



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PAULO ROBERTO GOMES TAKEY

**IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA CONTRA A
FEBRE AMARELA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Rio de Janeiro

2020

PAULO ROBERTO GOMES TAKEY

**IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA CONTRA A
FEBRE AMARELA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas para a obtenção do grau de doutor em Ciências

Orientadoras: Dra. Patrícia Brasil; e
Dra. Lusiele Guaraldo

Rio de Janeiro

2020

Takey, Paulo Roberto Gomes.

Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela: revisão sistemática e metanálise / Paulo Roberto Gomes Takey. - Rio de Janeiro, 2020. xvi, 112 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2020.

Orientadora: Patrícia Brasil.

Co-orientadora: Lusiele Guaraldo.

Bibliografia: f. 66-77

1. Imunogenicidade. 2. Segurança. 3. Vacina Febre Amarela. I. Título.

PAULO ROBERTO GOMES TAKEY

**IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA CONTRA A
FEBRE AMARELA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa
Clínica em Doenças Infecciosas para a
obtenção do grau de doutor em Ciências

Orientadoras: Dra. Patrícia Brasil; e
Dra. Lusiele Guaraldo

Aprovada em 17/12/2020

BANCA EXAMINADORA

Dr. Akira Homma (Presidente)

Doutor em Ciências Biológicas
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Fundação Oswaldo Cruz

Profa. Dra. Fabíola Giordani

Doutora em Saúde Pública
Universidade Federal Fluminense

Profa. Dra. Guacira Corrêa de Matos

Doutora em Saúde Pública
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Tatiana Guimarães de Noronha

Doutora em Epidemiologia
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Thiago Silva Torres

Doutor em Pesquisa Clínica
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Renata Saraiva Pedro (Revisora e Suplente)

Doutora em Pesquisa Clínica
Instituto em Tecnologia em Imunobiológicos/Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2020

A minha família.

AGRADECIMENTOS

Pelo apoio, companheirismo, compreensão, conhecimento, disponibilidade, incentivo e orientação, reconheço:

Patrícia Brasil (orientadora; coordenadora e pesquisadora do LaPClin-DFA/INI/Fiocruz¹;

Lusiele Guaraldo (orientadora; pesquisadora do LaPClin-DFA/INI/Fiocruz);

Akira Homma (presidente da banca examinadora; consultor sênior de Bio-Manguinhos/Fiocruz²;

Renata Saraiva Pedro (revisora e membro suplente da banca examinadora; Farmacovigilância & Tecnovigilância/Asclin³/Dibio⁴/Bio-Manguinhos/Fiocruz);

Tatiana Guimarães de Noronha (membro da banca de qualificação e membro da banca examinadora; professora da UFF⁵; coordenadora substituta e pesquisadora da Asclin/Dibio/Bio-Manguinhos/Fiocruz);

Fabíola Giordani (membro da banca examinadora; professora da UFF;

Guacira Corrêa de Matos (membro da banca examinadora; professora da UFRJ⁶);

Thiago Silva Torres (membro da banca examinadora; pesquisador do LaPClin-Aids/INI/Fiocruz⁷);

¹ Laboratório de Pesquisa Clínica em Doenças Febris Agudas/Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz.

² Instituto em Tecnologia em Imunobiológicos/Fundação Oswaldo Cruz.

³ Assessoria Clínica.

⁴ Diretoria de Bio-Manguinhos.

⁵ Universidade Federal Fluminense.

⁶ Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁷ Laboratório de Pesquisa Clínica em Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids/Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz.

Mayumi Duarte Wakimoto (membro da banca de qualificação; coordenadora e pesquisadora do Serviço de Vigilância em Saúde/INI/Fiocruz);

Claudia Maria Valete Rosalino (coordenadora do Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas/Ensino/INI/Fiocruz);

Rodrigo Caldas Menezes (coordenador adjunto do Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas/Ensino/INI/Fiocruz);

Ieda Nascentes Ramos, Priscilla Tavares de Sá, e demais funcionários do Ensino/INI/Fiocruz;

Colegas e professores do Ensino/INI/Fiocruz;

Maria de Lourdes de Sousa Maia (coordenadora e pesquisadora da Asclin/Dibio/Bio-Manguinhos/Fiocruz);

Letícia Kegele Lignani, Patrícia Mouta Nunes de Oliveira e Paula Molinari Cardoso de Mello Farias (Farmacovigilância & Tecnovigilância/Asclin/Dibio/Bio-Manguinhos/Fiocruz);

Janaina Reis Xavier e Thalita da Matta de Castro (Estatística & Gerenciamento de Dados/Asclin/Dibio/Bio-Manguinhos/Fiocruz); e

Reinaldo de Menezes Martins (consultor sênior e pesquisador de Bio-Manguinhos/Fiocruz) *in memoriam*.

“Fé eterna na sciencia.”

Oswaldo Cruz

RESUMO

A febre amarela é uma doença febril aguda provocada pelo *Vírus da febre amarela*, que é transmitido principalmente pela picada de mosquitos em áreas tropicais e subtropicais da África e da América do Sul. A mudança na epidemiologia, os riscos de surtos urbanos e da propagação internacional, e consequentes epidemias intermitentes com taxas de morbimortalidade significativas, representam uma ameaça emergente à Saúde Global. Considerando-se que a eliminação dos vetores é impraticável e que não há tratamento para a doença, a vacinação permanece sendo a abordagem mais competente para combater a febre amarela. Entretanto, eventualmente nos deparamos com quedas nos indicadores de coberturas provocadas pela falta de acesso perante as epidemias, e pela hesitação vacinal perante a preocupação sobre a segurança das vacinas. Uma estratégia de enfrentamento para o aumento de demanda foi lançada em 2016 pela OMS: o fracionamento da dose padrão. Diante disto, realizou-se uma revisão sistemática, seguida de metanálises, de evidências sobre o perfil de imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela, em dose padrão ou fracionada, elaboradas de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A avaliação da qualidade metodológica dos estudos divulgados nos artigos selecionados foi realizada, conforme seu desenho, a partir dos instrumentos *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS) e *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). Foram recuperados 1.724 artigos científicos, dos quais foram selecionados 32: 23 estudos observacionais e outros 9 experimentais. A estimativa combinada para a imunogenicidade da dose padrão foi de 97% (IC 95% = 95; 98%), enquanto para a segurança relacionada a eventos adversos totais, 49% (IC 95% = 40; 59%), e graves, 0% (IC 95% = 0; 1%). Os cálculos das estimativas combinadas da imunogenicidade e da segurança da vacina contra a febre amarela em dose fracionada não puderam ser realizados, pois entre os dois artigos selecionados relacionados a ensaios clínicos, apenas um atenderia aos critérios de inclusão estabelecidos. Os resultados da revisão sistemática e das metanálises sugerem o uso da vacina contra a febre amarela, tanto em dose padrão quanto em dose fracionada, enquanto estratégias eficazes e seguras de prevenção da doença.

Palavras chaves: Imunogenicidade. Segurança. Vacina Febre Amarela.

ABSTRACT

Yellow fever is an acute febrile illness caused by the *Yellow Fever Virus*, which is mainly transmitted by mosquito bites in tropical and subtropical areas of Africa and South America. The change in epidemiology, the risks of urban outbreaks and the international spread, and consequent intermittent epidemics with significant morbidity and mortality rates, represent an emerging threat to Global Health. Considering that the elimination of vectors is impracticable and that there is no treatment for the disease, vaccination remains the most competent tactic to fight yellow fever. However, eventually we are faced with falls in coverage indicators caused by lack of access in the face of epidemics and vaccine hesitation in the face of vaccine safety concerns. In view of this, a systematic review was carried out, followed by meta-analyzes, evidence on the immunogenicity and safety profile of the yellow fever vaccine, in standard or fractional doses, prepared in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes (PRISMA). The evaluation of the methodological quality of the studies published in the selected articles was carried out, according to their nature, using the instruments: Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) and Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2.0). According to the bibliographic search strategy, 1,724 scientific articles were retrieved, of which 32 were selected: 23 observational studies and 9 experimental studies. The combined estimate for the immunogenicity of the standard dose was 97% (95% CI = 95; 98%), while for safety related to total adverse events, 49% (95% CI = 40; 59%), and serious, 0% (95% CI = 0; 1%). The calculations of the combined estimates of immunogenicity and safety of the yellow fever vaccine in fractional doses could not be performed, since among the two selected articles related to clinical trials, only one would meet the established inclusion criteria. The results of the systematic review and meta-analyzes suggest the use of the yellow fever vaccine, both in standard and fractional doses, as effective and safe strategies for preventing the disease.

Keywords: Immunogenicity. Safety. Yellow Fever Vaccine.

Lista de Ilustrações

Figura 2.1 – Distribuição dos casos de febre amarela por ano, no Brasil, de 1980 a 2018.....	22
Figura 2.2 – Número de casos de febre amarela no mundo, de 1980 a 2018	22
Figura 2.3 – Áreas com risco de transmissão do <i>Vírus da febre amarela</i> na África..	23
Figura 2.4 – Áreas com risco de transmissão do <i>Vírus da febre amarela</i> na América do Sul.....	24
Figura 2.5 – <i>Vírus da febre amarela</i>	25
Figura 2.6 – Mosquitos vetores do <i>Vírus da febre amarela</i>	26
Figura 2.7 – Ciclos de transmissão do <i>Vírus da febre amarela</i>	27
Figura 2.8 – Fases da febre amarela	29
Figura 2.9 – Vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos/Fiocruz	33
Figura 6.1 – Fluxograma do processo de seleção de estudos para a revisão sistemática e para as metanálises.....	44
Figura 6.2 – Avaliação de qualidade dos artigos segundo o <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)</i>	54
Figura 6.3 – Avaliação de Qualidade dos Artigos segundo o <i>Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)</i>	55
Figura 6.4 – Forest plot da imunogenicidade da vacina contra a febre amarela em dose padrão.....	56
Figura 6.5 – Forest plot da segurança da vacina contra a febre amarela em dose padrão (EAPV total).....	57
Figura 6.6 – Forest plot da segurança da vacina contra a febre amarela em dose padrão (EAPV grave).....	57

Lista de quadros

Quadro 5.1 – Bases de dados e respectivas equações de busca.....	38
Quadro 5.2 – Bases de dados e respectivas equações de busca.....	39

Lista de tabelas

Tabela 6.1 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática.....	46
Tabela 6.2 – Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela apresentadas nos artigos incluídos na revisão sistemática	50

Lista de siglas

A.C.	Antes de Cristo
Acip	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
Conep	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
EAG	Evento adverso grave
EANG	Evento adverso não grave
EAPV	Evento adverso pós-vacinação
EUA	Estados Unidos da América
EYE	<i>Eliminate yellow fever epidemics</i>
FA	Febre amarela
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FNV	Vacina neurotrópica francesa
Gavi	<i>Vaccine Alliance</i>
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LDH	Lactato desidrogenase

Minors	<i>Methodological Index for Non-Randomized Studies</i>
Moose	<i>Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
Opas	Organização Pan-Americana da Saúde
PNH	Primatas não humanos
Prisma	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
Prospero	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RoB 2.0	<i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>
Sage	<i>Strategic Advisory Group of Experts on Immunization</i>
sp.	Espécie
spp.	Espécies
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
Unicef	<i>United Nations Children's Fund</i>
VFA	Vacina contra a febre amarela
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA	19
2.2 VÍRUS	25
2.3 VETORES E CICLOS DE TRANSMISSÃO	25
2.4 DOENÇA.....	28
2.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	31
2.6 VACINA.....	32
3 JUSTIFICATIVA	35
4 OBJETIVOS	36
4.1 OBJETIVO GERAL	36
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5 METODOLOGIA	37
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE	37
5.1.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	37
5.1.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	40
5.1.3 ANÁLISE	40
5.1.4 DEFINIÇÕES	41
5.3 ASPECTOS ÉTICOS	42
6 RESULTADOS	43
6.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE	43
6.2 ARTIGO DE REVISÃO	58
7 DISCUSSÃO	59
8 CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
APÊNDICE A – Formulário de Extração de Dados	78
ANEXO A – Artigo 1	80
ANEXO B – Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)....	101

ANEXO C – Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).....	103
--	------------

1 INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença febril aguda provocada pelo *Vírus da febre amarela* (MS, 2020), que é transmitido principalmente pela picada de mosquitos em áreas tropicais e subtropicais da África e da América do Sul (CDC, 2019). A mudança na epidemiologia, os riscos de surtos urbanos e da propagação internacional da FA, e consequentes epidemias intermitentes com taxas de morbimortalidade significativas, representam uma ameaça emergente à Saúde Global (WHO, 2018).

A maioria das pessoas infectadas por este arbovírus não apresenta sintomas ou os apresenta de forma leve e se recupera completamente. Os sintomas iniciais incluem: anorexia, calafrio, cefaleia, fadiga, febre, fotofobia, fraqueza, indisposição, mialgia, náusea, tontura e vômito; enquanto os mais graves incluem: choque hipovolêmico, disfunção de múltiplos sistemas, incluindo o cardiovascular, hepático e renal, além de hemorragia e icterícia, levando a até 60% de letalidade (MSD, 2018).

O vírus, originário da África, foi trazido para o hemisfério ocidental na era do comércio marítimo de escravos, durante os séculos XVI e XVII, e provocou a primeira epidemia, relatada em 1648, na Península de Iucatã, no México (CARTER, 1931). Nos séculos seguintes, os surtos ocorreram amplamente na América tropical e nas cidades costeiras da América do Norte, tornando-se uma das grandes mazelas do Novo Mundo (STRODE et al., 1951).

Historicamente, a FA sempre esteve profundamente relacionada ao desenvolvimento da América Latina, impactando também em sua economia, desde a sua descoberta pelos europeus até a implementação de estratégias eficazes de controle em meados do século XX, originando fortes repercussões sociais e políticas devido às muitas epidemias urbanas que provocaram muitas mortes (OLDSTONE, 2010; PATTERSON, 1992).

Ainda hoje, a zona endêmica da doença no continente americano está localizada na Amazônia, região que se destaca por oferecer condições ambientais, econômicas e sociais favoráveis para a manutenção do ciclo silvestre e sua expansão progressiva, envolvendo como hospedeiros primatas não humanos (PNH) e como

vetores mosquitos *Haemogogus spp.* e *Sabathes spp.* (MONATH; VASCONCELOS, 2015).

Após cerca de 70 anos de erradicação do ciclo urbano, desde 2016, a FA vem causando surtos em áreas periurbanas de metrópoles da América Latina, como as regiões metropolitanas de 10 a 20 milhões de habitantes dos estados do Rio de Janeiro e São Paulo. A infecção de mosquitos urbanos competentes como o *Aedes sp.*, reiniciando o ciclo urbano de transmissão é, portanto, um cenário preocupante que pode permitir a distribuição geográfica sem precedentes do vírus (COUTO-LIMA et al., 2017).

Nunca houve tratamento específico para a FA, nem meios efetivos de eliminar os mosquitos vetores. Logo, a vacinação, introduzida em 1937, sempre foi a tática mais eficiente para prevenir a doença em pessoas que vivem ou se deslocam para áreas endêmicas (BARROS et al., 2019). Entretanto, nos deparamos ocasionalmente com falhas nas coberturas vacinais provocadas por questões relacionadas ao acesso e à hesitação vacinal perante às epidemias (POSSAS et al., 2018; SATO, 2018).

Em vista disso, o plano *Eliminate Yellow Fever Epidemics* (EYE), desenvolvido a partir da coalizão entre a *Vaccine Alliance* (GAVI), *United Nations Children's Fund* (UNICEF) e *World Health Organization* (WHO), dispôs de estratégias para ampliar o acesso à vacina em cenários epidêmicos de emergência, como a recomendação da dose fracionada e o fortalecimento da vigilância de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) (WHO, 2018).

Reconhecendo essas questões, inicialmente, esta tese aborda a causa, transmissão, sinais e sintomas, diagnóstico e prevenção da FA. Logo após, traz um histórico das epidemias e estratégias contra a doença. Por fim, apresenta uma revisão sistemática com metanálise sobre a imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela (VFA), além do artigo científico intitulado "O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010 – Importância, ferramentas e desafios" (OLIVEIRA et al., 2020).

Almeja-se com o presente trabalho sistematizar as evidências sobre a relação benefício-risco da VFA, utilizada em dose padrão há décadas, bem como da dose fracionada, utilizada recentemente. Desta forma, contribuir com o conhecimento, estimulando a redução da preocupação com EAPVs, a elevação do acesso à imunização, e consequente promoção de índices efetivos de cobertura vacinal para evitar epidemias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Segundo Duane Gubler, diretor fundador do Programa de Pesquisa de Assinaturas em Doenças Infecciosas Emergentes, da *Duke University-National University of Singapore Medical School*, em Cingapura:

O *Vírus da febre amarela* se originou por volta de 1.000 A.C. e circulou entre primatas não humanos e mosquitos nas florestas tropicais da África por milhares de anos. Os mosquitos portadores do vírus foram se adaptando à vida das aldeias e depois às cidades, acostumando-se a se alimentar de seres humanos, e seguiram para cidades maiores e cidades costeiras. Nos anos 1600, à medida que a indústria naval e o comércio global se expandiam, os mosquitos se disseminaram pelas embarcações até cidades portuárias do mundo tropical. A primeira epidemia registrada ocorreu na península de Iucatã, no México, em 1648, provavelmente parte de uma maior envolvendo várias ilhas do Caribe. Entre 1668 e 1699, foram relatados surtos em Nova Iorque, Boston e Charleston. As áreas do norte dos Estados Unidos da América (EUA) tiveram surtos de verão, que desapareciam no inverno porque o mosquito tropical não sobrevivia. Em 1730, foram registradas 2.200 mortes em Cádiz, na Espanha, seguidas de surtos nos portos marítimos da França e da Inglaterra. Ao longo do século XIX, (...) milhares de pessoas morriam todos os anos em Nova Orleans, importante porto para o tráfico de escravos e uma cidade com um clima hospitaleiro para o mosquito *Aedes aegypti*. Entre 1839 e 1860, cerca de 26.000 pessoas em Nova Orleans contraíram o *Vírus da febre amarela*. No final do século 19, durante a breve guerra hispano-americana, menos de 1.000 soldados morreram em batalha, mas mais de 5.000 morreram de doenças em Cuba, sendo a maioria dessas mortes por febre amarela (FA). Em 1900, foi formada a *Yellow Fever Commission*, constituída pelos militares dos EUA, em resposta às mortes em tempos de guerra, com a missão de estudar a causa e a disseminação da FA. Liderada pelo major Walter Reed, que trabalha em Cuba, a comissão confirmou em 1900 a suspeita do Dr. Finlay: a FA era transmitida por picadas de mosquito. A comissão iniciou programas de controle de mosquitos em Cuba usando saneamento melhorado, fumigação com inseticidas e redução de áreas com água parada onde os mosquitos se reproduziam. O número de casos de FA caiu drasticamente. Esses esforços bem-sucedidos em Cuba chegaram bem a tempo de salvar o projeto de construção do Canal do Panamá. Em 1906, aproximadamente 85% dos trabalhadores do canal

havia sido hospitalizados com malária ou FA. (...) No verão de 1905, Gorgas, juntamente com 4.000 trabalhadores no que chamou de "brigada de mosquitos", passou um ano trabalhando para impedir que os mosquitos colocassem seus ovos. Finalmente, em 11 de novembro de 1906, a última vítima da FA no Canal do Panamá morreu e a epidemia acabou. Após a Segunda Guerra Mundial, o mundo teve o diclorodifeniltricloroetano (DDT) em seu arsenal de medidas de controle de mosquitos, e a erradicação do mosquito tornou-se o principal método de controle da FA. Então, na década de 1940, a vacina contra a febre amarela foi desenvolvida. A vacina fornece imunidade vitalícia a 99% das pessoas imunizadas e, no final dos anos 80, a Organização Mundial da Saúde (OMS) fez um esforço para aumentar a cobertura da vacina. Alguns países africanos começaram a imunização infantil de rotina e realizaram campanhas de recuperação para adultos, mas os produtores de vacinas não acompanharam a demanda. Nos últimos 30 anos, houve surtos limitados na África, no Quênia, Nigéria, Libéria, Camarões, Costa do Marfim e Senegal; e nas Américas, no Peru, Equador, Venezuela, Bolívia e Brasil. Nos anos 2000, o mundo enfrenta surtos preocupantes em cidades densamente povoadas da Angola e República Democrática do Congo (BRINK, 2016).

O Brasil convive há séculos com a FA. O primeiro caso do qual se tem conhecimento ocorreu em Pernambuco, no ano de 1685, com um surto de 10 anos. Na mesma década, a doença chegou à Bahia, onde o número de doentes foi calculado em 25 mil e o de mortos, em 900. Depois desse primeiro surto no século XVII, a doença ficou adormecida por 150 anos, quando fez um retorno em meados de 1850 (LOURENÇO-DE-OLIVEIRA et al., 2002).

Durante muito tempo, a FA foi considerada uma doença urbana. A primeira forma silvestre foi identificada em 1898, no interior de São Paulo, por Adolpho Lutz. Em 1901, Emílio Ribas, então diretor do Serviço Sanitário, escreveu o primeiro trabalho sobre o assunto no país. Na década de 1930, essa forma da doença apareceu na Bahia, Amazonas, Pará, Mato Grosso e depois em Goiás, Minas Gerais e São Paulo (BENCHIMOL, 2013).

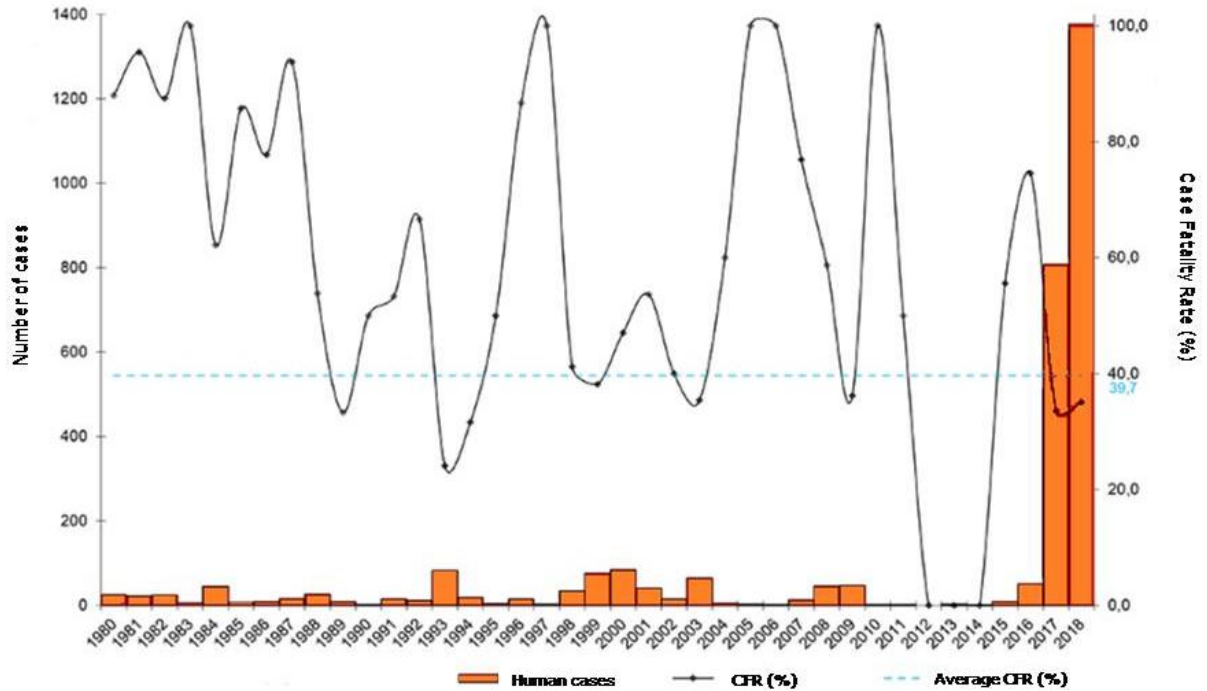
Quando Oswaldo Cruz foi nomeado para a Diretoria Geral de Saúde Pública em 1903, a FA era o principal problema sanitário da capital federal. Só em 1902, quase mil pessoas morreram na cidade vitimadas pela doença. Adepto da teoria de Finlay, Oswaldo Cruz baseou toda a sua campanha no combate ao mosquito. Apesar das dificuldades, a epidemia foi aos poucos perdendo força. No início de 1907, já não se falava mais de epidemia de febre amarela no Rio de Janeiro. Até a última grande epidemia urbana em território brasileiro, que ocorreu em 1929 na cidade do Rio de

Janeiro. A partir de então, casos esporádicos ainda foram reportados em diversos estados, sendo que os últimos casos urbanos ocorreram em 1942 em Sena Madureira, no Acre (CAVALCANTE; TAUIL, 2016).

Historicamente, existe um consenso entre cientistas e formuladores de políticas públicas no Brasil de que a transmissão do vírus provavelmente permaneceria confinada a ciclos selváticos em áreas com baixa densidade populacional e com um baixo número de casos anuais, como no passado, desde o último caso urbano em 1942. Entretanto, mudanças ambientais, ecossociais e comportamentais nas últimas décadas criaram condições para um aumento exponencial de casos de FA e do risco de reurbanização da doença (BENCHIMOL, 2013).

