 0. Não, caso não tenham sido coadministradas outras vacinas, 1. Sim, caso tenham sido coadministradas outras vacinas e 99. Sem informação, caso não esteja descrito no estudo
Coadministracao_nome	Nome da vacina	Texto	Preencher caso a resposta tenha sido 1. Sim, na variável coadministracao. Caso a resposta na variável coadministração não tenha sido 1, não responder. Deve ser preenchida com o nome, em português da vacina coadministrada. Caso tenha sido mais de uma, preencher em ordem alfabética, separadas por vírgula. Preencher com NA, caso não esteja descrito
Dados sobre os desfechos			
Sem_evento_adverso_intervencao	Sem eventos adversos intervenção	####	Deve ser preenchida com o número de participantes do estudo que não apresentaram eventos adversos após a vacina contra febre amarela / grupo intervenção. Preencher com 0 caso nenhum participante esteja incluído nessa categoria
Sem_evento_adverso_controle	Sem eventos adversos controle	####	Deve ser preenchida com o número de participantes do estudo que não apresentaram eventos adversos após a vacina contra febre amarela / grupo controle. Preencher com 0 caso nenhum participante esteja incluído nessa categoria

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Evento_adverso_naograve_intervencao	Eventos adversos não graves intervenção	####	Deve ser preenchida com o número de participantes do estudo que apresentaram eventos adversos não graves. Eventos adversos não graves, conforme descrito na dissertação, são quaisquer eventos adversos relacionados à vacinação, exceto: anafilaxia, doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela, doença neurológica associada a vacina contra febre amarela e óbito. Preencher com 0 caso nenhum participante esteja incluído nessa categoria / grupo intervenção. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja relatado no estudo
Evento_adverso_naograve_controle	Eventos adversos não graves controle	####	Deve ser preenchida com o número de participantes do estudo que apresentaram eventos adversos não graves. Eventos adversos não graves, conforme descrito na dissertação, são quaisquer eventos adversos relacionados à vacinação, exceto: anafilaxia, doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela, doença neurológica associada a vacina contra febre amarela e óbito. Preencher com 0 caso nenhum participante esteja incluído nessa categoria / grupo controle. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja relatado no estudo
Evento_adverso_grave_intervencao	Eventos adversos graves intervenção	####	Deve ser preenchida com o número de participantes do estudo que apresentaram eventos adversos graves / grupo intervenção. Eventos adversos graves, conforme descrito na dissertação são: anafilaxia, doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela, doença neurológica associada a vacina contra febre amarela e óbito. Preencher com 0 caso nenhum participante esteja incluído nessa categoria. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja relatado no estudo
Evento_adverso_grave_controle	Eventos adversos graves controle	####	Deve ser preenchida com o número de participantes do estudo que apresentaram eventos adversos graves / grupo controle. Eventos adversos graves, conforme descrito na dissertação são: anafilaxia, doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela, doença neurológica associada a vacina contra febre amarela e óbito. Preencher com 0 caso nenhum participante esteja incluído nessa categoria. Preencher com 99. Sem informação, caso não esteja relatado no estudo