Desde novembro de 2016, após décadas de silêncio, o vírus se espalhou pelas zonas costeiras da Mata Atlântica e rapidamente se mudou para as Regiões Sudeste e Sul do país, atingindo em menos de um ano quatro dos estados brasileiros mais populosos (Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo) cujos residentes não foram incluídos no programa de vacinação. A baixa cobertura vacinal de áreas de risco em potencial nesses estados resultou em um aumento acentuado no número de casos de FA no país: 1.833 casos confirmados e 578 mortes foram registradas em menos de 18 meses. No período de monitoramento 2016/2017, 576 casos foram confirmados, incluindo 184 mortes. No período de 2017/2018, foram relatados 1.257 casos confirmados e 394 mortes até abril de 2018. Na temporada 2018/2019, um total de 75 casos humanos foram confirmados, incluindo 17 mortes (taxa de mortalidade = 23%), foram relatados no Brasil nos estados de São Paulo (62), Paraná (12) e Santa Catarina (1). Desses casos, 88% (66/75) são do sexo masculino, a idade média é de 43 anos e 71% (53/75) são trabalhadores rurais (Figura 2.1) (WHO, 2019).

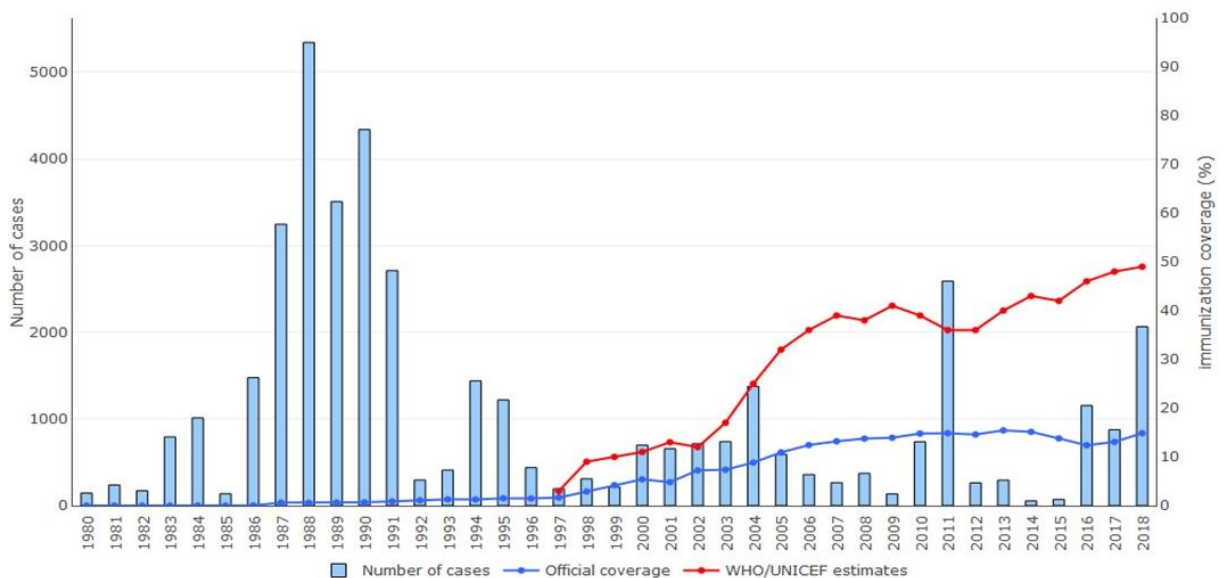
Figura 2.1 – Distribuição dos casos de febre amarela por ano, no Brasil, de 1980 a 2018



Fonte: WHO (2019).

De acordo com o CDC (2019), estima-se que o *Vírus da febre amarela* provoque 200.000 casos de doenças e 30.000 mortes anualmente, com 90% ocorrendo na África. Números bem superiores àqueles registrados na Figura 2.2.

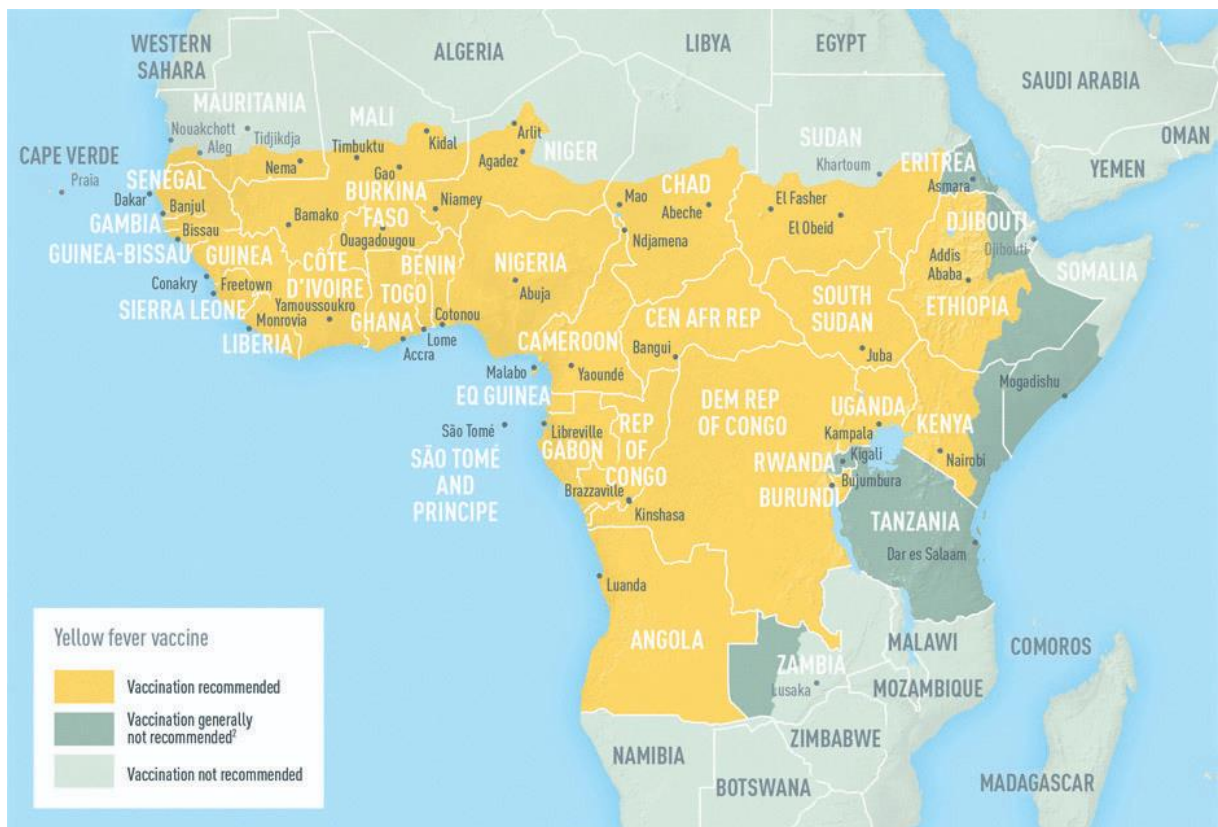
Figura 2.2 – Número de casos de febre amarela no mundo, de 1980 a 2018



Fonte: WHO (2019).

O *Vírus da febre amarela* ocorre na África subsaariana e na América do Sul tropical, onde é mantido em ciclo de transmissão enzoótica envolvendo mosquitos e primatas não humanos (PNH). Atualmente, 33 países, com uma população combinada de cerca de 450 milhões de pessoas, estão em risco na África. Enquanto dez países, com uma população combinada de cerca de 350 milhões, estão em risco na América do Sul e em várias ilhas do Caribe. (Figuras 2.3 e 2.4) (WHO, 2019).

Figura 2.3 – Áreas com risco de transmissão do *Vírus da febre amarela* na África



Fonte: CDC (2019).

Figura 2.4 – Áreas com risco de transmissão do *Vírus da febre amarela* na América do Sul

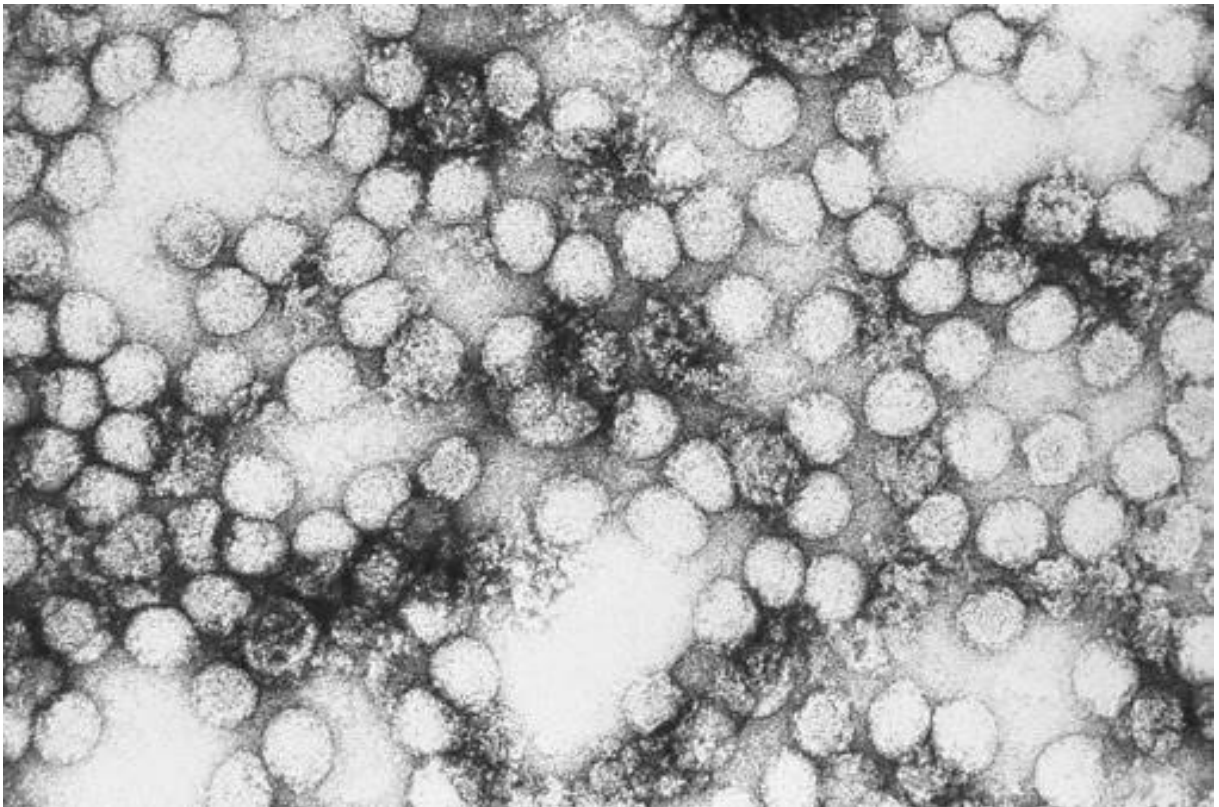


Fonte: CDC (2019).

2.2 VÍRUS

A FA é uma doença febril aguda (MS, 2020) provocada pelo arbovírus da espécie *Vírus da febre amarela*, Gênero *Flavivirus*, Família *Flaviviridae* e grupo IV ((+)ssRNA) (ICTV, 2020) (Figura 2.5). As cepas selvagens do vírus na África e na América do Sul são classificadas em pelo menos sete genótipos micro-heterogêneos: Angola, África Central/Leste, África Leste, África Oeste I, África Oeste II, e América do Sul I e América do Sul II (MONATH, T. P., 2001).

Figura 2.5 - *Vírus da febre amarela*



**Legenda: Micrografia eletrônica do *Vírus da febre amarela*.
Fonte: CDC – Public Health Image Library (2019).**

2.3 VETORES E CICLOS DE TRANSMISSÃO

O *Vírus da febre amarela* é transmitido principalmente pela picada de mosquitos das espécies *Aedes spp.*, *Haemagogus spp.* e *Sabethes spp.* (FARIA et

al., 2018) (Figura 2.6) para o ser humano e primatas não humanos (PNH), de acordo com a região geográfica e o ciclo epidemiológico (PLOTKIN et al., 2018).

Figura 2.6 – Mosquitos vetores do *Vírus da febre amarela*



a



b



c

Legenda: a) *Aedes sp.* b) *Hemagogus sp.* c) *Sabethes sp.*

Fonte: CDC – Public Health Image Library (2020).

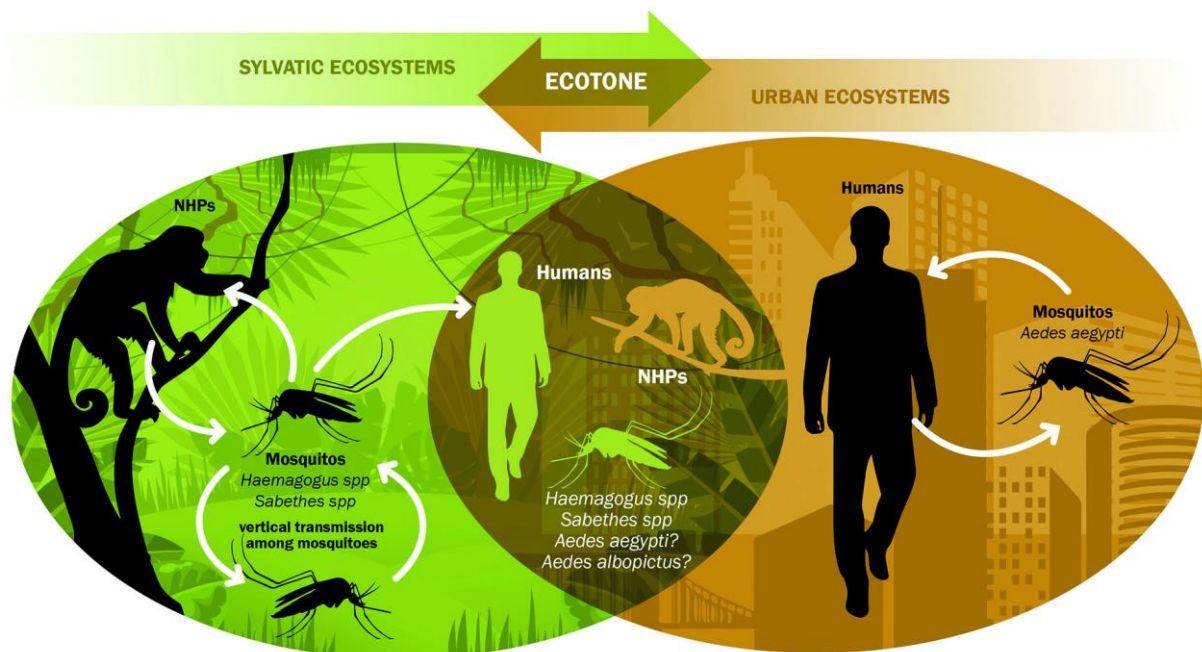
De acordo com a OMS (WHO, 2019), as diferentes espécies de mosquitos vivem em diferentes habitats. Algumas se reproduzem em casas (domésticas), outras nas florestas (silvestre) e outras em ambos (semidomésticas), promovendo três tipos de ciclos de transmissão do *Vírus da febre amarela* (Figura 2.7):

a. Transmissão silvestre: nas florestas tropicais, os PNH, principais reservatórios do vírus, são picados por mosquitos selvagens, *Haemagogus sp.* e *Sabethes sp.*, que transmitem o patógeno para outros PNH. Ocasionalmente, os seres humanos não imunizados que trabalham ou viajam para a floresta são picados por mosquitos infectados e desenvolvem a FA.

b. Transmissão intermediária (ecótono): os mosquitos semidomésticos, que se reproduzem tanto na natureza quanto nos arredores, infectam PNH e seres humanos. O aumento do contato entre pessoas e mosquitos infectados leva ao aumento da transmissão e muitas cidades separadas em uma área podem desenvolver surtos ao mesmo tempo. Este é o tipo mais comum de surto na África.

c. Transmissão urbana: grandes epidemias ocorrem quando pessoas infectadas introduzem o vírus em áreas densamente povoadas com alta densidade de mosquitos e onde a maioria das pessoas tem pouca ou nenhuma imunidade, devido à falta de vacinação. Nessas condições, os mosquitos infectados transmitem o vírus de pessoa para pessoa.

Figura 2.7 – Ciclos de transmissão do *Vírus da febre amarela*



Fonte: POSSAS et al. (2018).

Segundo POSSAS et al. (2018), nas últimas décadas, a combinação progressiva de vários fatores contribuiu para expandir gradualmente a sobreposição de ecossistemas:

- a. O aumento de áreas com condições ecológicas para suportar a diversidade de mosquitos e PNH, além do crescimento populacional humano;
- b. A perda de alguns habitats naturais que forçam os PNH a explorar o ecótono, além dos ambientes modificados e fragmentos florestais remanescentes;
- c. A adoção de novas práticas pelo homem contemporâneo, levando-o a uma aproximação crescente da floresta;
- d. Os deslocamentos humanos rápidos e intensos;
- e. A plasticidade ecológica dos vetores, especialmente a propensão do mosquito *Haemagogus spp.* de percorrer longas distâncias além dos limites da floresta e do *Aedes albopictus* de se dispersar do ecossistema modificado para o selvático; e
- f. As taxas crescentes de infestação por *Aedes aegypti* em áreas urbanas e periurbanas em expansão, próximas do ciclo selvático.

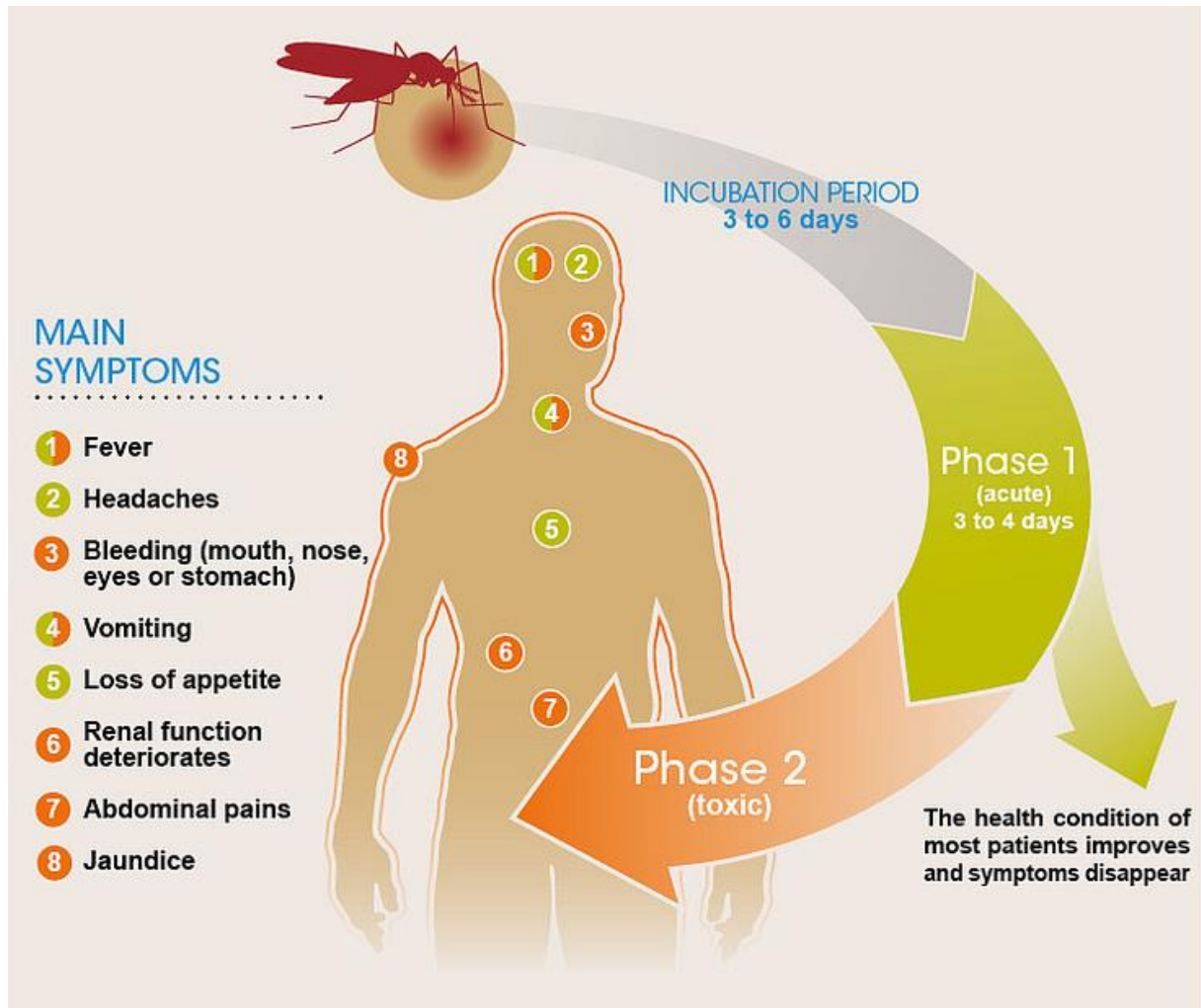
2.4 DOENÇA

De acordo com o Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela (MS, 2020), o espectro clínico da FA pode variar desde infecções assintomáticas até quadros graves e fatais. As formas leves ou infecções assintomáticas representam a maioria dos casos (40% a 60%). O quadro clínico clássico caracteriza-se pelo início súbito de febre alta, cefaleia intensa e duradoura, inapetência, náuseas e mialgia. O sinal de Faget (bradicardia acompanhando febre alta) pode ou não estar presente. Nas formas leves e moderadas, que representam entre 20% e 60% dos casos, os sinais e os sintomas duram entre 2 e 4 dias, que geralmente são aliviados com tratamento sintomático, antitérmicos e analgésicos. As formas graves e malignas representam aproximadamente de 20% a 40% dos casos, para os quais a evolução para o óbito pode ocorrer entre 20% e 50% dos registros. Nas formas graves, cefaleia e mialgia ocorrem com maior intensidade e podem estar acompanhadas de náuseas e vômitos frequentes, icterícia, oligúria e manifestações hemorrágicas como: epistaxe, hematêmese e metrorragia (Figura 2.8).

Classicamente, são descritos três estágios da doença (período de infecção, remissão e toxêmico) seguidos por um período de convalescença. A maioria dos pacientes segue a cronologia dos estágios, mas o paciente já pode iniciar os sintomas

no período toxêmico ou passar para o período toxêmico em qualquer momento desde o início dos sintomas, o que faz com que o acompanhamento estreito dos pacientes oligossintomáticos seja necessário até pelo menos o sétimo dia de início dos sintomas (período máximo em que o paciente pode iniciar os sinais de gravidade).

Figura 2.8 – Fases da febre amarela



Fonte: Sanofi Pasteur (2013).

O período de infecção – dura cerca de 3-6 dias; tem início súbito e sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, mal-estar, tonturas, náuseas e vômitos, pode ocorrer infecção conjuntival e bradicardia.

O período de remissão – ocorre declínio da temperatura e diminuição da intensidade dos sintomas, provocando sensação de melhora no paciente. Dura de poucas horas até, no máximo, dois dias.

Período toxêmico – caracterizado por resposta inflamatória exacerbada associada a colapso hemodinâmico. Reaparece a febre, a diarreia e os vômitos têm aspecto de borra de café, também pode ocorrer dor abdominal intensa. Instala-se quadro de insuficiência hepatorenal caracterizado por icterícia, oligúria, anúria e albuminúria, acompanhado de manifestações hemorrágicas: gengivorragias, epistaxe, otorragia, hematêmese, melena, hematúria, petéquias, equimoses, hematomas, hemorragia conjuntival, hemoptise, hemoperitônio, sangramentos em locais de punção venosa e prostração intensa, além de comprometimento do sensorio, com obnubilação mental e torpor, havendo evolução para coma e morte. O pulso torna-se mais lento, apesar da temperatura elevada. Essa dissociação pulso-temperatura é conhecida como sinal de Faget. É uma doença dinâmica com possibilidade de piora importante em período de horas ou dias. A evolução para o óbito ocorre em 7-14 dias, na grande maioria dos casos, deve-se a insuficiência hepática fulminante. Sepses bacteriana e fúngica, hemorragias e arritmias cardíacas podem ocorrer. Portanto, também pode haver óbito devido a choque distributivo séptico, choque hipovolêmico devido a hemorragias, choque cardiogênico devido a miocardite e arritmias ou choque misto com mais de uma forma simultaneamente. Há relatos de morte súbita tardia atribuída a complicação cardíaca. São características laboratoriais da doença: ausência de leucocitose e proteína reativa C baixa. A suspeita do diagnóstico de FA enfraquece na presença de proteína reativa C elevada e leucocitose. Na presença de PCR elevada e/ou, leucocitose deve-se suspeitar de outro diagnóstico ou de complicação bacteriana superposta ao quadro de FA. Hemorragias de grande vulto podem causar leucocitose devido à resposta medular. A enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO) extremamente elevada (podendo chegar a valores de 25.000-50.000) é uma característica da doença grave, e sua elevação acima da enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP) ocorre devido à lesão muscular cardíaca e esquelética, além de aumento da permeabilidade mitocondrial associada à apoptose celular. O aumento da transaminase é proporcional à gravidade da doença e níveis muito altos indicam um mau prognóstico. A enzima lactato desidrogenase (LDH) também chega a níveis extremamente elevados (70.000) nos casos graves devido ao dano hepático e tecidual dos outros órgãos acometidos pelo vírus da FA. A proteinúria é comum e notada já nos primeiros dias de início dos sintomas; somente parte dos pacientes que apresenta proteinúria vai evoluir com insuficiência renal.

2.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico preliminar da FA baseia-se em características clínicas, status de vacinação e histórico de residência ou viagem recente a uma zona endêmica. A FA leve não pode ser distinguida clinicamente de uma série de outras infecções, enquanto casos com icterícia devem ser diferenciados de hepatites virais, malária, leptospirose, febre recidivante transmitida pelo piolho, febre hemorrágica da Crimeia-Congo, febre do Vale do Rift, febre tifoide, febre Q, tifo, bem como icterícias induzidas por fármacos e toxinas. Também precisa ser diferenciada de outras febres hemorrágicas virais, que geralmente se manifestam sem icterícia, incluindo febre hemorrágica da dengue, febre de Lassa, doenças dos vírus Marburg e Ebola, além de febres hemorrágicas da Argentina, Bolívia e Venezuela (MONATH, 2001).

O diagnóstico laboratorial da FA é geralmente realizado por sorologia para detectar as imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) específicas para o *Vírus da febre amarela* e anticorpos neutralizantes. Em casos fatais, a amplificação de ácidos nucleicos, a histopatologia com imuno-histoquímica e a cultura de vírus de tecidos de biópsia ou autópsia também podem ser positivas (CDC, 2019).

Embora vários medicamentos tenham sido avaliados ou usados empiricamente para tratar a FA, até o momento, nenhum demonstrou benefício específico. O manejo é de suporte e observação próxima, em ambiente hospitalar e baseado nos sintomas e sistemas orgânicos envolvidos (JULANDER, 2013).

Recentemente, foi demonstrado que o sofosbuvir, antiviral utilizado no tratamento de hepatite C crônica, inibiu a replicação das cepas vacinais e selvagem de *Vírus da febre amarela* em células de hepatoma humano e protegeu camundongos infectados com o vírus da mortalidade e perda de peso. Devido ao seu perfil de segurança em humanos e efeitos antivirais significativos *in vitro* e em camundongos, o sofosbuvir pode representar uma nova opção terapêutica para o tratamento da FA (DE FREITAS et al., 2019).

2.6 VACINA

Historicamente, as primeiras tentativas de desenvolver uma vacina contra a FA seguiram a abertura do Canal do Panamá em 1912, o que aumentou a exposição global à doença. O bacteriologista japonês Hideyo Noguchi liderou as investigações da Fundação Rockefeller no Equador, que resultaram em uma vacina baseada em sua teoria de que a doença era causada por uma bactéria leptospiral. No entanto, outros pesquisadores não conseguiram duplicar seus resultados e a vacina ineficaz foi finalmente abandonada (FRIERSON, 2010).

Outra vacina foi desenvolvida a partir da "linhagem francesa" do vírus, obtida por cientistas do Instituto Pasteur de um homem em Dakar, Senegal, que sobreviveu à doença. Esta vacina poderia ser administrada por escarificação e foi administrada em combinação com a vacina contra a varíola, para produzir imunidade a ambas as doenças, mas também levou a graves complicações sistêmicas e neurológicas em alguns casos (NORRBY, 2007).

Tentativas de atenuar o vírus usado na vacina falharam. Cientistas da Fundação Rockefeller desenvolveram outra vacina derivada do soro de um africano chamado Asibi em 1927, o primeiro isolamento do vírus de um ser humano. Era mais segura, mas envolvia o uso de grandes quantidades de soro humano, o que limitava o uso generalizado. As duas vacinas estavam em uso há vários anos, a vacina Rockefeller no hemisfério ocidental e na Inglaterra, e a vacina do Instituto Pasteur na França e em suas colônias africanas (CHEN, 2014).

Em 1937, Max Theiler, trabalhando com Hugh Smith na Fundação Rockefeller, em Nova Iorque, Estados Unidos da América, para melhorar a vacina da cepa "Asibi", descobriu que uma mutação casual favorável no vírus atenuado havia produzido uma cepa altamente eficaz denominada 17D. Após testes de campo no Brasil, mais de um milhão de pessoas foram vacinadas em 1939, sem complicações graves. Por seu trabalho na vacina contra a FA, Theiler recebeu o Prêmio Nobel de 1951 em Fisiologia ou Medicina (NORRBY, 2007).

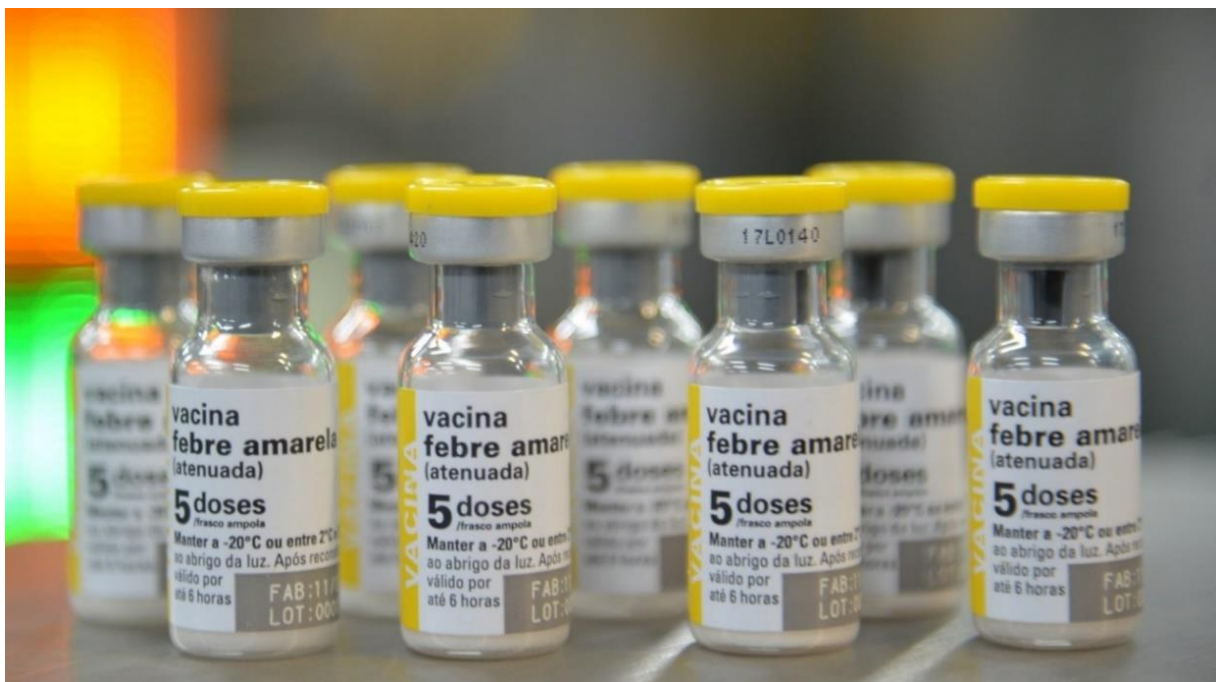
Theiler usou ovos de galinha para cultivar o vírus e ganhou um Prêmio Nobel em 1951 por essa conquista. Uma equipe francesa desenvolveu a vacina neurotrópica francesa, que foi extraída do tecido cerebral do rato. Como esta vacina foi associada

a uma maior incidência de encefalite, não foi recomendada após 1961 (DE MENEZES MARTINS; FERNANDES LEAL; HOMMA, 2015).

A vacina 17D ainda está em uso e mais de 800 milhões de doses foram distribuídas mundialmente. Poucas pesquisas foram feitas para desenvolver novas vacinas. Alguns pesquisadores temem que a tecnologia de 60 anos para a produção de vacinas possa ser lenta demais para impedir uma nova epidemia de febre amarela. Vacinas mais recentes, baseadas em células vero, estão em desenvolvimento e devem substituir a 17D em algum momento (STAPLES et al., 2020).

No Brasil, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz) é reconhecido nacional e internacionalmente como o maior produtor público da vacina febre amarela (atenuada) (Figura 2.9). Desde 1937, as preparações vacinais são obtidas em seus laboratórios a partir da cepa atenuada 17DD do *Vírus da febre amarela*, cultivada em ovos embrionados de galinha livres de agentes patogênicos, de acordo com as normas estabelecidas pela OMS. A referida vacina é pré-qualificada pela OMS desde 2001, o que a torna apta a ser adquirida pelas Agências das Nações Unidas. Desde então, centenas de milhões de doses foram exportadas, abrangendo mais de 70 países endêmicos (FIOCRUZ, 2020).

Figura 2.9 – Vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos/Fiocruz



Fonte: Assessoria de Comunicação/Bio-Manguinhos/Fiocruz (2020).

De acordo com a OMS, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) do Ministério da Saúde (MS), recomenda que uma dose da vacina seja aplicada em crianças a partir dos nove meses de vida, seguida de reforço aos quatro anos, e uma única dose em adolescentes (10 a 19 anos) e adultos (20 aos 59 anos), especialmente para quem vive ou vai viajar para regiões endêmicas (SBIM, 2020).

De acordo com a bula da vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos/Fiocruz (ANVISA, 2019), podem ocorrer as reações adversas a seguir:

Reação muito comum ($> 1/10$): mialgia, cefaleia.

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): náuseas, febre, febre $> 38^{\circ}\text{C}$, eritema, dor no local da aplicação.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): reação de hipersensibilidade, reação anafilática, doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela e doença neurológica associada a vacina febre amarela.

3 JUSTIFICATIVA

De acordo com o plano *Eliminate Yellow Fever Epidemics* (EYE), desenvolvida a partir da coalizão entre a *Vaccine Alliance* (GAVI), *United Nations Children's Fund* (UNICEF) e *World Health Organization* (WHO), a mudança na epidemiologia, o ressurgimento de mosquitos, os riscos de surtos urbanos e da propagação internacional da febre amarela representam uma ameaça emergente à Saúde Global (WHO, 2018).

Considerando-se que a eliminação dos vetores é difícil e que não há tratamento específico para a doença, a vacinação permanece sendo a estratégia mais eficiente para combater a febre amarela (BARROS et al., 2019). Entretanto, eventualmente nos deparamos com quedas nos indicadores de coberturas provocadas pela falta de acesso perante as epidemias (POSSAS et al., 2018) e pela hesitação vacinal perante a preocupação sobre a segurança das vacinas (SATO, 2018).

Surtos de febre amarela estão aumentando drasticamente a demanda por vacina contra a doença, esgotando o estoque global e colocando em risco a imunização de populações endêmicas. Uma estratégia de enfrentamento desta questão foi lançada em 2016: a utilização de 1/5 da dose padrão como uma opção imediata e de curto prazo para aumentar o suprimento da vacina em resposta a eventuais necessidades de campanhas de grandes escalas (WHO, 2016).

Diante disto, realizou-se uma revisão sistemática sobre a imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela, corroborando com respostas existentes sobre a dose padrão, utilizada desde a década de 1930, e dirimindo dúvidas pouco exploradas sobre a dose fracionada, utilizada recentemente, haja vista que a síntese de comprovações a partir desse método rigoroso tornou-se uma característica fundamental da medicina baseada em evidências e da tradução do conhecimento.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Sistematizar as evidências científicas sobre os perfis de imunogenicidade e de segurança da vacina contra a febre amarela.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as vacinas utilizadas nos estudos;
- Descrever as imunogenicidades e os eventos adversos às vacinas;
- Estimar as medidas de imunogenicidade e de segurança das vacinas administradas em dose padrão e em dose fracionada por metanálise; e
- Verificar o panorama atual da vigilância de eventos adversos pós-vacinação.

5 METODOLOGIA

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Realizou-se uma revisão sistemática, seguida de uma metanálise, ambas elaboradas de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), um conjunto de procedimentos baseados em evidências para relatar estes tipos de pesquisa e de método estatístico, respectivamente. (MOHER et al., 2009).

O protocolo de pesquisa foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), um banco de dados internacional de revisões sistemáticas, sob o número CRD42020157929 (MOHER; BOOTH; STEWART, 2014).

5.1.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases internacionais Cochrane Library©, Embase®⁸, LILACS⁹ e PubMed®¹⁰, durante o mês de julho de 2020, combinando-se os seus descritores respectivos e os termos livres, (Quadro 5.1), em equações de busca (Quadro 5.2). Também foi realizado o método *snowball* de busca manual de artigos nas referências bibliográficas daqueles artigos incluídos na revisão sistemática.

⁸ Excerpta Medica database.

⁹ Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

¹⁰ Public/Publisher Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Quadro 5.1 – Descritores e termos livres utilizados na busca segundo as bases de dados consultadas

DESCRITORES			TERMOS LIVRES
DeCS ¹¹ (LILACS)	Emtree ¹² (Embase®)	MeSH ¹³ (Cochrane Library© e PubMed®)	
'Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions'	'Adverse Drug Reaction'	'Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions'	Adverse Effect
Immunogenicity, Vaccine'	'Reactogenicity'*	'Immunogenicity, Vaccine'	Adverse Event
'Treatment Outcome'	'Safety'	'Safety'	Adverse Reaction
'Yellow Fever Vaccine'	'Side Effect'	'Treatment Outcome'	Effectiveness
	'Treatment Outcome'	'Yellow Fever Vaccine'	Efficacy
	'Vaccine Immunogenicity'		Reactogenicity
	'Yellow Fever Vaccine'		Safety
			Side Effect

*termo candidato.

Fonte: elaborado pelo autor.

¹¹ Descritores em Ciências da Saúde.

¹² EMBASE® subject headings.

¹³ Medical Subject Headings.

Quadro 5.2 – Bases de dados e respectivas equações de busca

Cochrane Library®	('Yellow Fever Vaccine') AND (('Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions') OR (Immunogenicity, Vaccine') OR ('Treatment Outcome') OR (Adverse Effect) OR (Adverse Event) OR (Adverse Reaction) OR (Effectiveness) OR (Efficacy) OR (Reactogenicity) OR (Safety) OR (Side Effect))
Embase®	('Yellow Fever Vaccine') AND (('Adverse Drug Reaction') OR ('Reactogenicity') OR ('Safety') OR ('Side Effect') OR ('Treatment Outcome') OR ('Vaccine Immunogenicity') OR (Adverse Effect) OR (Adverse Event) OR (Adverse Reaction) OR (Effectiveness) OR (Efficacy) OR (Reactogenicity))
LILACS	('Yellow Fever Vaccine') AND (('Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions') OR (Immunogenicity, Vaccine') OR ('Treatment Outcome') OR (Adverse Effect) OR (Adverse Event) OR (Adverse Reaction) OR (Effectiveness) OR (Efficacy) OR (Reactogenicity) OR (Safety) OR (Side Effect))
PubMed®	('Yellow Fever Vaccine') AND (('Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions') OR (Immunogenicity, Vaccine') OR ('Treatment Outcome') OR (Adverse Effect) OR (Adverse Event) OR (Adverse Reaction) OR (Effectiveness) OR (Efficacy) OR (Reactogenicity) OR (Safety) OR (Side Effect))

Fonte: elaborado pelo autor.

Os artigos recuperados foram exportados para o *software* Zotero 5.0.96.1 (ZOTERO, 2021) para exclusão de duplicatas e, então, para o *software* Rayyan QCRI *online* (OUZZANI et al., 2016), no qual as etapas consecutivas de leitura e seleção dos títulos, resumos e textos completos foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente, sendo as discordâncias resolvidas por um terceiro.

Na revisão sistemática foram incluídos os artigos publicados em periódicos indexados, de desenhos de estudos epidemiológicos experimentais e observacionais,

publicados em qualquer tempo, nos idiomas alemão, francês, espanhol, inglês e português, e que apresentaram dados de imunogenicidade e/ou segurança de qualquer vacina febre amarela (atenuada) em humanos. Já os artigos de opinião ou revisão, comentários, editoriais, guias, relatos e series de caso, resumos de eventos científicos, monografias, dissertações e teses foram excluídos.

Na metanálise foram incluídos apenas os artigos referentes a ensaios clínicos, considerando que os níveis de evidências são mais altos, bem como as estimativas de dose fracionada relativas à 1/5 da dose padrão, conforme recomendação da OMS (BRASIL, 2014).

5.1.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A extração dos dados foi realizada a partir do preenchimento de um formulário padronizado (Apêndice A), previamente elaborado e testado, para cada um dos artigos selecionados, pelos mesmos pesquisadores que realizaram a sua seleção, de forma independente, com resolução das discordâncias por consenso.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi realizada, conforme a sua natureza, a partir dos instrumentos *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS) (SLIM et al., 2003) e *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (STERNE et al., 2019).

Em resumo, o MINORS considera 12 itens pontuados com os valores zero, quando não descrito; um para descrito, mas inadequado; ou dois para descrito e adequado; sendo a somatória máxima de 16 para estudos não comparativos (seccionais) e 24 para os estudos comparativos (casos-controle e coortes) (Anexo B). Já o RoB 2 considera o risco de diversos tipos de vieses nos ensaios clínicos, classificando-os em alto, baixo ou não definido (Anexo C).

5.1.3 ANÁLISE

Os estudos foram descritos segundo o país de origem; população (idade, sexo,

tamanho da amostra); desenho de estudo; estimativas de imunogenicidade e eventos adversos relatados. As proporções globais para a imunogenicidade e segurança, além de seus intervalos de confiança (IC95%), foram calculados baseando-se nas proporções de soroconversão, e de eventos adversos graves e totais, tanto para a dose padrão quanto para a fracionada, respectivamente.

O modelo mais adequado, de efeitos fixos ou efeitos aleatórios, foi definido a partir do teste de heterogeneidade e da natureza dos estudos encontrados (LOVATTO et al., 2007). Metanálises foram executadas no *software* R 4.0.0 para Microsoft® Windows® (R, 2020) e seus resultados foram apresentados em gráficos do tipo Forest.

5.1.4 DEFINIÇÕES

Foram utilizadas as seguintes definições no presente estudo:

- Evento adverso pós-vacinação (EAPV): Qualquer ocorrência médica desfavorável que se segue à imunização e que não tem necessariamente uma relação causal com o uso da vacina. O evento adverso pode ser qualquer sinal, achado laboratorial anormal, sintoma desfavorável ou não intencional ou doença (BRASIL, 2014);
- Evento adverso grave (EAG): são consideradas graves as situações apresentadas a seguir: a) Requer hospitalização por pelo menos 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente; b) Causa disfunção significativa e/ou incapacidade persistente (sequela); c) Resulte em anomalia congênita; d) Causa risco de morte (ou seja, induz à necessidade de uma intervenção clínica imediata para evitar o óbito); e) Causa o óbito (BRASIL, 2014);
- Evento adverso não grave (EANG): qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave (EAG) (BRASIL, 2014); e
- Imunogenicidade: A capacidade de uma vacina de induzir uma resposta imune mensurável (PRADEU; CAROSELLA, 2006).

5. 2. ARTIGO DE REVISÃO

Realizou-se uma revisão das atividades de vigilância de EAPV no Brasil e em alguns outros países, baseando-se em dados publicados na literatura científica e em *websites* de agências regulatórias, agências de saúde e programas de imunização, além da experiência dos autores em farmacovigilância de vacinas, para responder os questionamentos a seguir:

- Como é a vigilância de EAPV no mundo?
- Como é a vigilância de EAPV no Brasil?
- Por que investigar um EAPV?
- Como investigar um EAPV?
- Quais são as dificuldades e desafios da vigilância de EAPV?

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

De acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510 de 07/04/2016, a presente pesquisa, uma revisão sistemática, seguida de metanálises, bem como os artigos e a tese subsequentes, possuem características tais que os isentam do registro e avaliação pelo Sistema Comitê de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep).

6 RESULTADOS

6.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

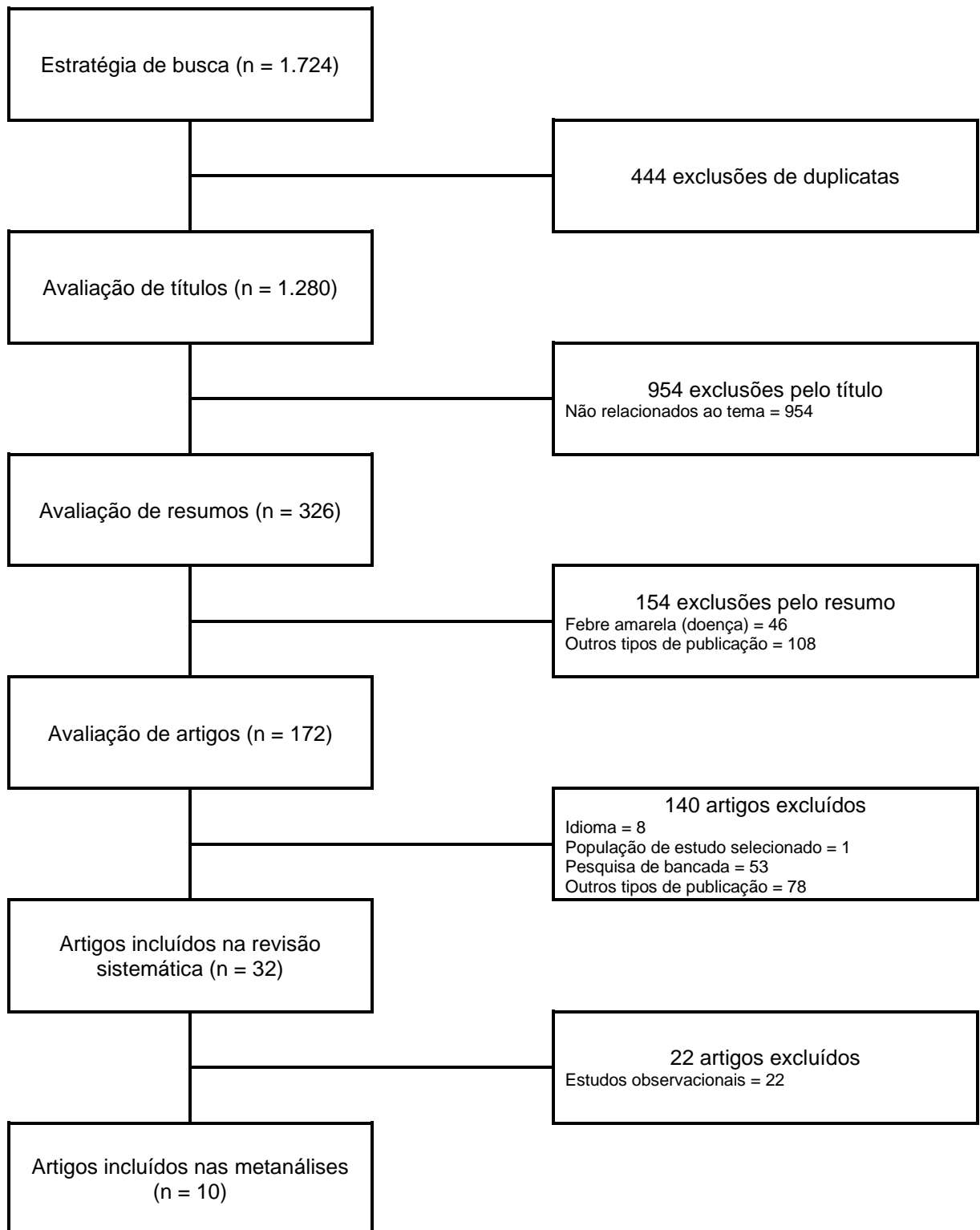
De acordo com a estratégia de busca bibliográfica (Quadros 5.1 e 5.2), foram recuperados 1.724 artigos científicos. Desse total, extraíram-se as duplicatas e aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão, conforme o fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) a seguir (Figura 6.1).

Os 32 artigos selecionados foram descritos quanto às suas características: desenho, período, população e vacina, conforme a Tabela 6.1. E tiveram os valores de imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela destacados, conforme a Tabela 6.2.

Os artigos foram publicados de 1999 a 2020; apresentaram os desenhos de estudo experimental (10) e observacional (22); envolveram 1.198.873 [1.192.584 (dose padrão) e 6.289 (dose fracionada)] de participantes de ambos os sexos, de 9 meses a 92 anos de idade; em países das Américas, África, Ásia e Europa; e a vacina febre amarela (atenuada)¹⁴ 17D estudada produzida por *Berna Biotech Ltd.*, *Chiron co.*, *Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides of Russian Academy of Medical Sciences*, *Robert Koch Institute* e *Sanofi Pasteur*, além da 17DD produzida pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz). Dez (33%) artigos trataram da imunogenicidade, 15 (46%) da segurança e sete (21%) de ambos os parâmetros. Seis estudos avaliaram a dose fracionada da vacina, sendo dois de desenho experimental e quatro observacionais. Um dos estudos experimentais (Rouknes, 2008) utilizou a vacina em dose fracionada por via intradérmica.

¹⁴ Denominação Comum Brasileira (DCB) para a vacina contra a febre amarela.

Figura 6.1 – Fluxograma do processo de seleção de estudos para a revisão sistemática e para as metanálises



Fonte: elaborado pelo autor.

Os estudos experimentais apresentaram os valores de 90 a 100% de imunogenicidade até 30 dias após a administração da vacina contra a febre amarela em dose padrão, e de 91% a 99,1% em dose fracionada. Os estudos observacionais apresentaram os valores de imunogenicidade de 93,6% a 100% para a dose padrão, enquanto 98,5% para a dose fracionada para o mesmo tempo. Considerando-se períodos de um ano até oito anos após a administração da vacina, os estudos experimentais não apresentaram valores de imunogenicidade, enquanto os observacionais apresentaram os valores de 83,1% a 93,9%, para a dose padrão, e 85,2% a 97,4% para a dose fracionada. Considerando-se períodos maiores, até 21 anos após a administração da vacina febre amarela, 88,6% de imunogenicidade para estudos observacionais.