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Desfecho Anafilaxia			
Desfecho_anafilaxia_intervencao	Anafilaxia intervenção	####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que reportaram anafilaxia após a vacinação contra febre amarela / grupo intervenção. Preencher com número zero caso não tenha sido reportado caso de anafilaxia
Desfecho_anafilaxia_controle	Anafilaxia controle	####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que reportaram anafilaxia após a vacinação contra febre amarela / grupo controle. Preencher com número zero caso não tenha sido reportado caso de anafilaxia
Sintoma_anafilaxia	Descrição anafilaxia	Texto	Deve ser preenchida com a descrição em português dos sintomas apresentados que definiram a anafilaxia. Caso tenha mais de uma palavra, preencher em ordem alfabética, separado por vírgula. Preencher com NA, caso não estejam descritos os medicamentos
Desfecho Doença neurológica associada a vacina contra febre Amarela			
Desfecho_doenca_neurologica_intervencao	Sintomas neurológicos intervenção	####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que reportaram sintomas neurológicos após a vacinação contra febre amarela / grupo intervenção. Preencher com número zero caso não tenham sido reportados sintomas neurológicos
Desfecho_doenca_neurologica_controle	Sintomas neurológicos controle	####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que reportaram sintomas neurológicos após a vacinação contra febre amarela / grupo controle. Preencher com número zero caso não tenham sido reportados sintomas neurológicos
Sintoma_neurologico	Descrição sintomas neurologicos	Texto	Deve ser preenchida com a descrição em português dos sintomas apresentados que definiram a anafilaxia. Caso tenha mais de uma palavra, preencher em ordem alfabética, separado por vírgula. Preencher com NA, caso não esteja descrito
Desfecho Doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela			
Desfecho_doenca_viscerotropica_intervencao	Sintomas viscerotrópicos intervenção	#####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que reportaram sintomas relacionados a doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela / grupo intervenção. Preencher com número zero caso não tenham sido reportados sintomas relacionados a doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Desfecho_doenca_viscerotropica_controle	Sintomas viscerotrópicos controle	#####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que reportaram sintomas relacionados a doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela / grupo controle. Preencher com número zero caso não tenham sido reportados sintomas relacionados a doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela
Sintoma_viscerotropica	Sintomas viscerotrópicos	Texto	Deve ser preenchida com a descrição em português dos sintomas apresentados que definiram a anafilaxia. Caso tenha mais de uma palavra, preencher em ordem alfabética, separar por vírgula. Preencher com NA, caso não esteja descrito
Desfecho Óbito			
Desfecho_obito_itervencao	Participantes que foram a óbito intervenção	####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que foram a óbito após a vacinação contra febre amarela / grupo intervenção. Preencher com número zero caso não tenham sido reportados óbitos no estudo
Desfecho_obito_controle	Participantes que foram a óbito controle	####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que foram a óbito após a vacinação contra febre amarela / grupo controle. Preencher com número zero caso não tenham sido reportados óbitos no estudo
Desfecho_obito_isolado	Óbito sem eventos adversos graves anteriores	####	Deve ser preenchida com o número absoluto de participantes do estudo que foram a óbito após a vacinação contra febre amarela, sem descrição de eventos adversos graves anteriores ao óbito. Preencher com número zero caso não tenham sido reportados óbitos no estudo
Obito_anafilaxia	Anafilaxia anterior ao óbito	1.Não 2.Sim 99.Sem informação	Deve ser preenchida com 1. Não, caso o participante tenha apresentado anafilaxia anterior ao óbito, 2. Sim, caso o participante não tenha apresentado anafilaxia anterior ao óbito 99.Sem informação, caso o dado sobre óbito não tenha tido descrição de sintoma anterior, ou não tenha tido óbito no estudo
Obito_neurologicos	Sintomas neurológicos anterior ao óbito	1.Não 2.Sim 99.Sem informação	Deve ser preenchida com 1. Não, caso o participante tenha apresentado sintomas neurológicos anteriores ao óbito, 2. Sim, caso o participante não tenha apresentado sintomas neurológicos anteriores ao óbito 99.Sem informação, caso o dado sobre óbito não tenha tido descrição de quadro clínico neurológico anterior, ou não tenha tido óbito no estudo

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Obito_viscerotropicos	Sintomas viscerotrópicos anterior ao óbito	1.Não 2.Sim 99.Sem informação	Deve ser preenchida com 1. Não, caso o participante tenha apresentado sintomas relacionados a doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela anterior ao óbito, 2. Sim, caso o participante não tenha apresentado sintomas relacionados a doença viscerotrópica associada a vacina contra febre amarela anteriores ao óbito 99.Sem informação, caso o dado sobre óbito não tenha tido descrição anterior, ou não tenha tido óbito no estudo
Análise da qualidade metodológica ROBINS-I			
Confundimento_1	Há potencial para confundir o efeito de intervenção no estudo?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Confundimento_2	Os participantes foram analisados de acordo com sua intervenção inicial designada para o grupo de seguimento assinalado?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Caso a resposta seja 1, responda as variáveis Confundimento_4 a Confundimento_6. Caso a resposta seja 2, responda a variável Confundimento_3
Confundimento_3	As intervenções foram descontinuadas ou interrompidas devido a fatores que são importantes para os desfechos?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Caso a resposta seja 1, responda as variáveis Confundimento_4 a Confundimento_6. Caso a resposta seja 2, responda as variáveis Confundimento_7 e Confundimento_8

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Confundimento_4	Os autores usaram um método de análise apropriado para ajustar os fatores de confundimento ?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Caso a resposta seja 1, siga a análise a partir da variável Confundimento_6. Caso a resposta seja 2, siga a análise a partir da variável Confundimento_5
Confundimento_5	Os fatores de confundimento foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis do estudo?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Confundimento_6	Os autores evitaram ajustar as variáveis após a intervenção?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ 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 ?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Caso a resposta seja 1, não responda a variável Confundimento_8. Caso a resposta seja 2, responda a variável Confundimento_8