Os 22 artigos que apresentaram dados sobre a segurança descreveram os eventos adversos graves como muito raros, ou seja, com a frequência¹⁵ < 0,01%, independentemente da natureza do estudo, experimental ou observacional. E os eventos adversos totais como muito raros, ou seja, com a frequência < 0,01%, a muito comuns, ou seja, com a frequência ≥ 10%,

A análise da qualidade dos 10 artigos envolvendo ensaios clínicos, a partir do instrumento *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) indicou o julgamento de “baixo risco” de vieses, conforme a Figura 6.2. E dos demais 22 artigos, que envolviam estudos observacionais, a partir do *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS), indicou a pontuação de 6 a 12 (não comparativos) e de 18 a 22 (comparativos), conforme a Figura 6.3.

¹⁵ De acordo com o *Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology* (<https://www.eu2p.org/help/glossary>)

Tabela 6.1 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática

(continua)

ID	AUTOR, ANO	DESENHO	PERÍODO	POPULAÇÃO				VACINA
				PAÍS	N	IDADE	SEXO	
DOSE PADRÃO								
1	LANG, 1999	Experimental	SI	Reino Unido	211	18 a 69 anos	F = 65%	17D
2	MONATH, 2002	Experimental	SI	Estados Unidos	1.440	\bar{x} = 38 anos	F = 60,0%	17D
3	CAMACHO, 2004	Experimental	01 a 05/2001	Brasil	1.087	\bar{x} = 28,8 anos	M = 92,0%	17D e 17DD
4	FITZNER, 2004	Observacional	2001	Costa do Marfim	87	1 a 61 anos	SI	17D
5	BELMUSTO-WORN, 2005	Experimental	05 a 11/2002	Peru	1.107	\bar{x} = 50,1 meses	F = 51,7%	17D
6	MONATH, 2005	Observacional	2000 a 2001	Reino Unido	2.027	18 a \geq 65 anos	F = 52,6%	17D
7	PFISTER, 2005	Experimental	SI	Suíça	304	18 a 60 anos	F = 50,2%	17D
8	FERNANDES, 2007	Observacional	01/1999 a 12/2005	Brasil	55	< 1 a 60 anos	F = 49,1%	17DD
9	LINDSEY, 2008	Observacional	2000 a 2006	Estados Unidos	660	< 18 a > 70 anos	F = 61,0%	17D
10	RIPOLL, 2008	Experimental	07/2004 a 11/2004	Argentina	2.514	1 a 80 anos	F = 60,6%	17D e 17DD

Tabela 6.1 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática

(continuação)

11	ROUKENS, 2008	Experimental	08/2005 a 02/2007	Holanda	175	18 a 70 anos	F = 78,0%	17D
12	DURBIN, 2009	Observacional	01/2005 a 06/2007	Estados Unidos	1.207	1 a 83 anos	F = 61,4%	SI
13	MARTINS, 2010	Observacional	2000 a 2008	Brasil	1.994	< 1 a > 60 anos	SI	17DD
14	SCHUMACHER, 2010	Observacional	1991 a 2001	Suíça	15	SI	SI	SI
15	BREUGELMANS, 2013	Observacional	2007 a 2010	Benim, Camarões, Guiné, Libéria, Mali, Senegal, Serra Leoa e Togo	22	3 a 78 anos	F = 45%	17D e 17DD
16	CUNHA, 2013	Observacional	1998 a 2008	Brasil	20	SI	SI	SI
17	EDUPUGANTI, 2013	Experimental	SI	Estados Unidos	40	18 a 40 anos	SI	17D
18	MARTINS, 2013	Experimental	SI	Brasil	900	\bar{x} = 19,4 anos	M = 100%	17DD
19	NORDIN, 2013	Observacional	01/1991 a 12/2006	Estados Unidos	1.171.889	SI	SI	SI
20	BISCAYART, 2014	Observacional	01/2008 a 01/2009	Brasil	49	1 a 92 anos	F = 20%	17DD
21	COLLABORATIVE, 2015	Observacional	08/2011 a 07/2012	Brasil	691	18 a 83 anos	M = 73,4%	17DD

Tabela 6.1 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática

(continuação)

22	MARTINS, 2014	Observacional	2007 a 2012	Brasil	67	< 1 a > 60 anos	SI	17DD
23	LINDSEY, 2016	Observacional	2007 a 2013	Estados Unidos	938	< 1 a > 60 anos	F = 50,0%	17D
24	LÓPEZ, 2016	Experimental	09/2011 a 09/2013	Colômbia e Peru	792	\bar{x} = 12,2 meses	F = 51,0%	17D
25	DOMINGO, 2019	Observacional	SI	Gana e Mali	1.023	\bar{x} = 9,2 meses	M = 51,5%	17D e 17DD
26	JIA, 2019	Observacional	SI	China	2.411	18 a 56 anos	M = 96,4%	17D
27	DE NORONHA, 2019	Observacional	08/2010 a 07/2011	Brasil	824	9 meses a 12 anos	SI	17DD
28	BURKHARD, 2020	Observacional	SI	Suíça	31	\bar{x} = 62,1 anos	F = 62,9%	17D
DOSE FRACIONADA								
11	ROUKENS, 2008	Experimental	08/2005 a 02/2007	Holanda	175	18 a 70 anos	F = 78,0%	17D
15	MARTINS, 2013	Experimental	SI	Brasil	900	\bar{x} = 19,4 anos	M = 100%	17DD
29	MARTINS, 2018	Observacional	03 a 09/2017	Brasil	318	SI	M = 100%	17DD
30	NZOLO, 2018	Observacional	01/2010 a 04/2017	Congo	4.082	2 a 88 anos	F = 44,8%	17DD
31	CASEY, 2019	Observacional	2016 a 2017	Congo	716	2 a \geq 50 anos	F = 50%	17DD

Tabela 6.1 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática

								(conclusão)
32	DA COSTA-ROCHA, 2019	Observacional	SI	Brasil	98	SI	M = 100%	17DD

Legenda: F = feminino, M = masculino, SI = sem informação.

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 6.2 – Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela apresentadas nos artigos incluídos na revisão sistemática

(continua)

DOSE PADRÃO				
AUTOR, ANO	IMUNOGENICIDADE		SEGURANÇA	
	GRUPO	PERÍODO	EAPV TOTAL	EAPV GRAVE
LANG, 1999	a) PM-YF = 86,0% e 100% b) Chiron = 88,0% e 98,9%	10 a 14 dias e 28 dias	a) 54/106 b) 53/105	a) 0/106 b) 0/105
MONATH, 2002	a) Chiron = 98.6% b) Sanofi = 99.3%	31 dias	a) 467/715 b) 521/725	a) 3/715 b) 0/725
CAMACHO, 2004	a) BM17DD-013Z = 90,0% b) BM17DD-102/84 = 90,7% c) WHO17D-213/77 = 93,0%	30 dias	SI	SI
FITZNER, 2004	SI	NA	87/2.600.000	13/2.600.000
BELMUSTO-WORN, 2005	a) Chiron = 94,9% b) Sanofi = 90.6%	24 a 38 dias	a) 441/738 b) 221/369	a) 0/738 b) 2/369
MONATH, 2005	SI	SI	Chiron=1672/2027	Chiron=0/2027
PFISTER, 2005	a) BB = 100% b) RKI = 100% c) Sanofi = 100%	29 ± 3 dias	a) 82/150; b) 44/77; c) 37/76	a) 0/150; b) 0/77; c) 0/76
FERNANDES, 2007	SI	NA	55/499.714	24/499.714

Tabela 6.2 – Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela apresentadas nos artigos incluídos na revisão sistemática

(continuação)

RIPOLL, 2008	SI	NA	a) Sanofi = 572/1.252 b) BM = 612/1.244	a) 0/1.252 b) 1/1.244
LINDSEY, 2008	SI	NA	660/95.828	72/95.828
ROUKENS, 2008	a) Sanofi SC = 100%	28 dias	a) 26/88	a) 0/88
DURBIN, 2009	SI	NA	91/1.341	SI
SCHUMACHER, 2010	SI	NA	15/100.000	7/100.000
MARTINS, 2010	SI	NA	1.994/101.564.083	20/101.564.083
EDUPUGANTI, 2013	Sanofi = 100%	90 dias	SI	SI
MARTINS, 2013	a) BM 27476 = 97,7%	21 a 100 dias	a) 34/131	a) 0/131
NORDIN, 2013	SI	NA	440/1.167.159	247/1.167.159
CUNHA, 2013	SI	NA	20/SI	SI
BREUGELMANS, 2013	SI	NA	3116/38.009.411	164/38.009.411
BISCAYART, 2014	SI	NA	165/1.943.000	35/1.943.000
COLLABORATIVE GROUP, 2014	a) BM = 93,6% b) BM = 93,9% c) BM = 83,1% d) BM = 76,1% e) BM = 85,3%	a) 30 a 45 dias b) 1 a 4 anos c) 5 a 9 anos d) 10 a 11 anos e) > 12 anos	NA	NA

Tabela 6.2 – Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela apresentadas nos artigos incluídos na revisão sistemática

(continuação)

MARTINS, 2014	SI	NA	67/67	67/67
LOPEZ, 2016	Grupo 1 = 98,7% Grupo 2 = 99,7%	28 dias	225/393	38/393
LINDSEY, 2016	SI	NA	938/2.210.526	84/2.210.526
DOMINGO, 2019	a) BM = 50,4% b) BM = 27,8% c) CI = 43,1%	a) 4,5 anos b) 2,3 anos c) 6 anos	SI	SI
JIA, 2019	BIBP = 100%	21 dias	SI	SI
NORONHA, 2019	a) BM = 86,7 % b) BM = 76,4% c) BM = 71,3 % d) BM = 59,0% e) BM = 42,0% f) BM = 40,5%	a) 0 a 6 meses b) 7 a 18 meses c) 19 a 30 meses d) 31 a 72 meses e) 73 a 100 meses f) 101 a 141 meses	SI	SI
BURKHARD, 2020	88,6%	21 anos	SI	SI
DOSE FRACIONADA				
ROUKENS, 2008	a) Sanofi ID (1/5) = 91%	28 dias	a) 69/87	a) 0/87

Tabela 6.2 – Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela apresentadas nos artigos incluídos na revisão sistemática

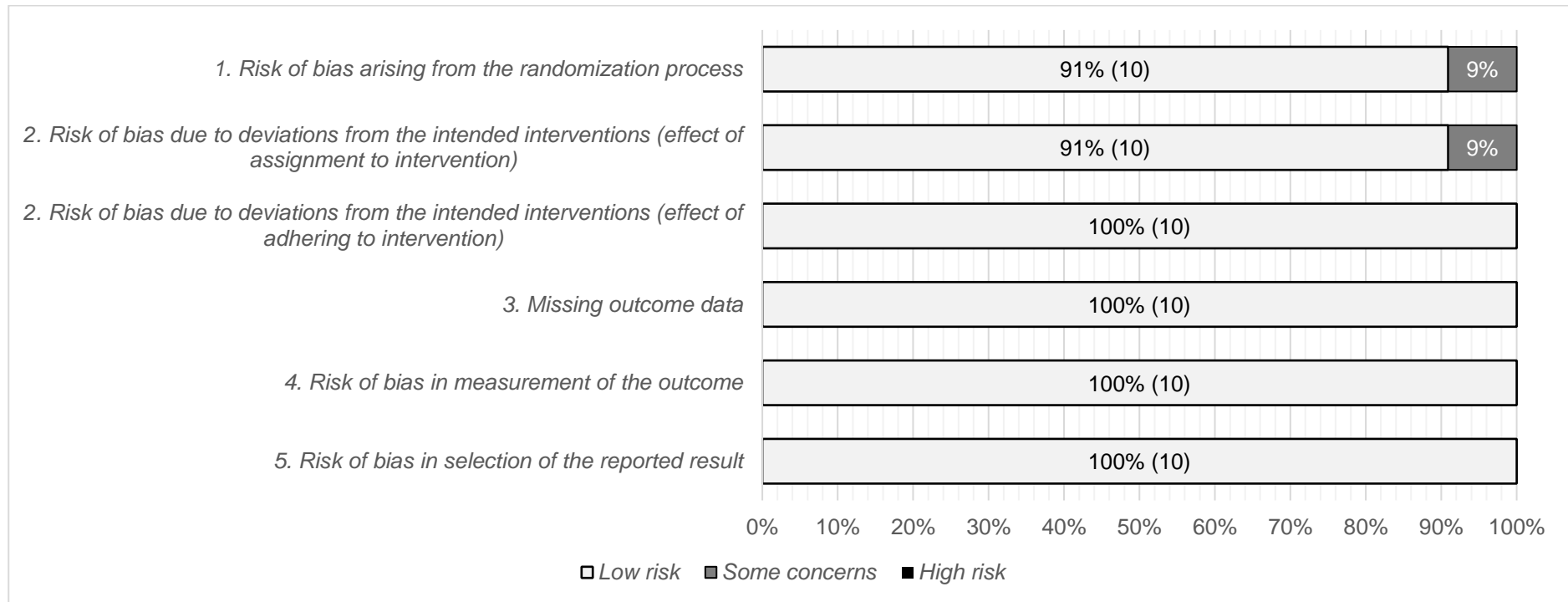
(conclusão)

MARTINS, 2013	a) BM 10447 UI = 99,1% b) BM 3013 UI = 97,7% c) BM 587 UI = 96,7% d) BM 158 UI = 88,5% e) BM 31 UI = 66,9%	21 a 100 dias	b) 31/115 c) 32/132 d) 38/131 e) 28/122 f) 35/118	b) 0/115 c) 0/132 d) 0/131 e) 0/122 f) 0/118
MARTINS, 2018	BM = 85,2%	8 anos	SI	SI
NZOLO, 2018	SI	NA	4.020/7.898.365	57/7.898.365
CASEY, 2019	a) BM (1/5) = 98,5% b) BM (1/5) = 97,4%	a) 1 mês b) 1 ano	SI	SI
DA COSTA-ROCHA, 2019	BM = 87%	8 anos	SI	SI

Legenda: BB = Berna Biotech Ltd.; BIBP = Beijing Bio-Institute Biological Products Co., Ltd; BM = Bio-Manguinhos/Fiocruz; CI = Chumakov Institute; ID = intradérmico; NA = não aplicável; SC = subcutâneo; SI = sem informação; RKI = Robert Koch Institute.

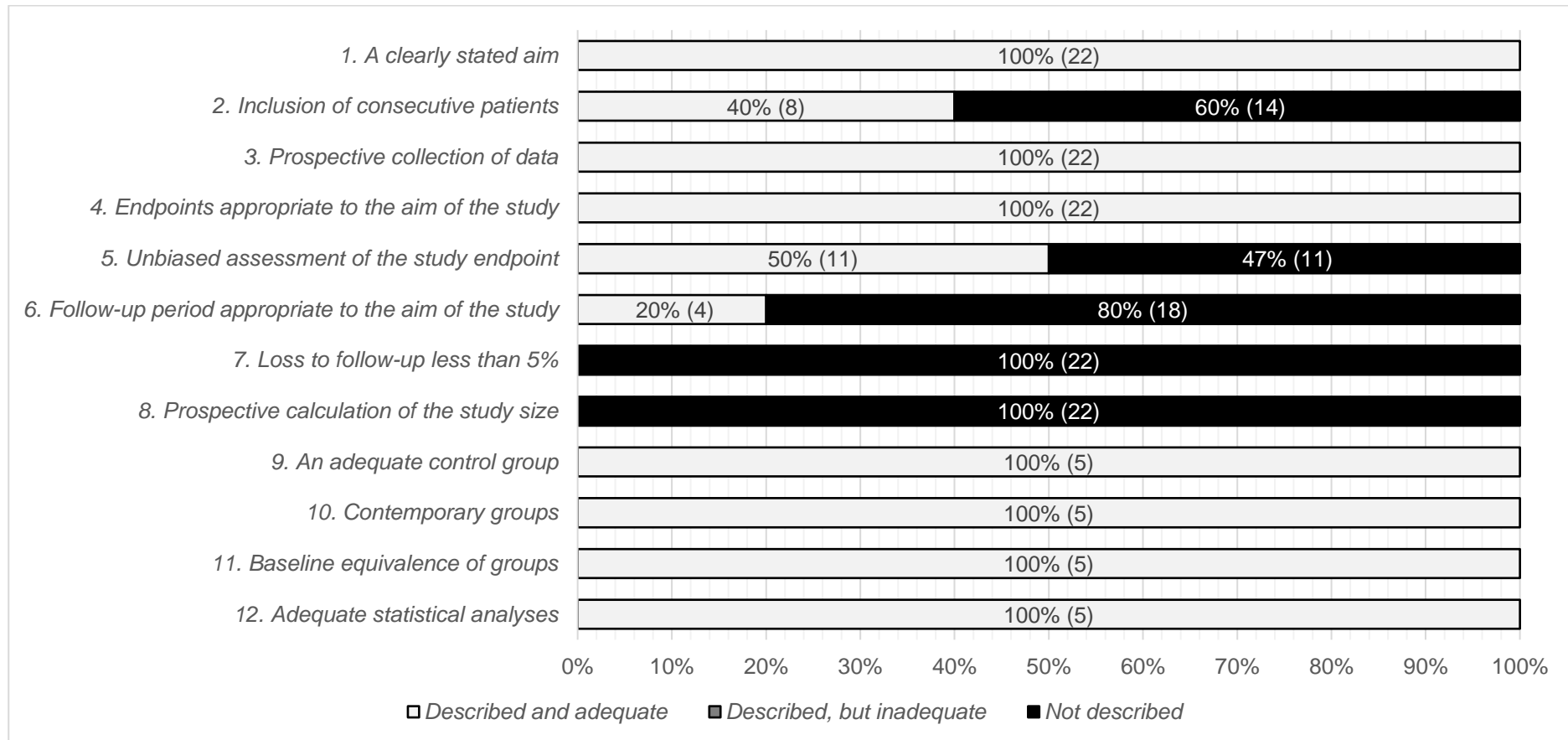
Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 6.2 – Avaliação de qualidade dos artigos segundo o *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*



Fonte: elaborado pelo autor.

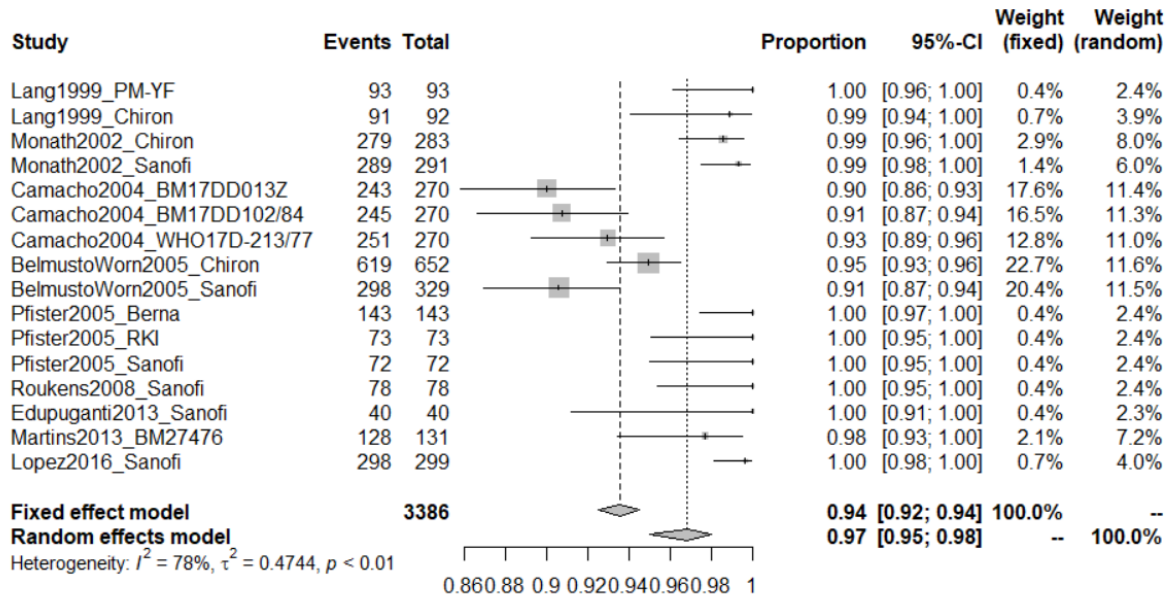
Figura 6.3 – Avaliação de Qualidade dos Artigos segundo o *Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)*



Fonte: elaborado pelo autor.

Para a metanálise da imunogenicidade da vacina contra a febre amarela em dose padrão, combinaram-se 8 (oito) estudos. O teste de heterogeneidade rejeitou a hipótese de que os estudos são homogêneos. O valor alto de I^2 (79%) no gráfico indicou alta heterogeneidade. Logo, escolheu-se o modelo de efeitos aleatórios, o que tornou possível extrapolar os resultados para outras populações, tornando a análise mais abrangente. As estimativas de imunogenicidade da vacina contra a febre amarela em dose padrão variaram de 90 a 100%, sendo que a estimativa combinada foi de 97% (IC 95% = 95; 98%) (Figura 6.4).

Figura 6.4 – Forest plot da imunogenicidade da vacina contra a febre amarela em dose padrão

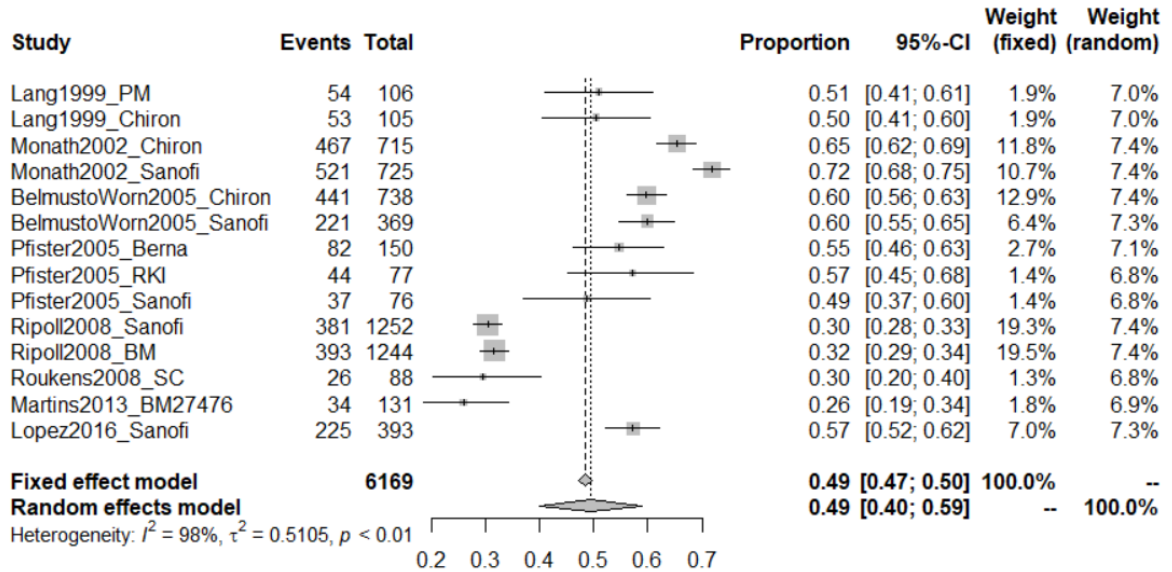


Fonte: elaborado pelo autor.

As estimativas de segurança, baseando-se em eventos adversos totais pós-vacinação contra a febre amarela em dose padrão, variaram de 26 a 72%, sendo que a estimativa combinada foi de 49% (IC 95% = 40; 59%) (Figura 6.5).

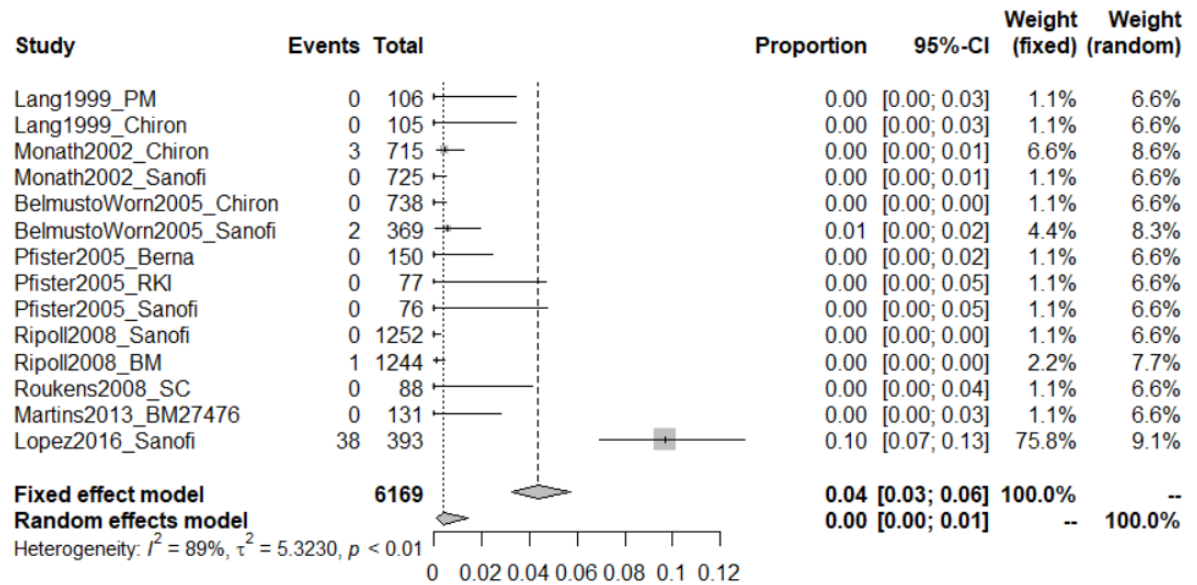
As estimativas de segurança, baseando-se em eventos adversos graves pós-vacinação contra a febre amarela, em dose padrão, variaram de 0 a 10%, sendo que a estimativa combinada foi de 0% (IC 95% = 0; 1%) (Figura 6.6).

Figura 6.5 – Forest plot da segurança da vacina contra a febre amarela em dose padrão (EAPV total)



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 6.6 – Forest plot da segurança da vacina contra a febre amarela em dose padrão (EAPV grave)



Fonte: elaborado pelo autor.

6.2 ARTIGO DE REVISÃO

O artigo de revisão intitulado "O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010 – Importância, ferramentas e desafios" analisou as ações, cenários e dificuldades da vigilância de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) em diferentes países, a partir de 87 documentos científicos e regulatórios, datados entre os anos 2000 e 2020.

Publicado em setembro de 2020 na revista Cadernos de Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), n. 36, supl. 2 (Vacinas em Saúde Pública) (Anexo A), apresenta o resumo a seguir:

A vacinação é uma das ações mais efetivas para proteger o indivíduo e a população contra doenças imunopreveníveis. Vacinas são produtos seguros e eficazes, porém, como qualquer outro medicamento, podem causar eventos adversos, que ganham maior visibilidade na medida em que as doenças são controladas, eliminadas ou erradicadas. Este trabalho analisou as ações de vigilância de EAPV com base em dados da literatura científica e sites de programas de imunizações, agências reguladoras e de saúde, além da expertise dos autores nas áreas de imunizações e farmacovigilância. Com o aumento do número de vacinas no calendário básico e a ampliação do acesso da população, tornou-se fundamental o estabelecimento de um sistema eficiente de vigilância de EAPV no Brasil. Entretanto, a subnotificação de casos no Brasil e em outros países dificulta a detecção de EAPV, principalmente os raros. Informações sempre atualizadas sobre o benefício/risco das vacinas permitem que programas de imunizações deem respostas rápidas e claras aos rumores de EAPV. Isso garante a confiabilidade no sistema, ainda mais diante do crescente movimento antivacínista e a influência cada vez maior das mídias sociais na opinião pública (OLIVEIRA et al., 2020).

7 DISCUSSÃO

Os resultados desta tese indicaram que a vacina contra a febre amarela, tanto em dose padrão quanto em dose fracionada, apresenta um perfil de imunogenicidade e segurança elevados.

Os 32 estudos envolveram todos os produtores da vacina do mundo, atualmente denominados *China National Biotec Group Company*, *Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products*, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz), *Sanofi Pasteur* e *Institut Pasteur*. Excetuando-se o primeiro, presente em apenas um estudo observacional, todos os demais são pré-qualificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a exportação (STAPLES et al., 2018).

A pré-qualificação que a OMS realiza para a Organização das Nações Unidas (ONU) e outras agências, a partir da avaliação da qualidade, segurança e eficácia das vacinas, compreende o cumprimento das Boas Práticas para que o produto possa ser adquirido para países de baixa e média renda. A *Vaccine Alliance* (Gavi), o *United Nations Children's Fund* (Unicef) e o Fundo Rotativo da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), entre outras agências, utilizam a lista de vacinas pré-qualificadas da OMS previamente à aquisição de vacinas (WHO, 2019).

Os artigos de Cunha (2013), Durbin (2009), Nordin (2013) e Schumacher (2010) não contém informações sobre as vacinas avaliadas. Porém, pelos locais de realização das pesquisas, Brasil, Estados Unidos e Suíça, deduz-se que, nos três primeiros países, utilizaram-se os imunobiológicos produzidos a partir da subcepa 17D, enquanto no último, da 17DD. Ambas são igualmente recomendadas pela OMS e são equivalentes quanto à imunogenicidade e à segurança (CAMACHO et al., 2004).

A maioria dos estudos (20) foi realizada em populações de áreas endêmicas de febre amarela, América do Sul e África, enquanto os outros 12, em populações de países da América do Norte, Ásia e Europa, que se destinavam às áreas endêmicas a lazer ou trabalho (WHO, 2018).

Considerando-se os 32 artigos incluídos na revisão, entre os 10 estudos experimentais, apenas um, Monath (2002), gerou alguma preocupação quanto ao risco de vieses, avaliado pelo instrumento *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (Anexo C), por não apresentar adequadamente informações sobre os processos de randomização de participantes e de cegamento de profissionais da pesquisa clínica. Entretanto, as suas estimativas de imunogenicidade e de segurança não foram significativamente diferentes dos demais estudos semelhantes.

Entre os 22 estudos observacionais, a percentagem daqueles que não apresentaram informações relativas à avaliação dos desfechos, seguimento dos participantes e cálculo prospectivo do tamanho do estudo constantes no instrumento *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS) (Anexo B) foi alta, chegando a 100% para o item de perdas de seguimento cálculo do tamanho dos estudos. Por conta disso, a pontuação global ideal, sendo 16 para estudos não comparativos e 24 para estudos comparativos, não foi atingida por nenhum dos artigos. Em parte, pode-se justificar esse resultado pelo delineamento seccional da maioria dos estudos. Entretanto, é importante ponderar que as avaliações de qualidade dos estudos são limitadas, considerando a descrição de determinados pontos e não propriamente a condução do estudo.

Embora bastante heterogêneos quanto ao desenho, período e população, os estudos observacionais incluídos revelaram para a dose padrão, administrada segundo as recomendações, o perfil de imunogenicidade para até um ano após a vacinação em média de 97% para 1.184.014 participantes. E para a dose fracionada, nas mesmas condições, 98,5% para 5.214 participantes.

Considerando os ensaios clínicos, a estimativa combinada da imunogenicidade da vacina contra a febre amarela em dose padrão foi de 97% (IC 95% = 95; 98%), idêntica à metanálise de (JEAN et al., 2016) e semelhante à revisão sistemática de (GOTUZZO; YACTAYO; CÓRDOVA, 2013).

O cálculo da estimativa combinada da imunogenicidade da vacina contra a febre amarela em dose fracionada não pôde ser realizado, pois entre os três artigos selecionados relacionados a ensaios clínicos, apenas um atenderia aos critérios de inclusão estabelecidos: Martins (2013). Entre os demais, o artigo de Roukens (2008) apresenta dados do imunobiológico administrado pela via intradérmica, contrariando a via indicada, subcutânea, observada por todos os demais estudos.

As estimativas de imunogenicidade descritas no presente estudo foram semelhantes entre os vacinados com dose padrão e fracionada, em concordância com a revisão e metanálise de Nnaji et al. (2020), recém-publicada. Entretanto, apresenta algumas diferenças metodológicas em relação à esta revisão. Inclui somente os estudos comparativos entre as duas doses. Também foram observadas discrepâncias na inclusão para as metanálises; considerando o estudo de Roukens (2008) que como citado previamente, apresenta a utilização da dose fracionada por via intradérmica, Campi-Azevedo (2014) utiliza parte da população de participantes de Martins (2013) e Martins (2018) que foi classificado como estudo observacional. Além disso o estudo Nnaji et al. (2020) inclui a análise estratificada de todas as doses fracionadas (1/5 a 1/100) diferentemente desta revisão que analisa somente a dose fracionada em 1/5 da dose padrão, conforme a recomendação da OMS.

Os 18 artigos que apresentaram dados sobre a imunogenicidade basearam os seus achados na média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizantes contra a febre amarela obtidos pelo método de *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT), em tempos diversificados: nove em cerca de 30 dias apenas e os outros nove variando de poucos a 21 anos após a vacinação, notando-se uma queda progressiva e até expressiva de anticorpos ao longo dos anos.

Apesar do PRNT ser o padrão-ouro para a determinação dos anticorpos neutralizantes para FA, diferenças metodológicas entre os laboratórios podem influenciar a sensibilidade do método e dificultar a comparação entre estudos (MONATH et al, 2008). Por isso, é fortemente recomendável a utilização de um soro imune de FA de referência internacional para reporte dos títulos em unidades internacionais, de modo a permitir a padronização dos resultados (FERGUSON et al., 2010).

A duração da imunidade conferida pela vacina contra a febre amarela tem sido alvo de discussões e revisões. Segundo recomendações da Organização Mundial da Saúde de 2003, além da vacinação rotineira contra a febre amarela em residentes e viajantes de áreas com risco de transmissão da doença a partir dos 9 meses de idade, estaria indicada também uma revacinação desses indivíduos.

Dessa forma, o Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia (CIVP) contra a Febre Amarela seria válido apenas nos primeiros dez anos após a vacinação primária, sendo requerida uma revacinação após este período (WILDER-SMITH, 2019). Entretanto, essa recomendação de revacinação foi questionada, pois alguns

trabalhos indicaram que a proteção conferida durava pelo menos 20 a 35 anos, podendo provavelmente perpetuar por toda a vida (GOTUZZO; YACTAYO; CÓRDOVA, 2013)

No ano de 2013, a OMS retirou a recomendação de reforço da vacina contra a febre amarela a cada 10 anos, considerando como suficiente, em termos gerais, dose única da vacina. Entretanto, essa decisão sobre a retirada de doses de reforço da vacina contra febre amarela ainda é controversa e necessita de evidências científicas convincentes (COLLABORATIVE GROUP FOR STUDIES OF YELLOW FEVER VACCINE, 2015).

Os 22 artigos que apresentaram dados sobre a segurança descreveram os eventos adversos graves como muito raros, ou seja, com a frequência $< 0,01\%$, independentemente da natureza do estudo, experimental ou observacional. E os eventos adversos totais como muito raros, ou seja, com a frequência $< 0,01\%$, a muito comuns, ou seja, com a frequência $\geq 10\%$, sendo estas predominantes em estudos experimentais e naqueles observacionais realizados em países desenvolvidos. Estes dados foram muito semelhantes àqueles descritos nos documentos de registro (bulas) das vacinas.

Comparando-se os achados dos estudos clínicos, a vacina contra a febre amarela foi raramente associada a eventos adversos graves ($\leq 1/10.000$): anafilaxia, doença neurológica aguda, doença viscerotrópica aguda e hipersensibilidade. Porém, muito comumente ou comumente associada a sintomas leves que desapareciam espontaneamente ($> 1/10$): cefaleia e mialgia; e ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): dor no local da aplicação, eritema, febre e náuseas.

De fato, esses resultados eram esperados, pois os 10 estudos experimentais selecionados eram ensaios clínicos randomizados, classificados em um nível de evidência científica superior, nos quais os protocolos de pesquisa determinavam uma farmacovigilância ativa. Já os demais 12 estudos observacionais, dependiam da notificação espontânea, ainda que estimulada, de eventos adversos.

Conforme explorado no Artigo 1 (Anexo A), de acordo com os dados publicados, 48% da população mundial vive em países sem quaisquer sistemas de vigilância de segurança de vacinas. Além disso, poucas nações desenvolvem a farmacovigilância ativa de vacinas, como a Austrália, Canadá e Cuba, enquanto a maioria depende da farmacovigilância passiva, porém mais incentivada, conforme o desenvolvimento socioeconômico, reduzindo as taxas de subnotificações.

Esta revisão sistemática da imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela teve o intuito de corroborar com respostas existentes sobre a dose padrão, e dirimir dúvidas pouco exploradas sobre a fracionada. Entretanto podem ser citadas algumas limitações: não se pode descartar que estudos relevantes não tenham sido recuperados nas buscas. A estratégia de busca utilizada, não incluiu literatura cinzenta nem busca manual em revistas específicas. Além disso, oito artigos candidatos à seleção não foram incluídos devido à impossibilidade de tradução (japonês, mandarim e russo). Contudo, acredita-se que a busca em quatro grandes bases internacionais e listas de referências dos artigos selecionados minimizaram a possibilidade de perdas.

Diante dessas questões relacionadas à imunogenicidade, outros estudos são importantes tais como o estudo de Fase IV intitulado “Imunidade contra a febre amarela após uma dose da vacina em crianças e adultos: estudo de coorte em área não endêmica”¹⁶, patrocinado pela Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz (equipe da qual faço parte), desde julho de 2016, cujo objetivo principal é avaliar a evolução da resposta imunológica, em cerca de 4.750 participantes não vacinados contra a febre amarela, pelo período de 10 anos.

Para as questões relacionadas à segurança da vacina, outros estudos comparativos entre dose padrão e dose fracionada estão sendo conduzidos em parceria do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Governo do Estado de São Paulo, com a Farmacovigilância de Bio-Manguinhos, equipe que coordeno. O estudo “Farmacovigilância de eventos adversos pós-vacinação de febre amarela no Estado de São Paulo nos anos de 2017 e 2018”¹⁷, objetiva comparar dados de segurança entre as doses padrão e fracionada da vacina contra a febre amarela.

Por fim, considerando os estudos observacionais, grande maioria (70%) daqueles incluídos nessa revisão sistemática, a abordagem de análise a partir do *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (Moose) pode contribuir com a avaliação sobre o perfil de imunogenicidade e segurança da vacina contra febre amarela (STROUP, 2000).

¹⁶ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02555072.

¹⁷ Plataforma Brasil CAAE: 37233620.5.0000.0086 e Parecer: 4.258.944.

8 CONCLUSÃO

A estimativa combinada proveniente dos ensaios clínicos para a imunogenicidade da dose padrão foi de 97% (IC 95% = 95; 98%), enquanto para a segurança relacionada a eventos adversos totais, 49% (IC 95% = 40; 59%), e graves, 0% (IC 95% = 0; 1%). Embora não tenha sido possível calcular estimativas combinadas da imunogenicidade e da segurança da vacina contra a febre amarela em dose fracionada, os resultados da revisão sistemática e das metanálises sugerem o uso da vacina contra a febre amarela, tanto em dose padrão quanto em dose fracionada, enquanto estratégias eficientes e seguras de prevenção da doença.

No entanto, ainda permanecem algumas questões debatidas nas discussões do *Advisory Committee on Immunization Practices* (Acip) e do *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (Sage): quão durável é a imunidade induzida pela vacina contra a febre amarela e o que constitui imunidade protetora contra o *Vírus da febre amarela*?

Para responder, dados adicionais são necessários, incluindo aqueles obtidos a partir da vigilância de eventos adversos pós-vacinação (EAPV). Com o atual ressurgimento de doenças evitáveis por vacinas, o crescimento dos movimentos antivacínistas e a crescente influência das mídias sociais na opinião pública, é extremamente importante ter informações constantemente atualizadas e abrangentes sobre a segurança das vacinas, permitindo que os programas de imunização elaborem de forma rápida e clara respostas a eventos adversos.

A falta de um sistema de vigilância eficaz pode causar danos incalculáveis à credibilidade de um programa de imunização e levar a grandes reduções na cobertura vacinal, que é difícil de recuperar. Os profissionais de saúde devem estar cientes de seu importante papel nesse processo, pois são o portal de entrada para informações sobre segurança de vacinas.

O Brasil vive o ressurgimento de doenças como sarampo e febre amarela. O esforço coletivo é fundamental para superar o descrédito e o medo das vacinas e retornar aos níveis ideais de cobertura vacinal. A informação é a melhor forma de combater o medo. A vigilância de EAPV é um componente essencial para gerar as

evidências necessárias para garantir vacinas eficazes e seguras para uso no Brasil. Atividades estruturadas na vigilância de eventos adversos para proteger a população e salvaguardar os programas de imunização são consolidadas em sistemas especificamente dedicados a fornecer resposta rápida e eficaz às notificações de efeitos indesejáveis reais ou presumidos da aplicação de vacinas. Apesar dos avanços importantes, há muito espaço para melhorias, especialmente no relato e investigação desses eventos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Bula da vacina febre amarela (atenuada). 6 dez. 2019. **Bulário eletrônico**. Disponível em:

[https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=vacina%20febre%20amar%20\(atenuada\)](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=vacina%20febre%20amar%20(atenuada)). Acesso em: 29 mar. 2021.

BARROS, Mayara Hamilko de; AVELLEIRA, João Carlos Regazzi; MENDES, Kleiser Aparecida Pereira; BARROS, Mayara Hamilko de; AVELLEIRA, João Carlos Regazzi; MENDES, Kleiser Aparecida Pereira. Impact of yellow fever vaccine on patients with psoriasis: preliminary results. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 6, p. 757–759, nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2018.11.001>.

BELMUSTO-WORN, Vivian E.; SANCHEZ, Jose L.; MCCARTHY, Karen; NICHOLS, Richard; BAUTISTA, Christian T.; MAGILL, Alan J.; PASTOR-CAUNA, Giovanna; ECHEVARRIA, Carlos; LAGUNA-TORRES, Victor A.; SAMAME, Billey K.; BALDEON, Maria E.; BURANS, James P.; OLSON, James G.; BEDFORD, Philip; KITCHENER, Scott; MONATH, Thomas P. Randomized, double-blind, phase III, pivotal field trial of the comparative immunogenicity, safety, and tolerability of two yellow fever 17D vaccines (Arilvax and YF-VAX) in healthy infants and children in Peru. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, United States, v. 72, n. 2, p. 189–197, fev. 2005.

BENCHIMOL, J. How Brazil joined the quest for a yellow fever vaccine. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 91, n. 3, p. 165–166, 2013.

<https://doi.org/10.2471/BLT.13.030313>.

BISCAYART, Cristián; CARREGA, María Eugenia Pérez; SAGRADINI, Sandra; GENTILE, Angela; STECHER, Daniel; ORDUNA, Tomás; BENTANCOURT, Silvia; JIMÉNEZ, Salvador García; FLYNN, Luis Pedro; ARCE, Gabriel Pirán; UBOLDI, María Andrea; BUGNA, Laura; MORALES, María Alejandra; DIGILIO, Clara; FABBRI, Cintia; ENRÍA, Delia; DIOSQUE, Máximo; VIZZOTTI, Carla. Yellow fever vaccine-associated adverse events following extensive immunization in Argentina. **Vaccine**, Netherlands, v. 32, n. 11, p. 1266–1272, 5 mar. 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.015>.

BRASIL. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em:

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf. Acesso em: 12 maio 2020.

BREUGELMANS, J. G.; LEWIS, R. F.; AGBENU, E.; VEIT, O.; JACKSON, D.; DOMINGO, C.; BÖTHE, M.; PEREA, W.; NIEDRIG, M.; GESSNER, B. D.; YACTAYO, S. Adverse events following yellow fever preventive vaccination campaigns in eight African countries from 2007 to 2010. **Vaccine**, Netherlands, v. 31, n. 14, p. 1819–1829, 3 abr. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.054>.
BRINK, Susan. **Yellow Fever Timeline: The History Of A Long Misunderstood Disease**. 28 ago. 2016. **Goats and Soda**. [NPR's Global health and development blog]. Disponível em: <https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2016/08/28/491471697/yellow-fever-timeline-the-history-of-a-long-misunderstood-disease>. Acesso em: 27 mar. 2021.

CAMACHO, Luiz Antonio Bastos; FREIRE, Marcos da Silva; LEAL, Maria da Luz Fernandes; AGUIAR, Savitri Gomes de; NASCIMENTO, Jussara Pereira do; IGUCHI, Takumi; LOZANA, José de Azevedo; FARIAS, Roberto Henrique Guedes. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. **Revista de saude publica**, Brazil, v. 38, n. 5, p. 671–678, out. 2004. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102004000500009>.

CARTER, HR. *Yellow Fever: An Epidemiological and Historical Study of Its Place of Origin*. **Williams & Wilkins**, 1931.

CASEY, Rebecca M.; HARRIS, Jennifer B.; AHUKA-MUNDEKE, Steve; DIXON, Meredith G.; KIZITO, Gabriel M.; NSELE, Pierre M.; UMUTESI, Grace; LAVEN, Janeen; KOSOY, Olga; PALUKU, Gilson; GUEYE, Abdou S.; HYDE, Terri B.; EWETOLA, Raimi; SHERIA, Guylain K. M.; MUYEMBE-TAMFUM, Jean-Jacques; STAPLES, J. Erin. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak - Final Report. **The New England journal of medicine**, v. 381, n. 5, p. 444–454, 1 ago. 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710430>.

CAVALCANTE, Karina Ribeiro Leite Jardim; TAUIL, Pedro Luiz. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 11–20, mar. 2016. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742016000100002>.

CDC. Yellow Fever. 16 jan. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/yellowfever/index.html>. Acesso em: 18 maio 2020.

CHEN, L.C. China Medical Board: A century of Rockefeller health philanthropy. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 717–719, 2014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60965-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60965-X).

COLLABORATIVE GROUP FOR STUDIES OF YELLOW FEVER VACCINE. A randomised double-blind clinical trial of two yellow fever vaccines prepared with substrains 17DD and 17D-213/77 in children nine-23 months old. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 6, p. 771–780, set. 2015.

COUTO-LIMA, Dinair; MADEC, Yoann; BERSOT, Maria Ignez; CAMPOS, Stephanie Silva; MOTTA, Monique de Albuquerque; SANTOS, Flávia Barreto dos; VAZEILLE, Marie; VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, Ricardo; FAILLOUX, Anna-Bella. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent Aedes populations. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 4848, dez. 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05186-3>.

CUNHA, Mônica P. L.; DÓREA, José G.; MARQUES, Rejane C.; LEÃO, Renata S. Vaccine adverse events reported during the first ten years (1998-2008) after introduction in the state of Rondonia, Brazil. **BioMed research international**, v. 2013, p. 853083, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/853083>.

DA COSTA-ROCHA, IA, Campi-Azevedo, AC, Peruhype-Magalhaes, V, Coelho-Dos-Reis, JG, Fradico, JRB, Souza-Lopes, T, Reis, LR, Freire, LC, Costa-Pereira, C, De Melo Mambrini, JV, De Sousa Maia, MDL, De Lima, SMB, De Noronha, TG, Xavier, JR, Camacho, LAB, De Albuquerque, EM, Farias, RHG, Da Matta de Castro, T, Homma, A, Romano, APM, Domingues, CM, De Menezes Martins, R, Teixeira-Carvalho, A; MARTINS-FILHO, OA. Duration of humoral and cellular immunity 8 years after administration of reduced doses of the 17DD-yellow fever vaccine. **Frontiers in immunology**, v. 10, n. JUN, 2019. DOI 10.3389/fimmu.2019.01211. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01960752/full>.

DE FREITAS, Caroline S.; HIGA, Luiza M.; SACRAMENTO, Carolina Q.; FERREIRA, André C.; REIS, Patrícia A.; DELVECCHIO, Rodrigo; MONTEIRO, Fabio L.; BARBOSA-LIMA, Giselle; JAMES WESTGARTH, Harrison; VIEIRA, Yasmine Rangel; MATTOS, Mayara; ROCHA, Natasha; HOELZ, Lucas Villas Bôas; LEME, Rennan Papaleo Paes; BASTOS, Mônica M.; RODRIGUES, Gisele Olinto L.; LOPES, Carla Elizabeth M.; QUEIROZ-JUNIOR, Celso Martins; LIMA, Cristiano X.; SOUZA, Thiago Moreno L. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both in vitro and in vivo. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 1, p. e0007072, jan. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007072>.

DE MENEZES MARTINS, Reinaldo; FERNANDES LEAL, Maria da Luz; HOMMA, Akira. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 11, n. 9, p. 2183–2187, 2015. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1022700>.

DE MENEZES MARTINS, Reinaldo; MAIA, Maria de Lourdes S.; DE LIMA, Sheila Maria Barbosa; DE NORONHA, Tatiana Guimarães; XAVIER, Janaina Reis; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos; DE ALBUQUERQUE, Elizabeth Maciel; FARIAS, Roberto Henrique Guedes; DA MATTA DE CASTRO, Thalita; HOMMA, Akira. Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. **Vaccine**, v. 36, n. 28, p. 4112–4117, 27 jun. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.041>.

DE NORONHA, Tatiana Guimarães; DE LOURDES DE SOUSA MAIA, Maria; GERALDO LEITE RIBEIRO, José; CAMPOS LEMOS, Jandira Aparecida; MARIA BARBOSA DE LIMA, Sheila; MARTINS-FILHO, Olindo Assis; CAMPI-AZEVEDO, Ana Carolina; DA SILVA FREIRE, Marcos; DE MENEZES MARTINS, Reinaldo; BASTOS CAMACHO, Luiz Antonio. Duration of post-vaccination humoral immunity against yellow fever in children. **Vaccine**, Netherlands, v. 37, n. 48, p. 7147–7154, 15 nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.051>.

DOMINGO, C.; FRAISSINET, J.; ANSAH, P.O.; KELLY, C.; BHAT, N.; SOW, S.O.; MEJÍA, J.E. Long-term immunity against yellow fever in children vaccinated during infancy: a longitudinal cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 12, p. 1363–1370, 2019. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30323-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30323-8).

DURBIN, Anna P.; SETSE, Rosanna; OMER, Saad B.; PALMER, James G.; SPAEDER, Jeffrey A.; BAKER, Judy; LESSANS, Frances; HALSEY, Neal A. Monitoring adverse events following yellow fever vaccination using an integrated telephone and Internet-based system. **Vaccine**, Netherlands, v. 27, n. 44, p. 6143–6147, 19 out. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.08.024>.

EDUPUGANTI, Srilatha; EIDEX, Rachel B.; KEYSERLING, Harry; AKONDY, Rama S.; LANCIOTTI, Robert; ORENSTEIN, Walter; DEL RIO, Carlos; PAN, Yi; QUEREC, Troy; LIPMAN, Harvey; BARRETT, Alan; AHMED, Rafi; TEUWEN, Dirk; CETRON, Martin; MULLIGAN, Mark J. A randomized, double-blind, controlled trial of the 17D yellow fever virus vaccine given in combination with immune globulin or placebo: comparative viremia and immunogenicity. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 88, n. 1, p. 172–177, jan. 2013. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0179>.