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
Confundimento_8	Os fatores de confundimento foram avaliados de maneira válida e confiável pelas variáveis apresentadas no estudo?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ 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 avaliação do risco de viés	Avaliar sobre o viés de confundimento, isto é, se há potenciais confundidores e se foi realizada análise adequada
Selecao_participantes_1	A seleção dos participantes, para o estudo, foi baseada nas características da população, observadas depois do início da intervenção?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Caso a resposta seja 1 vá para variável Selecao_participantes_4. Caso a resposta seja 2, siga para variável Selecao_participantes_2
Selecao_participantes_2	Foram as variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Caso a resposta seja 1, não analisar as demais variáveis sobre seleção de participantes. Caso a resposta seja 2, responda as variáveis Selecao_participantes_3 e Selecao_participantes_5
Selecao_participantes_3	As variáveis pós-intervenção influenciaram/ causaram o desfecho?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem	Preencher de acordo com a presença do viés. Caso a resposta seja 1, analisar a variável Selecao_participantes_5. Caso a resposta seja 2, não analisar as demais variáveis sobre seleção de participantes

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
		informação/ não se aplica	
Selecao_participantes_4	O início do seguimento e o início da intervenção coincide para a maioria dos participantes?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Independente da resposta não analisar a variável Selecao_participantes_5
Selecao_participantes_5	Foram utilizadas técnicas de ajuste para corrigir o viés de seleção?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ 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 avaliação do risco de viés	Avaliar sobre o viés relacionado a seleção dos participantes
Afericao_intervencao_1	Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ 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?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Afericao_intervencao_3	A classificação do estado da intervenção foi afetado por conhecimento	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente	Preencher de acordo com a presença do viés

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
	do desfecho ou riscos do desfecho?	sim 3.Sem informação/ não se aplica	
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 avaliação do risco de viés	Avaliar sobre o viés relacionado a forma de mensuração da ocorrência da intervenção (exposição) e confiança nessa informação
Se o objetivo do estudo é avaliar o efeito da atribuição à intervenção, responda às variáveis Desvio_intervencao_1 e Desvio_intervencao _2			
Desvio_intervencao_1	Houve desvios da atribuição pretendida para intervenção, além do que seria esperado na prática usual?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Caso a resposta seja 1, não analisar as demais variáveis relacionadas ao desvio de intervenção. Caso a resposta seja 2, responder a variável Desvio_intervencao _2
Desvio_intervencao _2	Foram os desvios da intervenção pretendida, desequilibrados entre grupos, afetando o desfecho?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Se o objetivo do estudo é avaliar o efeito do início e adesão à intervenção, responda às variáveis Desvio_intervencao _3 a Desvio_intervencao _6			
Desvio_intervencao _3	Foram as co-intervenções balanceadas nos grupos de intervenção?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Desvio_intervencao _4	A intervenção foi implementada com sucesso para a maioria dos participantes?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem	Preencher de acordo com a presença do viés

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
		informação/ não se aplica	
Desvio_intervencao _5	Os participantes do estudo aderiram ao regime de intervenção atribuído?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Desvio_intervencao _6	Foram utilizadas técnicas adequadas de ajustes para corrigir esses problemas?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Preencher essa variável apenas se a resposta das variáveis Desvio_intervencao _3, Desvio_intervencao _4 e Desvio_intervencao _5 tiverem sido respondidas com 1 (não/provavelmente não)
Robins_ desvio_intervencao	Desvio 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 avaliação do risco de viés	Avaliar sobre o risco de viés nos desvios entre a intenção de uso da intervenção e seu uso real, isto é, se os indivíduos de um determinado grupo efetivamente receberam as intervenções para as quais foram analisados. Avaliar potenciais co-intervenções
Perdas_1	Os desfechos foram avaliados para todos ou quase todos os participantes?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Perdas_2	Os participantes foram excluídos por dados faltantes sobre a intervenção?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Perdas_3	Os participantes foram excluídos por dados faltantes ou	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim	Preencher de acordo com a presença do viés

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
	outras variáveis necessárias para análise?	3.Sem informação/ não se aplica	
Perdas_4	A proporção de perda de participantes e as razões para dados faltantes são semelhantes entre os grupos?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Preencher essa variável apenas se: a resposta da variável Perdas_1 for 1 (Não/provavelmente não), a resposta das variáveis Perdas_2 e Perdas_3 for 2 (Sim/ provavelmente sim)
Perdas_5	Existe evidência que os desfechos encontrados são robustos mesmo com a presença de dados faltantes?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés. Preencher essa variável apenas se: a resposta da variável Perdas_1 for 1 (Não/provavelmente não), a resposta das variáveis Perdas_2 e Perdas_3 for 2 (Sim/ provavelmente sim)
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 avaliação do risco de viés	Avaliar sobre o viés relacionado as perdas e características dos indivíduos com dados faltantes, em comparação aos com seguimento completo
Afericao_desfechos_1	Foi o desfecho influenciado pelo conhecimento da intervenção usada?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ 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?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Afericao_desfechos_3	Os métodos de avaliação dos desfechos foram comparáveis entre os	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim	Preencher de acordo com a presença do viés