FARIA, N. R.; KRAEMER, M. U. G.; HILL, S. C.; JESUS, J. Goes de; AGUIAR, R. S.; IANI, F. C. M.; XAVIER, J.; QUICK, J.; PLESSIS, L. du; DELLICOUR, S.; THÉZÉ, J.; CARVALHO, R. D. O.; BAELE, G.; WU, C.-H.; SILVEIRA, P. P.; ARRUDA, M. B.; PEREIRA, M. A.; PEREIRA, G. C.; LOURENÇO, J.; ... PYBUS, O. G. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. **Science**, v. 361, n. 6405, seq. Research Article, p. 894–899, 31 ago. 2018. <https://doi.org/10.1126/science.aat7115>.

FERGUSON, Morag; SHIN, Jinho; KNEZEVIC, Ivana; MINOR, Philip; BARRETT, Alan. WHO Working Group on Technical Specifications for Manufacture and Evaluation of Yellow Fever Vaccines, Geneva, Switzerland, 13-14 May 2009. **Vaccine**, v. 28, n. 52, p. 8236–8245, 6 dez. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.070>.

FERNANDES, Guilherme Côrtes; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos; SÁ CARVALHO, Marília; BATISTA, Maristela; DE ALMEIDA, Sonia Maria Rodrigues. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. **Vaccine**, Netherlands, v. 25, n. 16, p. 3124–3128, 20 abr. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.078>.

FITZNER, Julia; COULIBALY, Daouda; KOUADIO, Daniel Ekra; YAVO, Jean Claude; LOUKOU, Yao Guillaume; KOUDOU, Paul Odehour; COULOMBIER, Denis. Safety of the yellow fever vaccine during the September 2001 mass vaccination campaign in Abidjan, Ivory Coast. **Vaccine**, Netherlands, v. 23, n. 2, p. 156–162, 25 nov. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.05.018>.

FRIERSON, J.G. The yellow fever vaccine: A history. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 83, n. 2, p. 77–85, 2010.

GOTUZZO, Eduardo; YACTAYO, Sergio; CÓRDOVA, Erika. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 89, n. 3, p. 434–444, set. 2013. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0264>.

ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). mar. 2020. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 17 maio 2020.

J, Burkhard; A, Ciurea; C, Gabay; P, Hasler; R, Müller; M, Niedrig; J, Fehr; P, Villiger; LG, Visser; AW, de Visser; UA, Walker; C, Hatz; S, Bühler. Long-term immunogenicity after yellow fever vaccination in immunosuppressed and healthy individuals. **Vaccine**, v. 38, n. 19, p. 3610–3617, 5 jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.042>.

JEAN, Kévin; DONNELLY, Christl A.; FERGUSON, Neil M.; GARSKE, Tini. A Meta-Analysis of Serological Response Associated with Yellow Fever Vaccination. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 95, n. 6, p. 1435–1439, 7 dez. 2016. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0401>.

JIA, Qingshuai; JIA, Chonglai; LIU, Yuandong; YANG, Yunkai; QI, Jinrong; TONG, Libo; CHEN, Haiping; ZHANG, Min; CHE, Jibo; LI, Bing; LI, Zijian. Clinical evidence for the immunogenicity and immune persistence of vaccination with yellow fever virus strain 17D in Chinese peacekeepers deployed to Africa. **Antiviral research**, Netherlands, v. 162, p. 1–4, fev. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.12.001>.

JULANDER, Justin G. Experimental therapies for yellow fever. **Antiviral research**, v. 97, n. 2, p. 169–179, fev. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.12.002>.
 LANG, J.; ZUCKERMAN, J.; CLARKE, P.; BARRETT, P.; KIRKPATRICK, C.; BLONDEAU, C. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, United States, v. 60, n. 6, p. 1045–1050, jun. 1999. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.1045>.

LINDSEY, Nicole P.; RABE, Ingrid B.; MILLER, Elaine R.; FISCHER, Marc; STAPLES, J. Erin. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. **Journal of travel medicine**, England, v. 23, n. 5, maio 2016. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw045>.

LINDSEY, Nicole P.; SCHROEDER, Betsy A.; MILLER, Elaine R.; BRAUN, M. Miles; HINCKLEY, Alison F.; MARANO, Nina; SLADE, Barbara A.; BARNETT, Elizabeth D.; BRUNETTE, Gary W.; HORAN, Katherine; STAPLES, J. Erin; KOZARSKY, Phyllis E.; HAYES, Edward B. Adverse event reports following yellow fever vaccination. **Vaccine**, Netherlands, v. 26, n. 48, p. 6077–6082, 11 nov. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.009>.

LÓPEZ, Pio; LANATA, Claudio F.; ZAMBRANO, Betzana; CORTÉS, Margarita; ANDRADE, Teresa; AMEMIYA, Isabel; TERRONES, Cynthia; GIL, Ana I.; VERASTEGUI, Hector; MARQUEZ, Viviana; CREVAT, Denis; JEZORWSKI, John; NORIEGA, Fernando. Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccine (Stamaril) When Administered Concomitantly With a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Toddlers at 12-13 Months of Age in Colombia and Peru: A Randomized Trial. **The Pediatric infectious disease journal**, United States, v. 35, n. 10, p. 1140–1147, out. 2016. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001250>.

LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, Ricardo; VAZEILLE, Marie; FILIPPIS, Ana Maria Bispo de; FAILLOUX, Anna-Bella. Oral Susceptibility to Yellow Fever Virus of *Aedes aegypti* from Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 3, p. 437–439, abr. 2002. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762002000300031>.

LOVATTO, P.A.; LEHNEN, C.R.; ANDRETTA, I.; CARVALHO, A.D.; HAUSCHILD, L. Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 285–294, 2007.

MARTINS, Reinaldo de Menezes; MAIA, Maria de Lourdes de S.; SANTOS, Eliane Matos dos; CRUZ, Robson Leite de S.; DOS SANTOS, Paulo Roberto G.; CARVALHO, Sandra Maria Deotti; SATO, Helena Keiko; SCHERMANN, Maria Teresa; MOHRDIECK, Renate; LEAL, Maria da Luz Fernandes; HOMMA, Akira. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil. **Procedia in Vaccinology**, Global Vaccine Research Forum, Bamako, Mali, 6-9 December 2009. v. 2, n. 2, p. 178–183, 1 jan. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.provac.2010.07.012>.

MARTINS, Reinaldo de Menezes; PAVÃO, Ana Luiza Braz; DE OLIVEIRA, Patrícia Mouta Nunes; DOS SANTOS, Paulo Roberto Gomes; CARVALHO, Sandra Maria D.; MOHRDIECK, Renate; FERNANDES, Alexandre Ribeiro; SATO, Helena Keiko; DE FIGUEIREDO, Patricia Mandali; VON DOELLINGER, Vanessa Dos Reis; LEAL, Maria da Luz Fernandes; HOMMA, Akira; MAIA, Maria de Lourdes S. Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. **Vaccine**, Netherlands, v. 32, n. 49, p. 6676–6682, 20 nov. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.003>.

MARTINS, Reinaldo M.; MAIA, Maria de Lourdes S.; FARIAS, Roberto Henrique G.; CAMACHO, Luiz Antonio B.; FREIRE, Marcos S.; GALLER, Ricardo; YAMAMURA, Anna Maya Yoshida; ALMEIDA, Luiz Fernando C.; LIMA, Sheila Maria B.; NOGUEIRA, Rita Maria R.; SÁ, Gloria Regina S.; HOKAMA, Darcy A.; DE CARVALHO, Ricardo; FREIRE, Ricardo Aguiar V.; PEREIRA FILHO, Edson; LEAL, Maria da Luz Fernandes; HOMMA, Akira. 17DD yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 9, n. 4, p. 879–888, abr. 2013. <https://doi.org/10.4161/hv.22982>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Febre amarela: sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2020. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>. Acesso em: 17 maio 2020.

MOHER, D.; BOOTH, A.; STEWART, L. How to reduce unnecessary duplication: use PROSPERO. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 121, n. 7, p. 784–786, 2014. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12657>.

MOHER, David; LIBERATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; ALTMAN, Douglas G.; GROUP, The PRISMA. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **The Lancet. Infectious diseases**, United States, v. 1, n. 1, p. 11–20, ago. 2001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00016-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00016-0).

MONATH, Thomas P.; CETRON, Martin S.; MCCARTHY, Karen; NICHOLS, Richard; ARCHAMBAULT, W. Tad; WELD, Leisa; BEDFORD, Philip. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. **Human vaccines**, United States, v. 1, n. 5, p. 207–214, out. 2005. <https://doi.org/10.4161/hv.1.5.2221>.

MONATH, Thomas P.; NICHOLS, Richard; ARCHAMBAULT, W. Tad; MOORE, Linda; MARCHESANI, Ron; TIAN, Jason; SHOPE, Robert E.; THOMAS, Nicola; SCHRADER, Robert; FURBY, Dean; BEDFORD, Philip. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, United States, v. 66, n. 5, p. 533–541, maio 2002. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2002.66.533>.

MONATH, Thomas P.; VASCONCELOS, Pedro F. C. Yellow fever. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.030>.

MS, SVS. Manual de manejo clínico da febre amarela. 1 jan. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/03/manual_manejo_febre_amarela_3dez20_isbn.pdf. Acesso em: 28 mar. 2021.

MSD. Febre amarela - Doenças infecciosas. 2018. **Manuais MSD edição para profissionais**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/arbov%C3%ADrus,-arenav%C3%ADrus-e-filov%C3%ADrus/febre-amarela>. Acesso em: 18 maio 2020.

NORDIN, James D.; PARKER, Emily D.; VAZQUEZ-BENITEZ, Gabriela; KHARBANDA, Elyse O.; NALEWAY, Allison; MARCY, S. Michael; MOLITOR, Beth; KUCKLER, Leslie; BAGGS, James. Safety of the yellow Fever vaccine: a retrospective study. **Journal of travel medicine**, England, v. 20, n. 6, p. 368–373, dez. 2013. <https://doi.org/10.1111/jtm.12070>.

NORRBY, Erling. Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. **The Journal of experimental medicine**, v. 204, n. 12, p. 2779–2784, 26 nov. 2007. <https://doi.org/10.1084/jem.20072290>.

NZOLO, Didier; ENGO BIONGO, Aline; KUEMMERLE, Andrea; LUSAKIBANZA, Mariano; LULA, Yves; NSENGI, Ntamabyaliro; NSIBU NDOSIMAO, Celestin; TONA LUTETE, Gaston; VAN GEERTRUYDEN, Jean-Pierre. Safety profile of fractional dosing of the 17DD Yellow Fever Vaccine among males and females: Experience of a community-based pharmacovigilance in Kinshasa, DR Congo. **Vaccine**, Netherlands, v. 36, n. 41, p. 6170–6182, 1 out. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.052>.

OLDSTONE, Michael B. A. **Viruses, plagues, and history: past, present, and future**. Rev. and updated ed. Oxford; New York: Oxford University Press, 2010.

OLIVEIRA, Patrícia Mouta Nunes de; LIGNANI, Letícia Kegele; CONCEIÇÃO, Deborah Araújo da; FARIAS, Paula Molinari Cardoso de Mello; TAKEY, Paulo Roberto Gomes; MAIA, Maria de Lourdes de Sousa; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos; OLIVEIRA, Patrícia Mouta Nunes de; LIGNANI, Letícia Kegele; CONCEIÇÃO, Deborah Araújo da; FARIAS, Paula Molinari Cardoso de Mello; TAKEY, Paulo Roberto Gomes; MAIA, Maria de Lourdes de Sousa; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos. O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020. DOI 10.1590/0102-311x00182019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2020001402001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 28 mar. 2021.

OUZZANI, Mourad; HAMMADY, Hossam; FEDOROWICZ, Zbys; ELMAGARMID, Ahmed. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, 2016. DOI 10.1186/s13643-016-0384-4. Disponível em: <https://link.springer.com/epdf/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 12 maio 2020.

PATTERSON, K. D. Yellow fever epidemics and mortality in the United States, 1693-1905. **Social Science & Medicine (1982)**, v. 34, n. 8, p. 855–865, abr. 1992. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(92\)90255-o](https://doi.org/10.1016/0277-9536(92)90255-o).

PFISTER, Markus; KÜRSTEINER, Oliver; HILFIKER, Helene; FAVRE, Didier; DURRER, Peter; ENNAJI, Abdallah; L'AGE-STEHR, Johanna; KAUFHOLD, Achim; HERZOG, Christian. Immunogenicity and safety of BERNA-YF compared with two other 17D yellow fever vaccines in a phase 3 clinical trial. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, United States, v. 72, n. 3, p. 339–346, mar. 2005. .

POSSAS, Cristina; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, Ricardo; TAUIL, Pedro Luiz; PINHEIRO, Francisco de Paula; PISSINATTI, Alcides; CUNHA, Rivaldo Venâncio da; FREIRE, Marcos; MARTINS, Reinaldo Menezes; HOMMA, Akira; POSSAS, Cristina; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, Ricardo; TAUIL, Pedro Luiz; PINHEIRO, Francisco de Paula; PISSINATTI, Alcides; CUNHA, Rivaldo Venâncio da; FREIRE, Marcos; MARTINS, Reinaldo Menezes; HOMMA, Akira. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 10, 2018. DOI 10.1590/0074-02760180278. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0074-02762018001000200&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 14 maio 2020.

PRADEU, Thomas; CAROSELLA, Edgardo. On the definition of a criterion of immunogenicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, p. 17858–61, 1 dez. 2006. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608683103>.

R. R: The R Project for Statistical Computing. 2020. Disponível em: <https://www.r-project.org/>. Acesso em: 14 maio 2020.

REZENDE, Izabela Maurício de; SACCHETTO, Lívia; MUNHOZ DE MELLO, Érica; ALVES, Pedro Augusto; IANI, Felipe Campos de Melo; ADELINO, Talita Émile Ribeiro; DUARTE, Myrian Morato; CURY, Ana Luísa Furtado; BERNARDES, André Felipe Leal; SANTOS, Tayrine Araújo; PEREIRA, Leonardo Soares; DUTRA, Maria Rita Teixeira; RAMALHO, Dario Brock; DE THOISY, Benoit; KROON, Erna Geessien; TRINDADE, Giliane de Souza; DRUMOND, Betânia Paiva. Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006538, 4 jun. 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006538>.

RIPOLL, Carlos; PONCE, Amalia; WILSON, Mario M.; SHARIF, Norma; VIDES, José B.; ARMONI, Judith; TEUWEN, Dirk E. Evaluation of two yellow fever vaccines for routine immunization programs in Argentina. **Human vaccines**, United States, v. 4, n. 2, p. 121–126, abr. 2008. <https://doi.org/10.4161/hv.4.2.5216>.

ROUKENS, Anna H.; VOSSEN, Ann C.; BREDENBEEK, Peter J.; VAN DISSEL, Jaap T.; VISSER, Leo G. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. **PloS one**, v. 3, n. 4, p. e1993, 23 abr. 2008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001993>.

SATO, Ana Paula Sayuri. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil? **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 96, 22 nov. 2018. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052001199>.

SBIM. Calendários de Vacinação - SBIm. 2020. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acesso em: 30 nov. 2020.

SCHUMACHER, Z.; BOURQUIN, C.; HEININGER, U. Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland—1991–2001. **Vaccine**, v. 28, n. 24, p. 4059–4064, 28 maio 2010. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.002>.

SHEARER, Freya M.; LONGBOTTOM, Joshua; BROWNE, Annie J.; PIGOTT, David M.; BRADY, Oliver J.; KRAEMER, Moritz U. G.; MARINHO, Fatima; YACTAYO, Sergio; DE ARAÚJO, Valdelaine E. M.; DA NÓBREGA, Aglaêr A.; FULLMAN, Nancy; RAY, Sarah E.; MOSSER, Jonathan F.; STANAWAY, Jeffrey D.; LIM, Stephen S.; REINER, Robert C. Jr; MOYES, Catherine L.; HAY, Simon I.; GOLDING, Nick. Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. **The Lancet. Global health**, v. 6, n. 3, p. e270–e278, mar. 2018. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30024-X).

SLIM, Karem; NINI, Emile; FORESTIER, Damien; KWIATKOWSKI, Fabrice; PANIS, Yves; CHIPPONI, Jacques. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. **ANZ journal of surgery**, v. 73, n. 9, p. 712–716, set. 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>.

STAPLES, J. Erin; BARRETT, Alan D. T.; WILDER-SMITH, Annelies; HOMBACH, Joachim. Review of data and knowledge gaps regarding yellow fever vaccine-induced immunity and duration of protection. **npj Vaccines**, v. 5, n. 1, p. 1–7, 6 jul. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0205-6>.

STAPLES, J. Erin; MONATH, Thomas P.; GERSHMAN, Mark D.; BARRETT, Alan D. T. 63 - Yellow Fever Vaccines. *In*: PLOTKIN, Stanley A.; ORENSTEIN, Walter A.; OFFIT, Paul A.; EDWARDS, Kathryn M. (orgs.). **Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)**. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 1181-1265.e20. DOI 10.1016/B978-0-323-35761-6.00063-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357616000638>. Acesso em: 29 mar. 2021.

STERNE, Jonathan A. C.; SAVOVIĆ, Jelena; PAGE, Matthew J.; ELBERS, Roy G.; BLENCOWE, Natalie S.; BOUTRON, Isabelle; CATES, Christopher J.; CHENG, Hung-Yuan; CORBETT, Mark S.; ELDRIDGE, Sandra M.; EMBERSON, Jonathan R.; HERNÁN, Miguel A.; HOPEWELL, Sally; HRÓBJARTSSON, Asbjørn; JUNQUEIRA, Daniela R.; JÜNI, Peter; KIRKHAM, Jamie J.; LASSERSON, Toby; LI, Tianjing; ... HIGGINS, Julian P. T. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 366, p. l4898, 28 2019. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.

STRODE, GK. Yellow Fever. **McGraw-Hill Book Co.**, 1951.
STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. C.; OLKIN, I.; WILLIAMSON, G. D.; RENNIE, D.; MOHER, D.; BECKER, B. J.; SIPE, T. A.; THACKER, S. B. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008–2012, 19 abr. 2000. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.
VACINAS. [s. d.]. **Fiocruz**. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/vacinas>. Acesso em: 30 nov. 2020.

WHO. **A global strategy to eliminate yellow fever epidemics (EYE) 2017–2026.**

Geneve: World Health Organization, 2018. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272408>. Acesso em: 12 maio 2020.

WHO. Yellow fever. 7 maio 2019. **WHO**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>. Acesso em: 29 mar. 2021.

WILDER-SMITH, A. Yellow Fever in Travelers. **Current Infectious Disease**

Reports, v. 21, n. 11, 2019. DOI 10.1007/s11908-019-0701-x. Disponível em:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003494420&from=export>.

ZOTERO. Zotero | Your personal research assistant. 2 mar. 2021. **Zotero**. [Personal research assistant]. Disponível em: <https://www.zotero.org/>. Acesso em: 28 mar. 2021.

APÊNDICE A – Formulário de Extração de Dados

Pesquisa: Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela:
revisão sistemática e metanálise

Pesquisador(a): _____

Data de coleta: __/__/2020

Informações gerais sobre o estudo

Número de identificação:	
Título:	
Autores:	
Revista:	
Ano de publicação:	
País:	
Idioma de publicação:	
Instituição financiadora:	

Características do estudo¹⁸

Desenho:	<input type="checkbox"/> prospectivo	
	<input type="checkbox"/> retrospectivo	
	<input type="checkbox"/> experimental	
	<input type="checkbox"/> observacional	<input type="checkbox"/> caso-controle <input type="checkbox"/> coorte <input type="checkbox"/> seccional
	<input type="checkbox"/> outros: _____	
Período:		

¹⁸ Os dados devem ser coletados preferencialmente da seção “Metodologia”.

Características da população de estudo¹⁹

População:	n = _____	
Idade:	<input type="checkbox"/> infantil (1 a 24 meses) n = _____%; <input type="checkbox"/> pré-escolar (2-5 anos) n = _____%; <input type="checkbox"/> crianças (6-12 anos) n = _____%; <input type="checkbox"/> adolescentes (13-18 anos) n = _____%; <input type="checkbox"/> adultos (19-44 anos) n = _____%; <input type="checkbox"/> meia idade (45-64 anos) n = _____%; <input type="checkbox"/> idosos (65-79 anos) n = _____%; <input type="checkbox"/> idosos (\geq 80 anos) n = _____%	
Sexo:	F: _____% M: _____%	
Local:	<input type="checkbox"/> ambulatório <input type="checkbox"/> hospital	
Método diagnóstico:	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> isolamento viral <input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> PRNT <input type="checkbox"/> outros: _____	
Eficácia e segurança	<input type="checkbox"/> Eficácia:	_____ _____ _____ (...)
	<input type="checkbox"/> Segurança:	_____ _____ _____ (...)

Observações

¹⁹ Os dados devem ser coletados preferencialmente das seções “Metodologia” e “Resultados”;

ANEXO A – Artigo 1

Surveillance of adverse events following immunization in the late 2010s: an overview of the importance, tools, and challenges

O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios

El panorama de la vigilancia de eventos adversos posvacunación al final de la década de 2010: importancia, herramientas y desafíos

Patrícia Mouta Nunes de Oliveira ¹
Letícia Kegele Lignani ¹
Deborah Araújo da Conceição ¹
Paula Molinari Cardoso de Mello Farias ¹
Paulo Roberto Gomes Takey ¹
Maria de Lourdes de Sousa Maia ¹
Luiz Antonio Bastos Camacho ²

doi: 10.1590/0102-311X00182019

Abstract

Immunization is one of the most effective measures to protect individuals and the population against vaccine-preventable diseases. Vaccines are safe and effective products, but like any other drug they can cause adverse events, which tend to become more visible as the diseases are controlled, eliminated, or eradicated. This study analyzed activities in the surveillance of adverse events following immunization (AEFI) based on data from the scientific literature, websites of immunization programs and health and regulatory agencies, and the authors' expertise in the areas of immunizations and pharmacovigilance. With the increase in the number of vaccines in the basic immunization schedule and expansion of the population's access, it has become essential to establish an efficient surveillance system for AEFI in Brazil. However, underreporting of cases in Brazil and in other countries hinders the detection of AEFI, especially rare events. Constantly updated information on vaccines' risks and benefits allows immunization programs to provide rapid and clear responses to rumors of AEFI. This ensures the system's reliability, especially in the face of the growing antivaccine movement and the increasing influence of social media in public opinion.

Immunization; Immunization Programs; Postmarketing Product Surveillance

Correspondence

P. M. N. Oliveira
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação
Oswaldo Cruz.
Av. Brasil 4365, Pavilhão Rocha Lima, Rio de Janeiro, RJ
21040-900, Brasil.
patricia.mouta@bio.fiocruz.br

¹ Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

² Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro, Brasil.



Introduction

Immunization is one of the most effective public health measures to protect individuals and the population against vaccine-preventable diseases, and is responsible for saving millions of lives. Vaccines are safe and effective products, but like any other drug they can cause adverse events¹. An adverse event following immunization (AEFI) is any unwanted medical occurrence following vaccination, but which does not necessarily bear a causal relationship with the product and can be a symptom, disease, or abnormal laboratory finding².

Two factors increase the perception that vaccines need to be safer than other drugs or treatments: (a) vaccines are normally administered to healthy persons, and thus there is less tolerance of risk when compared to drugs administered to sick persons and (b) AEFI are gaining greater visibility in the population, since fewer people acquire the disease, thanks to consolidated immunization programs, with universal and sometimes mandatory recommendation, and with high sustained coverage of effective vaccines, which has led to the control, elimination, or even eradication of some diseases³.

With the reduction in the prevalence of vaccine-preventable diseases as the result of effective immunization programs, the surveillance and investigation of AEFI have become even more important for public health^{4,5}. There is greater concern about the quality and safety of vaccines, and more information is demanded by the general population and health professionals. In this increasingly complex situation, determining whether a vaccine is the cause of an AEFI or a mere temporal coincidence requires a detailed investigation and careful assessment of causality^{1,5}.

In Brazil, AEFI surveillance is conducted by the National Immunization Program (PNI, in Portuguese) within the Ministry of Health, the vaccine manufacturing laboratories, health professionals, and the user population. Notification and adequate investigation of AEFI allows the correct identification of the events actually caused by the vaccines, while ruling out coincidental events⁶. Surveillance of AEFI is part of pharmacovigilance, defined as the science and the activities related to detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem⁷.

Records of AEFI in individuals vaccinated in the Brazilian public system are made available by the Ministry of Health, through the General Coordination of the PNI (CGPNI, in Portuguese), in the Information System on Surveillance of Adverse Events Following Immunization (SI-EAPV, in Portuguese)^{8,9}. The PNI launched the surveillance of AEFI in 1992, and compulsory notification was established on July 15, 2005¹⁰. For services in the private network, the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa, in Portuguese) provides the National System of Notifications for Health Surveillance (NOTIVISA, in Portuguese)¹¹. The AEFI reported in Brazil thus come from these two sources. Pharmaceutical companies are also required to report AEFI involving their products, under Anvisa RDC n. 4/2009^{12,13}.

The lack of an effective response by health authorities to an event attributed to a vaccine can undermine the population's trust in immunization programs and lead to decreases in vaccination coverage and the resurgence of diseases⁵. A study that assessed trust in vaccines and hesitation to vaccination in Brazil interviewed 952 persons, of whom 16.5% expressed hesitation to vaccinate. Of the five most frequently cited reasons for hesitating to vaccination, three are related to doubts about vaccines' safety and efficacy¹⁴. To guarantee the public trust in national immunization programs, health professionals involved in the process should know the AEFI and be prepared to respond promptly to safety issues, thereby helping to avoid the propagation of fake news and rumors⁵.

In the current age, when fake news is everywhere and spreads with alarming speed, it is imperative to focus efforts on the rapid and mass dissemination of true and reliable news. Timely response to the public's concerns with vaccines' safety and effective communication increase the population's trust and preserve the immunization program's integrity⁸.

According to the study *Is Fake News Making Us Sick?*¹⁵, 67% of the interviewees showed that they believed in at least one inaccurate piece of information on vaccines. The majority of people who did not believe in vaccines' safety had seen negative news on social networks or instant message apps. The propagation of fake news through instant message apps led the Brazilian Ministry of Health to create a channel in 2018 to receive and investigate health news. Through WhatsApp, it is possible to refer a message received, which is analyzed and responded with an assessment of its veracity¹⁶.

The current study thus aimed to analyze surveillance activities for AEFI in Brazil and other countries, based on data published in the scientific literature, websites of immunization programs and health and regulatory agencies, and the authors' expertise in immunizations and pharmacovigilance.

Overview of AEFI surveillance in the world

According to published data, 48% of all people in the world live in countries without surveillance systems for vaccine safety⁹. The WHO Global Vaccine Action Plan (GVAP) identifies the establishment and strengthening of AEFI notification systems as a priority for immunization programs and defines the AEFI reporting ratio (number of AEFI per 100,000 live births) as a performance indicator to monitor the programs' progress⁹. In 1999, World Health Organization (WHO) created the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)⁴ with the aim of strengthening safety activities in vaccine use. The committee publishes reports on safety issues to support immunization programs.

Continuous assessment of vaccines' safety requires comparability between data from clinical trials and surveillance systems. This requires standardized case definitions for adverse events and guidelines for confirmation, registration, and presentation³. In 2000, WHO supported the creation of the Brighton Collaboration, a group that develops standard definitions of adverse events¹⁷. The group pioneered the guidelines for the collection, analysis, and standardized presentation of vaccine safety data³, and 61 guidelines had been developed as of the first half of 2019^{17,18}.

The U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Food and Drug Administration (FDA) have used the Vaccine Adverse Event Report System (VAERS) for surveillance of AEFI since 1990¹⁸. This is a passive reporting system, mandatory for health professionals and manufacturers and accessible to citizens in general. Due to its wide access and accessible database, the VAERS has become a rich source of information on vaccine safety, but the reports should be viewed with caution, since they are not always verified by health professionals. The VAERS data are transmitted to the Uppsala Monitoring Center (UMC; Uppsala, Sweden), the WHO collaborating center for drug safety monitoring^{19,20}.

In Europe, the development of AEFI surveillance has been heterogeneous²¹. Currently, the European Medicines Agency (EMA) uses EudraVigilance, a system that facilitates online reporting of suspected drug-related adverse reactions and the analysis of these data, allowing timely detection of possible safety problems²². The information is available online to the entire population and is an important database for consulting suspected adverse reactions related to drugs, including vaccines.

AEFI surveillance has specificities in each country. Box 1 provides an overview of the similarities and differences between countries, allowing comparison of immunization programs and their respective surveillance systems.

Countries from different continents with varying degrees of socioeconomic development have public immunization programs, except the United States, where the immunization system is not totally financed by the government²³. In all the countries that were evaluated, AEFI surveillance is passive, while three countries also conduct active surveillance. Data management on AEFI is conducted by the immunization program, the health regulatory agency, or other areas of the Ministry of Health. In these different scenarios, access to the number of reported adverse events varies substantially, hindering the estimation of reports per 100,000 live births.

The AEFI reporting rate per 100,000 live births was proposed by the GACVS and adopted by the WHO SAGE (Strategic Group of Experts on Immunization) as an indicator to identify well-established AEFI surveillance systems. This indicator has been monitored globally and nationally. In 2017, 114 countries reported more than 10 events/100,000 live births, a significant increase (> 40%) compared to the data from 2010^{24,25}.

There was a movement in 2016 to improve the surveillance systems in developing countries, based on an initiative called the *Global Vaccine Safety Blueprint*. The objective was to assist developing countries in setting up work plans and developing surveillance systems. National committees were created to advise the drafting of standards and protocols for AEFI surveillance.

Box 1

Immunization programs and respective surveillance systems for adverse events in some countries.

Country	Estimated population *	Profile of immunization program	Vaccines in program portfolio	Implementation of AEFI surveillance system	AEFI surveillance system in use	Reporting (who reports?)	Management of AEFI surveillance system	Availability of AEFI data
Australia ^{66,67}	24.6 million	Public	16	1997	Passive and active	Health professionals: telephone; some states also provide websites. Consumers: completed form sent by fax, e-mail, or post; online form on the Therapeutic Good Administration (TGA) website	TGA. AusVaxSafety - NCIRS (National Center for Immunisation Research and Surveillance)	Periodic AEFI surveillance reports supplied since 2003 on the website
Brazil ^{19,68}	209.3 million	Public	18	1992	Passive	Mandatory for health professionals (National Immunization Program's Information System - SI-PNI) and industry (National System of Notifications for Health Surveillance - NOTIVISA). General public (NOTIVISA)	PNI: Information System on Surveillance of Adverse Events Following Immunization (SI-EAPV). Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa): NOTIVISA/ VigiMed	SI-PNI provides data to manufacturers after assessment and determination of causality

(continues)

Box 1 (continued)

Country	Estimated population *	Profile of immunization program	Vaccines in program portfolio	Implementation of AEFI surveillance system	AEFI surveillance system in use	Reporting (who reports?)	Management of AEFI surveillance system	Availability of AEFI data
Canada ⁶⁹	37.1 million	Public	19	1987	Passive (adults) Active (children)	Nurses, physicians, and pharmacists that work in immunization that manage AEFI. Manufacturers report directly to Ministry of Health. Active pediatric surveillance of selected AEFI (Immunization Monitoring Program ACTIVE – IMPACT)	Public Health Agency of Canada centralizes AEFI reports from health departments in provinces and territories, health professionals, and pharmaceutical industry	Four-monthly reports available (up to 2016) on the website of the Public Health Agency with overall data
China ⁷⁰	1.4 billion	Public	11	2005	Passive	Health services, vaccination clinics, agencies monitoring adverse drug reactions, vaccine manufacturers	Ministry of Health and Chinese Regulatory Agency (China Food and Drug Administration)	Analysis of national AEFI surveillance published monthly in the Bulletin of the National Immunization Program and distributed to the Chinese Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and shared with the adverse events monitoring agencies

(continues)

Box 1 (continued)

Country	Estimated population *	Profile of immunization program	Vaccines in program portfolio	Implementation of AEFI surveillance system	AEFI surveillance system in use	Reporting (who reports?)	Management of AEFI surveillance system	Availability of AEFI data
Cuba ^{71,72}	11.4 million	Public	13	1996	Active (under 1 year) Passive (other age groups)	On a specific form, health professionals and companies	Center for State Control of Medicines, Teams and Medical Devices (CECMED)/ Ministry of Health	Periodic bulletins with general information
United States ⁷³	327.2 million	Private	12	1990	Passive	Health professionals, manufacturers, and public at large	Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) is co-administered by Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Food and Drug Administration (FDA)	Public, through the VAERS Wonder system
Ghana ⁷⁴	29.4 million	Public	9	No information available	Passive	Health professionals, consumers, manufacturers	Expanded immunization program coordinates AEFI monitoring	Pharmacovigilance not available on the site
India ⁷⁵	1.35 billion	Public	11	1988	Passive	On online form (eCRF), health professionals and companies	Regulatory agency	Online bulletins with analysis of AEFI
Pakistan ^{76,77}	200.8 million	Public	9	2016	Passive	No information available	No information available	Pharmacovigilance not available on the site

(continues)

Box 1 (continued)

Country	Estimated population *	Profile of immunization program	Vaccines in program portfolio	Implementation of AEFI surveillance system	AEFI surveillance system in use	Reporting (who reports?)	Management of AEFI surveillance system	Availability of AEFI data
United Kingdom 78,79	66.5 million	Public	14	1964	Passive	Passive; public, manufacturers and health professionals. Each country has its reporting system, in England it's the Yellow Card (YC)	Medicines and Healthcare Regulatory Agency (YC)	EudraVigilance provides data to all of Europe

AEFI: adverse events following immunization.

* According data from the World Health Organization ⁸⁰.

As of 2016, Brazil was reporting more than 10 AEFI/100,000 live births, but the reporting rate was lower in the 2017 report, showing a troublesome scenario with worsening of the national AEFI surveillance system ^{24,25}.

Another difference between the countries is the number of vaccine-preventable diseases covered by the basic immunization schedule, as shown in Box 2. In addition to the number of vaccines, the supply of more reactogenic vaccines such as BCG and the combined diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine can affect the AEFI reporting rates.

Overview of AEFI surveillance in Brazil

In Brazil, the PNI was established by the Ministry of Health in 1973, launching a new phase in the history of public health policies with a focus on prevention and contributing to the reduction of morbidity and mortality from communicable diseases ²⁶. Immunization activities were already conducted in Brazil, but without overall coordination of their organization ²⁷.

The increase in the number of vaccines in the basic schedule over the years and expansion of the population's access required the establishment of an AEFI surveillance system. Following an international trend, in 1991 Brazil created its Technical Advisory Committee on Immunizations (CTAI, in Portuguese) as a technical and scientific advisory board for the PNI. The year 1991 also witnessed the elaboration of reporting forms, workflows, and standardized clinical protocols. Training of local and state immunization teams has been essential for increasing the system's sensitivity to capture cases of AEFI ⁶. The need to orient and standardize AEFI case reporting and investigation led the Brazilian Ministry of Health to publish (1998) the first edition of the *Manual on Epidemiological Surveillance of Adverse Events Following Immunization*, now in the third edition (2014) ⁶. Reporting has been online since 2000, through the SI-EAPV.

AEFI were included on the list of diseases of compulsory notification in 2005 ²⁸ and remain on the list today. The objective was to increase the detection of AEFI in public and private services and allow the adoption of appropriate control measures by government agencies. This inclusion made it mandatory for health professionals to report serious AEFI and deaths following immunization ²⁹.

Box 2

Availability of vaccines in the national immunization programs of some countries.

Vaccine	Brazil ⁸¹	United States ⁸²	Canada ⁵⁹	Australia ⁶⁰	United Kingdom ⁸³	Mexico ⁸⁴	China ⁷⁰	Ghana ⁸⁵	Cuba ⁶¹	Pakistan ⁷⁷	India ⁸⁶
BCG			*		**						
Hepatitis A			*		**						
Hepatitis B											
Triple bacterial (DTPw or DTPa or combined with Hepatitis B, IPV, and/or Hib)											
Haemophilus influenzae B											
Inactivated polio											
Oral polio	***					***	***				
Rotavirus											
Conjugated pneumococcal (7, 10 or 13-valent)											
Conjugated meningococcal (C or ACWY)											
Meningococcal B											
Influenza	**										
Yellow fever											
Triple viral (measles, mumps, rubella)											
Double viral (measles, rubella)	#	#	#	#	#	#			#		
Measles	#	#	#	#	#	#	#		#		#
Varicella (single or as MMRV)											
HPV											
Polysaccharide pneumococcal	**		*								
dTpa	**										
Herpes zoster			*	**	**						

Note: green = available; white = unavailable or not used by the country.

* Recommended in some provinces;

** Available for some specific population groups according to immunization strategy;

*** Sequential immunization (boosters and campaigns);

Diseases immunized with MMR vaccine or single measles vaccine.

The year 2008 witnessed the creation of the Inter-Institutional Committee on Pharmacovigilance of Vaccines and Other Immunobiological Products (CIFAVI, in Portuguese) by the Anvisa, CGPNI, and the National Institute for Quality Control in Health, Oswaldo Cruz Foundation (INCQS/Fiocruz) to promote coordinated activities among the components of the surveillance system³⁰.

Although AEFI surveillance with the PNI began in the early 1990s, the regulation of pharmacovigilance systems for vaccine producers only began in 2009, based on the *RDC n. 04/2009*¹³. The resolution was a major stride in post-marketing drug surveillance in Brazil, establishing pharmacovigilance activities for industry, ranging from compulsory reporting of AEFI related to its products to the development of a structure capable of monitoring the safety of marketed drugs³¹.

There is a global trend to harmonize pharmacovigilance standards between countries to allow joint data assessment. In 2016, Anvisa joined the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), which convenes regulatory authorities and pharmaceutical industry associations to discuss technical and scientific aspects related to drug registration³². Within five years after joining the ICH, Anvisa should adapt to a set of five ICH guidelines that standardize practices in pharmacovigilance and clinical research.

In addition to implementing a set of specifications to standardize drug registration known as the *Common Technical Document* (CTD), Anvisa will also be using the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)³³. Thus, the Pharmacovigilance standards and resolutions pertaining to Marketing Authorization Holder will be updated to deal with this new scenario.

The main difference between the pharmacovigilance activities by the PNI and Anvisa is the reporting source. While the PNI receives reports from health professionals in the public health system's vaccination spots, Anvisa receives reports from manufacturers, private vaccination services, and citizens in general, whether health professionals or not. However, reporting systems and forms are different for the general population, health professionals, and manufacturers, allowing broad uptake of adverse events. Private health services report AEFI to Anvisa^{6,10}. NOTIVISA is now being replaced gradually by VigiMed. The evolution of two parallel and complementary systems for detecting and recording AEFI, managed by Anvisa and PNI, will potentially improve the sensitivity, which is generally low in passive systems. Recent decades have seen the evolution of this system in Brazil (Figure 1).

Why investigate an adverse event following immunization?

Vaccines undergo a rigorous process in their registration by regulatory agencies, including various preclinical and clinical trials. However, the population studied in a clinical trial is selected, and all the factors are controlled. Besides, even a large clinical trial does not allow the inclusion of thousands of persons or the evaluation of special populations (such as elderly, pregnant women, and others). Thus, the maintenance of post-marketing vaccine surveillance through pharmacovigilance activities is essential for guaranteeing the vaccines' efficacy and safety¹⁸.

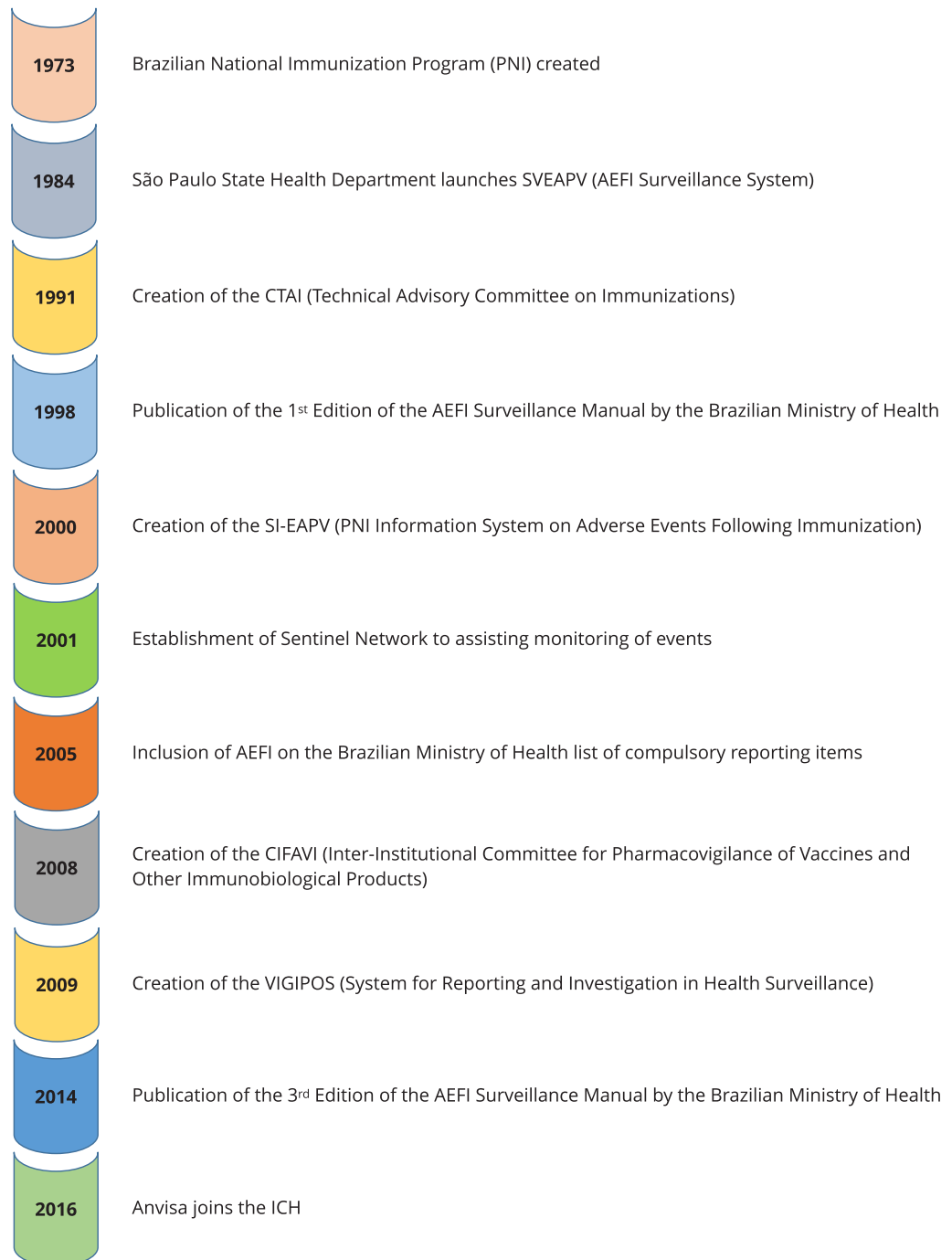
The reporting and investigation of AEFI contribute to the identification of rare or unexpected complications from immunizations, characterization of possible safety signs in vaccines, and identification of an increase in the rate of unexpected events. AEFI reports are captured by health information systems such as the SI-PNI and NOTIVISA.

According to the WHO, such systems should generate, compile, analyze, and summarize health-related data, allowing the data's use and communication. The reported data, together with other information such as health determinants and health systems performance, for example, serve as the basis for decision-making. The data are essential for monitoring and assessing health systems and also serve other purposes, such as support for patient and health unit management, monitoring of trends, and support for global reports, among others³⁴. Some well-documented episodes illustrate the role of AEFI surveillance in guaranteeing vaccines' safety, as described next.

Outbreaks of aseptic meningitis associated with the MMR (measles-mumps-rubella) vaccine applied in immunization campaigns in the Brazilian states of Bahia, Ceará, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Piauí, and Rio Grande do Sul in 1997 and 1998 motivated the improvement of epidemiological surveillance of AEFI^{35,36}. Detailed investigation of these episodes suggested an asso-

Figure 1

Timeline in the evolution of the Brazilian National Immunization Program and adverse event following immunization (AEFI) surveillance systems.



Anvisa: Brazilian Health Regulatory Agency; ICH: International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

ciation with the use of MMR and supported the PNI in switching the vaccine manufacturer used in Brazil, guaranteeing the vaccine's safety and maintaining the health professionals' and population's trust in the system.

The rotavirus vaccine illustrates another situation in which AEFI monitoring was essential. Following registration of the first rotavirus vaccine (RotaShield; Wyeth Laboratories) in the United States in August 1998, studies showed its association with an increase of more than 30-fold in the risk of intussusception (a serious adverse event) in the week following the first dose³⁷, which led to the product's removal from the market by the manufacturer in 1999^{38,39}.

In Brazil, another rotavirus vaccine, RV1 (via a partnership between the Immunobiological Technology Institute – Bio-Manguinhos/Fiocruz – and the GlaxoSmithKline – GSK), was introduced in the PNI immunization schedule in March 2006 for children under one year of age³⁸. In May 2007, Mexico also included the RV1 vaccine in its immunization program. The vaccine is recommended in both countries from two to four months of age and should be initiated at 15 weeks of age at the latest. At the time of the introduction of RV1, Brazil and Mexico had about 6 million births per year, making it a favorable time for assessing a potential association between vaccination and increased risk of intussusception. A case-control study was thus conducted in 53 hospitals in seven states of Brazil and 16 hospitals in ten states of Mexico from August 2008 to August 2010⁴⁰.

The study showed an increase in the risk of intussusception in the first week after vaccination in Mexico, while in Brazil a possible risk was only observed in the first week after the second dose. These increased risks were translated as an excess of 96 cases of intussusception and five deaths in the two combined countries, figures that are exceeded by the benefits of vaccination, which prevents more than 80,000 hospitalizations and 1,300 deaths per year in the two countries⁴⁰.

The first dengue vaccine registered in Brazil (Dengvaxia; Sanofi-Pasteur) is another example of a product whose indication was changed due to post-marketing surveillance findings⁴¹. There are four dengue serotypes, and exposure to one does not confer immunity to the others. It is also known that a second infection with a different serotype increases the risk of developing a severe disease due to a phenomenon known as antibody-dependent enhancement (ADE)⁴². The vaccine protects against the four serotypes, but its estimated efficacy for individuals over nine years of age was 58%, 47%, 74%, and 83% for serotypes 1, 2, 3, and 4, respectively⁴³.

In November 2017, two years after the vaccine's registration, the manufacturer issued an alert on the increased risk of severe dengue in previously seronegative persons⁴². Follow-up data from clinical studies showed that individuals who were seronegative before vaccination, when vaccinated, developed non-protective antibodies against dengue, which could function like a primary infection and lead to the ADE phenomenon in case of exposure to the dengue virus and thus to a more serious clinical condition^{44,45}. Anvisa thus changed the vaccine's indication, recommending it only for persons with at least one prior infection by one of the dengue serotypes^{46,47}.

Another example of the importance of AEFI surveillance is the combination DTP-Hib vaccine, which began to be used in Brazil in 2002. The PNI received reports from some states of Brazil through the passive surveillance system for AEFI on the increasing frequency of adverse events related time-wise to this vaccine, mainly hypotonic-hyporesponsive episodes (HHE). However, the data were considered inconclusive and contradictory. Active surveillance was thus conducted, sponsored by the Ministry of Health, with the aim of assessing the incidence of HHE and other serious adverse events following the vaccine's administration⁴⁸.

A cohort of 21,064 infants was followed in the city of Rio de Janeiro for 48 hours after the application of DTP-Hib. HHE incidence was 1:1,744 doses (confirmed cases) and 1:1,495 doses (suspected cases, which includes the confirmed cases), while the incidence of seizures was 1:5,231 doses. No cases of apnea were detected. The results were comparable to those reported in the literature for this vaccine. This study allowed the PNI to respond quickly and robustly to the question raised by the passive surveillance system and allow the vaccine's safe and reliable use⁴⁸.

This study was used as the basis for another, conducted from 2000 to 2013 in the city of Araquara, São Paulo State, with the aim of assessing the sensitivity of a passive surveillance system. The study used HHE incidence and seizures as sentinel events, considering the reported rate in the active surveillance study as the gold standard. The authors calculated the sensitivity of the passive

surveillance system at 71.9% and 78.9% for HHE and seizures, respectively, and concluded that a well-conducted passive surveillance system can be a good thermometer for changes in vaccines' safety profile ⁴⁹.

How to investigate an AEFI?

The essential elements in the AEFI concept are temporality and biological plausibility, which makes the case definition for surveillance purposes operationally simple and objective. While this concept maximizes the sensitivity for capturing events potentially associated with the vaccine, it also requires investigation of these cases to determine whether the vaccine's implication is more likely than alternative hypotheses ³⁹. For example, the RotaShield rotavirus vaccine was removed voluntarily from the U.S. market by the manufacturer less than a year after its introduction, when data from AEFI reports showed an additional risk of 1 to 2 cases of intussusception per 10,000 infants vaccinated ³⁹.

The main objective of investigating an AEFI is to determine whether the vaccine/vaccination was responsible for the event. Data collection is crucial to the investigation and includes clinical, epidemiological, and laboratory data, in addition to information on the product that was administered. This requires the involvement of teams from the vaccination rooms, epidemiological surveillance, patient care, reference laboratories, and central management (PNI).

In addition to data collection, it is often necessary to collect clinical samples. If this is not done at the right time, it can compromise or even entirely prevent the investigation's conclusion. Serious adverse events or "clusters" of AEFI should be investigated immediately in such cases, and time is essential for the investigation's success. A sample that is not collected at the right time, not stored adequately, or not transported correctly can jeopardize the process.

Box 3 lists the necessary information for satisfactory investigation of an AEFI, allowing to establish causality.

Box 3

Information that should be collected during investigation of an adverse event following immunization (AEFI).

VARIABLES		DESCRIPTION
1	Demographic data	Age, sex, address, contact info
2	History of current disease	Symptoms, signs, timeline, date of onset and duration, treatment, diagnosis, and outcome
3	Family history	Diseases in family members (genetic, autoimmune, etc.)
4	Personal disease history	Adverse events with previous doses of the vaccine, allergies, underlying diseases, medications
5	Vaccination history	Vaccine(s) received, with batch number, number of doses received, vaccination date, place of administration (especially vaccines received in the 30 days prior to the event and previous doses of the vaccine suspected of the AEFI)
6	Laboratory results	Test results (laboratory, imaging, etc.) performed for investigation of the event
7	Outcome	Information on death certificate and autopsy report (when applicable)
8	Vaccine(s) suspected of the AEFI	Batch number, manufacturer, information on vaccine's storage, whether alterations were detected by local team, place of vaccination (name of health unit), information on similar cases with same batch or same health unit
9	Quality of suspected vaccine(s)	Information on quality control of suspected vaccine(s)

Source: adapted from World Health Organization ⁸⁷.

When a suspected case is detected, the health unit should promptly notify the epidemiological surveillance system, which should launch an investigation within 48 hours. From there onward, with the case already entered into the SI-EAPV database, it is referred to the regional coordinating bodies and from there to the states. The initial data inserted into the system are updated as new information is obtained ⁶.