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
	grupos de intervenção?	3.Sem informação/ não se aplica	
Afericao_desfechos_4	Houve algum erro sistemático na aferição do desfecho relacionado a intervenção recebida?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ 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 avaliação do risco de viés	Avaliar sobre o viés na forma de mensuração da ocorrência dos desfechos e na confiança nessa informação
Relato_1	A estimativa de efeito relatada foi baseada nos resultados de múltiplas medidas de desfecho dentro do domínio do desfecho?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Relato_2	A estimativa de efeito relatada foi baseada nos resultados de múltiplas análises da relação de intervenção - desfecho?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Relato_3	A estimativa de efeito relatada foi baseada nos resultados de diferentes subgrupos?	1.Não/ provavelmente não 2.Sim/ provavelmente sim 3.Sem informação/ não se aplica	Preencher de acordo com a presença do viés
Robins_relato	Relato seletivo dos desfechos	1.Baixo risco de viés	Avaliar sobre viés relacionado ao relato dos desfechos

Variável	Descrição	Opções possíveis	Orientações para preenchimento
		2.Moderado risco de viés 3.Grave risco de viés 4. Crítico risco de viés 5. Sem informação para avaliação do risco de viés	
observacao	Observação	memo	Preencher em caso de observações adicionais durante o processo de extração

Fonte: Elaboração própria

ANEXOS

ANEXO A- DOMÍNIOS AVALIADOS PELA FERRAMENTA ROBINS-I

Domínio	Descrição
Pré-intervenção	
Viés por confundimento	Viés oriundo da presença de desequilíbrio em características prognósticas do desfecho também são preditoras da intervenção recebida no início do seguimento. Também avalia o viés por confundimento tempo-dependente (quando sujeitos trocam entre intervenções comparadas ou quando fatores que ocorrem após o início do seguimento afetam a intervenção recebida)
Viés na seleção dos participantes	Viés que pode surgir quando a seleção dos participantes ocorre em função de uma característica que é associada a um efeito da intervenção ou de uma causa da intervenção e ao desfecho ou uma causa do desfecho. Nesses casos, há a criação de uma associação entre intervenção e desfecho mesmo quando o efeito das intervenções é idêntico.
No momento da intervenção	
Viés na aferição da intervenção	Viés introduzido pelo erro na classificação das intervenções diferencial ou não-diferencial. O erro não-diferencial não está relacionado ao desfecho e irá geralmente enviesar o efeito para nulo. O erro diferencial ocorre quando a classificação está relacionada com o desfecho ou ao risco de desfecho e provavelmente irá enviesar o resultado.
Pós-intervenção	
Viés por desvios na intenção de uso da intervenção	Viés que surge por diferenças sistemáticas no cuidado provido (incluindo co-intervenções) entre os grupos de intervenção e comparador, que representam um desvio da intervenção pretendida. A avaliação desse domínio tem relação com o tipo de efeito sendo avaliado (alocação ou iniciar e aderir ao tratamento).
Viés de perdas	Viés oriundo da diferença na extensão e motivos de dados faltantes entre os grupos, incluindo perda de dados de seguimento, falta de informação sobre o status de intervenção ou outras variáveis, como confundidores.
Viés de aferição de desfechos	Viés que ocorre por erro diferencial ou não-diferencial na classificação dos desfechos ou erros na mensuração. O erro na classificação é não-diferencial quando não está associado à intervenção recebida. O erro diferencial pode ocorrer quando avaliadores tem conhecimento da intervenção recebida, se diferentes métodos (ou intensidade de observação) são usados entre os grupos ou se os erros de medida estão associados com a intervenção ou com um efeito desta.

Domínio	Descrição
Viés do relato seletivo dos desfechos	Relato seletivo de resultados, de uma forma que depende dos resultados observados e impede que a estimativa seja utilizada em meta-análises ou outras sínteses.

Fonte: Sterne JAC, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC, Higgins JPT. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

ANEXO B- NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS 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.	-Ensaios clínicos bem delineados, 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.	-Ensaios clínicos 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.	-Ensaios clínicos 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.	- Ensaios clínicos com limitações graves. -Estudos observacionais comparativos presenças de limitações. -Estudos observacionais não comparados. -Opinião de especialistas.

Fonte: Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014.