According to *Ruling n. 204/2016*, every actively working health professional has the obligation to report a case of AEFI to the respective administrator under the Brazilian Unified National Health System (SUS, in Portuguese), even if the event occurred in a private healthcare establishment ²⁹.

The investigation of an AEFI includes data collection, case classification according to severity (serious, not serious), intensity (mild, moderate, intense), predictability (whether or not described in the package insert), and assessment of causality (consistent, indeterminate, coincidental, or non-classifiable). Adverse events also need to be coded in medical terms to facilitate comparison of cases. Currently, the most widely used terminology is the MedDRA, created in the late 1990s by the ICH ³³. The terminology is standardized, complete, and highly specific, facilitating international exchange of regulatory information ³².

The most important and difficult stage in the investigation of an AEFI is the assessment of causality, whose objective is to determine whether there is a cause-and-effect relationship between the vaccine/vaccination and AEFI. This analysis is based mainly on the temporal relationship between the vaccine's administration and the event, medical or pharmacological plausibility (signs and symptoms, laboratory tests, pathology findings, mechanism of action), and probability or exclusion of other causes. All data on the case should be available in this stage ⁵⁰.

In 2012, the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) and WHO revised the classification of specific causality for AEFI, now currently in use in Brazil by the PNI ^{6,51}. Standard case definitions facilitate investigation of AEFI. In 2004, the Brighton Collaboration published its first case definitions, recommended by the American Academy of Pediatrics, CIOMS, EMA, FDA, and other organizations ⁵².

One of the adverse events with a case definition by the Brighton Collaboration is yellow fever vaccine associated acute viscerotropic disease (YFV-AVD). A working group was launched in 2008 to optimize the identification of clinical cases referred for laboratory investigation. The objective was to develop a standard definition of suspected YFV-AVD cases, with guidelines for data collection, analysis, and presentation, facilitating comparison between countries ⁵³. YFV-AVD is a serious and highly rare adverse event, defined as an acute multiple organ dysfunction following vaccination. Severity varies from a relatively mild multisystemic disease to severe multiple organ failure and death. The causal relationship between YFV and AVD can only be confirmed by genetic sequencing of the vaccine virus in the patient's clinical specimens, because clinical symptoms are similar to those observed in infection with the wild-type virus ⁵³. This is a good example of an AEFI in which early investigation is essential. For the diagnosis to be made, blood samples need to be drawn promptly at the onset of symptoms, and in case of death, visceral samples should also be obtained. Timely sample collection is necessary to meet the criteria for case definition and confirmation. The healthcare team's difficulty in collecting and referring samples to the reference laboratories means that many of these cases are classified as suspected, without the possibility of ruling out causality, which can undermine the population's trust in the vaccine.

Another example of the importance of standard definitions involves cases of anaphylaxis, an acute hypersensitivity reaction with multiple organ involvement which can be severe and present risk of death. The reaction can occur after exposure to allergens from a variety of sources, including aeroallergens, foods, drugs, immunizations, and insects. The definition of anaphylaxis can be difficult, and if based only on clinical judgement, there may be discordant diagnoses between physicians. Thus, the case definition of anaphylaxis by the Brighton Collaboration is important, since it allows standardization, comparison, and monitoring of tendencies between cases ⁵⁴.

In Brazil, the PNI also developed standard protocols for the investigation of some adverse events, such as YFV-AVD, yellow fever vaccine associated acute neurological disease (YFV-AND), and acute flaccid paralysis following attenuated oral polio vaccine. These protocols orient the identification of suspected cases, specimen collection for specific tests, sample flow, and final case classification, supporting local surveillance services in conducting the investigation process ⁶.

Difficulties and challenges

AEFI surveillance is an essential activity for guaranteeing the safety and reliability of vaccines in the post-marketing phase. However, as explained above, there are numerous difficulties in successfully performing this task.

Passive AEFI surveillance has been the most common form of post-marketing surveillance of AEFI. The main objective of passive surveillance is prior detection of unknown events or any alterations in the reporting profile of known AEFI⁵⁵. Due to their national reach, passive systems are often the only available methods for monitoring extremely rare AEFI.

However, passive systems have limitations, such as underreporting of cases, reports of unconfirmed temporal and diagnostic associations, data with biases (e.g., serious adverse events are probably more reported than non serious ones), and difficulty in estimating incidence rates⁵⁵.

Underreporting of AEFI occurs both in Brazil and in other countries. A Brazilian study in 2018 described the AEFI in the SI-EAPV database (a passive surveillance system) which included 24,732 reports from 2,571 municipalities (counties), representing fewer than half (46.2%) of all Brazilian municipalities reporting at least one AEFI¹⁰. A study in the Czech Republic with active AEFI surveillance recorded 175 AEFI after routine vaccination of children, with a calculated AEFI rate of 209/100,000 doses of vaccine. This was much higher than the official AEFI rate obtained by passive surveillance by the agency in charge of recording AEFI in that country (34/100,000 recorded doses) during the same period, thus revealing the existence of underreporting⁵⁶.

A study in Albania assessed health professionals' perception of AEFI surveillance and barriers to case reporting. A questionnaire was applied to primary care personnel (n = 102). Of the respondents, 70.5% said they had already treated an AEFI, but fewer than half of these had reported the case. The main reasons for non-reporting were lack of interest, unclear definitions of AEFI, and lack of knowledge on what is and is not notifiable⁵⁷.

To improve the AEFI detection, some countries have used new tools to conduct active surveillance. In Australia, SmartVax is a vaccine safety monitoring system that uses SMS-type messages for case follow-up. Three days after immunization, messages are sent to the parents or guardians of vaccinated children, asking if there had been any "reaction" after the vaccine. The response is yes or no only, and if the users replies "yes", two more messages are sent asking for more information while an alert is generated in the system, referring the case for investigation⁵⁸.

Various challenges arise in the process of investigating an AEFI, and the first difficulty is that emergency services need to be sensitive to the possibility of an adverse event. During vaccination campaigns, it is easier to raise the teams' awareness of the suspicion of an AEFI, but in routine immunization many cases may go unnoticed by the healthcare teams. This is a weakness in the passive reporting system, so that many countries like Australia, Canada, and Cuba have implemented active surveillance systems, with the main focus on children^{59,60,61}.

Another difficulty in the investigation process is differential diagnosis, essential for establishing the causality of an AEFI and to rule out other possible causes of the reported signs and symptoms⁶. For example, in the case of a neurological syndrome (meningoencephalitis) following yellow fever vaccine, in addition to investigating the yellow fever virus, other causes of bacterial and viral meningitis need to be investigated and ruled out to allow confirmation of a case of YFV-AND.

In Brazil, the state level in the coordination of immunizations is responsible for analyzing, classifying causality, and closing cases of AEFI, validating the data from the municipalities (counties). Meanwhile, the federal level analyzes and validates reports from the states after closure, consulting the CIFAVI and other technical support groups when necessary⁶.

Case closure is often impossible, because many reports of AEFI are incomplete and lack essential information for assessing the case, such as the vaccine batch, date of vaccination, timeline of the symptoms, and others. In a study in India, 37% of the deaths reported as AEFI were closed as unclassifiable, that is, information was missing to analyze causality⁶². In the study cited above on AEFI in the SI-EAPV, of the 24,732 cases reported in Brazil, only 1,622 were closed by the end of the study period, as only 6.6% of the cases had their investigation concluded¹⁰. These data corroborate previous studies, suggesting data quality problems, which can include typing errors, missing fields on the form, and flaws in the information flow, hindering correct analysis of the reports^{63,64}.

Adverse events associated with immunization errors are just as relevant⁶. Failures in the transportation, storage, handling, and application of vaccines and identification of contraindications and precautions may not result in adverse events, but they can contribute to their occurrence. Vaccination campaigns administer more doses than routine immunization and are concentrated in time and with the mobilization of extra human and physical resources and may thus be more prone to immunization errors, which can only be detected via investigation of adverse events.

Another challenge for immunization programs is the relationship with the media and the community in cases of adverse events, which cause commotion in society. A solution to facilitate dealing with these situations in case of large-scale vaccination campaigns is to establish a crisis management plan, specifying procedures in the management of AEFI cases if they occur⁶². The plan should include a communication strategy, identifying a focal point for contact with the press, community, and social medias. Ideally, professional journalists in a press advisory board should coordinate this activity in order to deliver clear messages and mitigate the spread of rumors⁶⁵.

Conclusions

AEFI surveillance is essential for guaranteeing the maintenance of vaccines' efficacy and safety.

With the current resurgence of vaccine-preventable diseases, the growth of antivaccine movements, and social medias' growing influence on public opinion, it is extremely important to have constantly updated and comprehensive information on vaccines' safety, allowing immunization programs to produce rapid and clear responses to adverse events.

The lack of an effective surveillance system can cause incalculable damage to an immunization program's credibility and lead to major reductions in vaccination coverage, which is difficult to recover. Health professionals should be aware of their important role in this process, since they are the portal of entry for information on vaccines' safety.

Brazil is experiencing the resurgence of diseases like measles and yellow fever. Collective effort is crucial for overcoming the discredit and fear of vaccines and return to the ideal vaccine coverage levels. Information is the best way to combat fear. AEFI surveillance is an essential component of generating the necessary evidence for guaranteeing safe and effective vaccines for use in Brazil.

Structured activities in the surveillance of adverse events to protect the public and safeguard the immunization programs are consolidated in systems specifically dedicated to provide rapid and effective response to reports of real or presumed unwanted effects from the application of vaccines. Despite important strides, there is much room for improvement, especially in reporting and investigating these events.

Contributors

All authors contributed to the conception, writing, revision, and approval of the final version.

Conflict of interest

The authors work for Bio-Manguinhos/Fiocruz, a public laboratory that produces various vaccines for the PNI.

Additional informations

ORCID: Patrícia Mouta Nunes de Oliveira (0000-0001-6867-398X); Letícia Kegele Lignani (0000-0001-9066-5230); Deborah Araújo da Conceição (0000-0003-0320-5397); Paula Molinari Cardoso de Mello Farias (0000-0002-1735-7626); Paulo Roberto Gomes Takey (0000-0002-9655-1696); Maria de Lourdes de Sousa Maia (0000-0003-4223-9151); Luiz Antonio Bastos Camacho (0000-0003-4656-1914).

Acknowledgments

The authors wish to thank the PNI and the members of the Clinical Advisory Unit of Bio-Manguinhos/Fiocruz for the support and assistance in preparing this study. The authors also wish to thank Renata Saraiva Pedro of the Clinical Advisory Unit of Bio-Manguinhos/Fiocruz for her help in the article's final revision.

References

- World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206144/9789241507769_eng.pdf (accessed on 31/Jul/2019).
- European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I – definitions. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-annex-i---definitions-section> (accessed on 31/Jul/2019).
- Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heining U, et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2002; 21:298-302.
- World Health Organization. Global vaccine safety blueprint. The landscape analysis. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70854/WHO_IVB_12.04_eng.pdf (accessed on 31/Jul/2019).
- World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (EAFI): user manual for the revised WHO classification. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf> (accessed on 31/Jul/2019).
- Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. <http://biblioteca.cofen.gov.br/manual-de-vigilancia-epidemiologica-de-eventos-adversos-pos-vacinacao/> (accessed on 24/May/2018).
- World Health Organization. The importance of pharmacovigilance – safety monitoring of medicinal products. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/js4893e/> (accessed on 17/May/2018).
- Arif N, Al-Jefri M, Bizzi IH, Perano GB, Goldman M, Haq I, et al. Fake news or weak science? Visibility and characterization of anti-vaccine webpages returned by Google in different languages and countries. *Front Immunol* 2018; 9:1215.
- Lei J, Balakrishnan MR, Gidudu JF, Zuber PLF. Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000-2015. *Vaccine* 2018; 36:1577-82.
- 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 Pública* 2018; 42:e12.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária. Anexo 3. Formulário para notificação de eventos adversos à medicamento – profissional da saúde. http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/ea_medicamento_profissional.pdf (accessed on 02/May/2019).
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guias+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+para+Detentores+de+Registro+de+Medicamentos+-+documento+completo/f3fc06a5-97e6-4bbc-848d-750bcefb99e0> (accessed on 21/Jan/2020).
- Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União* 2009; 11 fev.
- Brown AL, Sperandio M, Turssi CP, Leite RMA, Berton VF, Succi RM, et al. Vaccine confidence and hesitancy in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2018; 34:e00011618.
- Sociedade Brasileira de Imunizações; Avaaz. As fake news estão nos deixando doentes? Como a desinformação antivacinas pode estar reduzindo as taxas de cobertura vacinal no Brasil. <https://sbim.org.br/images/files/po-avaaz-relatorio-antivacina.pdf> (accessed on 21/Jan/2020).
- Ministério da Saúde. Fake news. <http://www.saude.gov.br/fakenews/> (accessed on 21/Jan/2020).
- Brighton Collaboration Foundation. The Brighton Collaboration. <https://www.brightoncollaboration.org/search.html?queryStr=case+definitions> (accessed on 31/Jul/2019).
- Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs. *Rev Saúde Pública* 2011; 45:173-84.
- Baker MA, Kaelber DC, Bar-Shain DS, Moro PL, Zambarano B, Mazza M, et al. Advanced clinical decision support for vaccine adverse event detection and reporting. *Clin Infect Dis* 2015; 61:864-70.
- Uppsala Monitoring Centre. WHO Programme for International Drug Monitoring. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/> (accessed on 23/Jan/2020).

21. Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, Nohynek H, Mäkelä PH, Olin P. Vaccino vigilance in Europe – need for timeliness, standardization and resources. *Bull World Health Organ* 2004; 82:828-35.
22. European Medicines Agency. EudraVigilance system overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview> (accessed on 31/Jul/2019).
23. Centers for Disease Control and Prevention. Parents questions answered. Vaccines for Children Program. <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/parents/qa-detailed.html> (accessed on 13/Aug/2019).
24. World Health Organization. Global Vaccine Action Plan – Secretariat Annual Report. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_GVAP_SecReport2017.pdf (accessed on 13/Aug/2019).
25. World Health Organization. WHO Global Vaccine Action Plan Monitoring, Evaluation & Accountability. https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/web_gvap_secretariat_report_2018.pdf (accessed on 13/Aug/2019).
26. Destefano F, Offit PA, Fisher A. Vaccine safety. In: Ploktin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM, editors. *Plotkin's vaccines*. 7th Ed. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 1584-600.
27. Silva Junior JB. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da saúde pública brasileira. *Epidemiol Serv Saúde* 2013; 22:7-8.
28. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Portaria nº 33, de 14 de julho de 2005. *Diário Oficial da União* 2005; 15 jul.
29. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2016; 18 feb.
30. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Fundação Oswaldo Cruz. Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. *Diário Oficial da União* 2008; 10 oct.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância 2011; (1). <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+01/ec9f5a88-7c65-40a1-80a3-30fa9aea1c4>.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa é novo membro do ICH. http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201?inheritRedirect=false (accessed on 01/Aug/2019).
33. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Support documentation. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation> (accessed on 01/Aug/2019).
34. World Health Organization. Health Information Systems, 2008. https://www.who.int/healthinfo/statistics/toolkit_hss/EN_PDF_Toolkit_HSS_InformationSystems.pdf (accessed on 01/Aug/2019).
35. Cunha S, Dourado I, Barreto ML, Teixeira G, Melo A, Lucena R, et al. Associação entre meningite asséptica e uso da vacina tríplice viral (sarampo-caxumba-rubéola) durante campanha vacinal de 1997. *Inf Epidemiol SUS* 1998; 7:29-61.
36. Dourado I, Cunha SS, Maia MLS, Lima KMB, Soares BAC, Barreto ML. Eventos adversos associados à vacina tríplice viral com cepa Leningrad-Zagreb nos estados de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, durante as campanhas de imunização de 1998. *Epidemiol Serv Saúde* 2004; 13:47-55.
37. World Health Organization. Rotavirus vaccines and intussusception. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/Dec_2011/en/ (accessed on 01/Aug/2019).
38. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2015; 46(42). <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/11/svs-be-2015-047-dengue-se47-final.pdf>.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines: VPD-VAC/Rotavirus/Rotashield and Intussusception Historical info. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm> (accessed on 01/Aug/2019).
40. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, de Oliveira LH, Márquez AB, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011; 364:2283-92.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vacina da dengue terá alteração de bula. http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/vacina-da-dengue-tera-alteracao-de-bula/219201?inheritRedirect=false (accessed on 01/Aug/2019).
42. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB. The risks behind Dengvaxia recommendation. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:882-3.
43. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015; 373:1195-206.

44. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. *Vaccine* 2017; 35:6355-8.
45. Halstead SB, Russell PK. Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine. *Vaccine* 2016; 34:1643-7.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vacina dengue: esclarecimentos. http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/vacina-dengue-esclarecimentos/219201?inheritRedirect=false (accessado em 01/Ago/2019).
47. Aguiar M, Halstead SB, Stollenwerk N. Consider stopping dengvaxia administration without immunological screening. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16:301-2.
48. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N, et al. Incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes associated to the combined DTP/Hib vaccine used in Brazilian National Immunizations Program. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83:523-8.
49. Sato APS, Ferreira VLR, Tauil MC, Rodrigues LC, Barros MB, Martineli E, et al. Use of electronic immunization registry in the surveillance of adverse events following immunization. *Rev Saúde Pública* 2018; 52:4.
50. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington DC: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011.
51. World Health Organization. Data causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf (accessed on 01/Aug/2019).
52. Brighton Collaboration Foundation. History. <https://www.brightcollaboration.org/about-us/history.html> (accessed on 01/Aug/2019).
53. Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmanns JG, Brito GS, Camacho LAB, et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2012; 30:5038-58.
54. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas J-M, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25:5675-84.
55. Griffin MR, Braun MM, Bart KJ. What should an ideal vaccine postlicensure safety system be? *Am J Public Health* 2009; 99 Suppl 2:S345-50.
56. Danova J, Kocourkova A, Celko AM. Active surveillance study of adverse events following immunisation of children in the Czech Republic. *BMC Public Health* 2017; 17:167.
57. Mehmeti I, Nelaj E, Simaku A, Tomini E, Bino S. Knowledge, practice and approaches of health professionals to adverse events following immunization and their reporting in Albania. *Heliyon* 2017; 3:e00331.
58. Westphal DW, Williams SA, Leeb A, Effler PV. Continuous active surveillance of adverse events following immunisation using SMS technology. *Vaccine* 2016; 34:3350-5.
59. Public Health Agency of Canada. Provincial and Territorial Immunization Information. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/provincial-territorial-immunization-information.html> (accessed on 31/Jul/2019).
60. Department of Health, Australian Government. National Immunisation Program Schedule. <https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule> (accessed on 31/Jul/2019).
61. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. Cuba. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=CUB (accessed on 28/Jan/2020).
62. Singh AK, Wagner AL, Joshi J, Carlson BF, Anreja S, Boulton ML. Causality assessment of serious and severe adverse events following immunization in India: a 4-year practical experience. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17:555-62.
63. Silva SS, Oliveira VC, Ribeiro HCTC, Alves TGS, Cavalcante RB, Guimarães EAA, et al. Análise dos eventos adversos após aplicação de vacinas em Minas Gerais, 2011: um estudo transversal. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; 25:45-54.
64. Araújo TME, Carvalho PMG, Vieira RDF. Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. *Rev Bras Enferm* 2007; 60:444-8.
65. Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine* 2018; 36:299-305.
66. Therapeutic Goods Administration. Australian Adverse Drug Reaction Reporting System. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/ADRS/ADRSRepo.nsf?> (accessed on 14/Aug/2019).
67. Department of Health, Australian Government. Adverse events following immunisation annual reports. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-aefi-anrep.htm> (accessed on 14/Aug/2019).
68. Ministério da Saúde. Sobre o programa. <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacina-cao/sobre-o-programa> (accessed on 14/Ago/2019).
69. Public Health Agency of Canada. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/canadian-adverse-events-following-immunization-surveillance-system-caefiss.html> (accessed on 14/Aug/2019).

70. World Health Organization. Immunization country profile. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=C HN (accessed on 14/Aug/2019).
71. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Programa Vacunación 2019. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/home.htm> (accessed on 14/Aug/2019).
72. Centro para el Control Estatal de Medicamentos. Vigilancia. <https://www.cecmecmed.cu/vigilancia> (accessed on 14/Aug/2019).
73. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html> (accessed on 23/Jan/2020).
74. Food and Drug Authority Ghana. Monitoring of adverse events following immunization in Ghana. <https://fdaghana.gov.gh/images/stories/pdfs/Safety%20Monitoring/2018/Monitoring%20of%20Adverse%20Events%20%2009032018.pdf> (accessed on 14/Aug/2019).
75. Ministry of Health and Family Welfare. Revised AEFI Guidelines Execute Summary. <https://mohfw.gov.in/sites/default/files/Revised%20AEFI%20Guidelines%20Execute%20Summary.pdf> (accessed on 14/Aug/2019).
76. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=PAK (accessed on 14/Aug/2019).
77. Government of Pakistan. Our future plans – Expanded Program on Immunization, Pakistan. <http://www.epi.gov.pk/immunisation-schedule/> (accessed on 31/Jul/2019).
78. Government of the United Kingdom. Report a problem with a medicine or medical device. <https://www.gov.uk/report-problem-medicine-medical-device> (accessed on 14/Aug/2019).
79. European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/en/index.html> (accessed on 14/Aug/2019).
80. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary (accessed on 14/Aug/2019).
81. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação. <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao> (accessed on 31/Jul/2019).
82. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger, United States, 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html> (accessed on 31/Jul/2019).
83. Government of the United Kingdom. Complete immunisation schedule sept2018. pdf. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/741543/Complete_immunisation_schedule_sept2018.pdf (accessed on 31/Jul/2019).
84. Secretaría de Salud. Esquema de vacunación. <http://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunacion> (accessed on 31/Jul/2019).
85. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. Ghana. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=GHA (accessed on 28/Jan/2020).
86. Ministry of Health and Family Welfare. Universal immunisation programme. https://www.nhp.gov.in/universal-immunisation-programme_pg (accessed on 31/Jul/2019).
87. World Health Organization. AEFI investigation. https://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_Investigation_Aide_Memoire.pdf (accessed on 24/Jan/2020).

Resumo

A vacinação é uma das ações mais efetivas para proteger o indivíduo e a população contra doenças imunopreveníveis. Vacinas são produtos seguros e eficazes, porém, como qualquer outro medicamento, podem causar eventos adversos, que ganham maior visibilidade na medida em que as doenças são controladas, eliminadas ou erradicadas. Este trabalho analisou as ações de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) com base em dados da literatura científica e sites de programas de imunizações, agências reguladoras e de saúde, além da expertise dos autores nas áreas de imunizações e farmacovigilância. Com o aumento do número de vacinas no calendário básico e a ampliação do acesso da população, tornou-se fundamental o estabelecimento de um sistema eficiente de vigilância de EAPV no Brasil. Entretanto, a subnotificação de casos no Brasil e em outros países dificulta a detecção de EAPV, principalmente os raros. Informações sempre atualizadas sobre o benefício/risco das vacinas permitem que programas de imunizações deem respostas rápidas e claras aos rumores de EAPV. Isso garante a confiabilidade no sistema, ainda mais diante do crescente movimento antivacínista e a influência cada vez maior das mídias sociais na opinião pública.

*Imunização; Programas de Imunização;
Vigilância de Produtos Comercializados*

Resumen

La vacunación es una de las acciones más efectivas para proteger al individuo y a la población contra enfermedades inmunoprevenibles. Las vacunas son productos seguros y eficaces, sin embargo, como cualquier otro medicamento, pueden causar eventos adversos, que tienen mayor visibilidad según se controlen, eliminen o se erradiquen las enfermedades. Este trabajo analizó las acciones de vigilancia de eventos adversos posvacunación (EAPV), basándose en datos de la literatura científica y sitios web de programas de inmunizaciones, agencias reguladoras y de salud, además de la expertise de los autores en las áreas de inmunizaciones y farmacovigilancia. Con el aumento del número de vacunas en el calendario básico y la ampliación del acceso de la población, se hizo fundamental el establecimiento de un sistema eficiente de vigilancia de EAPV en Brasil. Sin embargo, la subnotificación de casos en Brasil y en otros países dificulta la detección de EAPV, principalmente, los raros. Informaciónes siempre actualizadas sobre el beneficio/riesgo de las vacunas permiten que programas de inmunizaciones proporcionen respuestas rápidas y claras a los rumores sobre EAPV. Esto garantiza la confianza en el sistema, incluso más aún ante el creciente movimiento antivacunas y la influencia cada vez mayor de los redes sociales en la opinión pública.

*Inmunización; Programas de Inmunización;
Vigilancia de Productos Comercializados*

Submitted on 19/Sep/2019

Final version resubmitted on 06/Feb/2020

Approved on 14/Feb/2020

ANEXO B – Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)

<i>Methodological items for non-randomized studies</i>	Score†
1. A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature	
2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion)	
3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study	
4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis	
5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events	
7. Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint	
8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes	

(to be continued)

(continuation)

<i>Additional criteria in the case of comparative study</i>	Score†
9. An adequate control group: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data	
10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison)	
11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results	
12. Adequate statistical analyses: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk	

†The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.

(SLIM et al., 2003)

ANEXO C – Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

Study details**Reference**

Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions

- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3. [If applicable:] <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?</u>		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.6. <u>If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?</u>		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
3.2 If <u>N/PN/NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N
3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN / N / NI</u>
3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN / N / NI</u>
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2</u> : Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3</u> : Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4</u> : Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

(STERNE et al., 2019)