

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato

**Falha à Vacina Febre Amarela e fatores associados: uma revisão
sistemática da literatura**

Brasília
2020

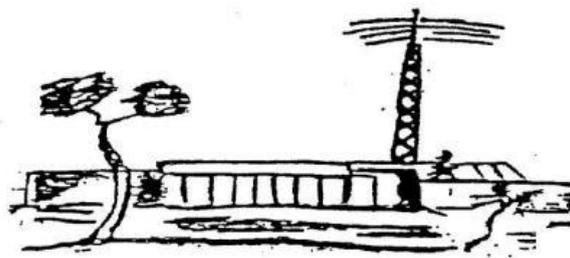
**Falha à Vacina Febre Amarela e fatores associados: uma revisão
sistemática da literatura**

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato

Dissertação de mestrado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Professora Doutora Elisabeth Carmen Duarte

Co-orientador: Professor Doutor Henry Maia Peixoto



Brasília

2020

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

FF216f FANTINATO, FRANCIELI FONTANA SUTILE TARDETTI
Falha à Vacina Febre Amarela e fatores associados: uma
revisão sistemática da literatura / FRANCIELI FONTANA
SUTILE TARDETTI FANTINATO; orientador Elisabeth Carmen
Duarte; co-orientador Henry Maia Peixoto. -- Brasília, 2020.
180 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2020.

1. Febre amarela. 2. Vacina Febre Amarela. 3. Falha
vacinal. I. Duarte, Elisabeth Carmen, orient. II. Peixoto,
Henry Maia, co-orient. III. Título.

DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

31 de agosto de 2020

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Elisabeth Carmen Duarte (presidente)

Universidade de Brasília

Carla Magda Allan Santos Domingues (membro)

Doutora em Medicina Tropical pela Universidade de Brasília

Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira (membro)

Universidade de Brasília

Professor Doutor Walter Massa Ramalho (suplente)

Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

A minha mãe Ilda Pagani Fontana e minha irmã Luciane Ferro (*in
memorian*)

AGRADECIMENTOS

À querida professora e amiga Elisabeth Carmen Duarte, pela perfeita orientação, por toda a confiança, carinho, paciência e conhecimento compartilhado. Sua compreensão, atenção em momentos difíceis, foram o suporte que eu tantas vezes precisei. Seu jeito simples, meigo e leve de ensinar fizeram toda a diferença na construção do conhecimento. **“Profe mais querida”**, eu serei eternamente grata.

Ao professor Henry Maia Peixoto, pela sua co-orientação e por ter aceitado imediatamente ao convite feito pela minha querida orientadora. Seus conhecimentos em revisões sistemáticas me ajudaram a traçar este caminho.

À professora Maria Regina Fernandes de Oliveira por me inspirar com sua disciplina.

Ao professor Walter Ramalho que, em um momento extremamente importante, me indicou possibilidades.

Às queridas Carla Domingues e Ana Goretti, coordenadoras geral e substituta do Programa Nacional de Imunizações, no momento que ingressei no mestrado. O apoio a este projeto possibilitou meu crescimento profissional.

Aos meus colegas da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, em especial à Sandra Deotti, pelo compartilhamento de seus conhecimentos e ao Victor Bertollo, por esclarecer as inúmeras dúvidas que eu apresentei sobre o tema e também por sua importante colaboração na execução desse trabalho.

À minha grande amiga e parceira de trabalho, Adriana Lucena. Sem ela, os últimos meses teriam sido muito difíceis.

À Virgínia Wachira, por me apoiar nas diversas etapas da revisão sistemática aqui apresentada.

Aos meus colegas e amigos da UNB que em meio a tantas disciplinas, provas e leitura de artigos, fizeram meus dias bastante divertidos nesta Universidade.

À minha irmã, pelo simples fato de existir.

À Deus. Por tudo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ciclo silvestre e urbano do vírus da febre amarela	23
Figura 2	Fluxograma do processo de seleção das evidências nas diferentes fases da revisão sobre falha à Vacina Febre Amarela e fatores associados	47
Figura 3	Distribuição dos artigos sobre falha à Vacina Febre Amarela e fatores associados. 1946 a 2019	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Orientações para a vacinação contra febre amarela, Brasil, 2020	29
Quadro 2	Descrição da estratégia PI(E)COS para a elaboração da questão norteadora da revisão sistemática.....	40
Quadro 3	Estratégia de busca realizada nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS em novembro de 2019	43
Quadro 4	Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos.....	50
Quadro 5	Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos ...	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos artigos descritivos e analíticos selecionados segundo o delineamento do estudo, 1946 a 2019	49
Tabela 2	Avaliação de qualidade dos estudos de coorte conforme as categorias e os critérios da Newcastle Ottawa Scale, 2020	96
Tabela 3	Qualidade das evidências baseadas no conjunto de estudos de coorte, de acordo com as categorias e os critérios preconizados pela <i>Newcastle Ottawa Scale</i> , 2020	97
Tabela 4	Avaliação de qualidade dos ensaios clínicos conforme as categorias e os critérios da Cochrane Collaboration, 2020	98

ANEXO

Anexo 1	Escala para avaliação da qualidade Newcastle-Otawa estudos de coorte analítica	126
----------------	---	-----

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1	Planilha de extração de dados utilizada durante a leitura dos títulos e resumos	128
Apêndice 2	Planilha de extração de dados utilizada durante a leitura completa do artigo	129
Apêndice 3	Principais características e resultados dos estudos descritivos	130
Apêndice 4	Principais características metodológicas resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos	144
Apêndice 5	Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos – estudos de coorte analíticos	171
Apêndice 6	Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos – estudos transversal analíticos	178

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FA	Febre amarela
VFA	Vacina Febre Amarela
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MG	Minas Gerais
ES	Espírito Santo
RJ	Rio de Janeiro
SP	São Paulo
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SIPNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
ACRV	Área com Recomendação de Vacina
OMS	Organização Mundial da Saúde
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
SUCAM	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública
Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
RS	Revisão sistemática
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

Quorum	Quality of Reporting of Meta-Analysis
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PICOS	População; Intervenção ou Exposição; Comparação; Desfecho e Tipo de Estudo
PubMed	US National Library of Medicine National Institutes of Health
Cochrane CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
LILACS	Literatura Latino Americana do Caribe em Ciências da Saúde
MESH	Medical Subject Headings
DECS	Descritores em Ciências da Saúde

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. Definição, transmissão e apresentação clínica da febre amarela	22
1.2. Epidemiologia da febre amarela no mundo e no Brasil	24
1.3. Vigilância e controle da febre amarela	26
1.4. As vacinas febre amarela	27
1.5. Imunogenicidade da Vacina Febre Amarela	31
1.6. Avaliação do efeito de vacinas e o caso particular da Vacina Febre Amarela	33
1.6.1. Eficácia, efetividade e impacto de uma vacina	33
1.7. Revisão Sistemática	35
2. JUSTIFICATIVA	37
3. OBJETIVOS	38
3.1. Objetivo Geral	38
3.2. Objetivos Específicos	38
4. MÉTODO	39
4.1. Tipo de estudo	39
4.2. Pergunta norteadora	39
4.3. Critérios de elegibilidade	41
4.4. Estratégia de busca dos artigos	42
4.5. Seleção dos artigos.....	43
4.6. Extração dos dados	44
4.7. Avaliação da qualidade das evidências	45
4.8. Apresentação dos resultados	45
5. RESULTADOS	46
5.1. Seleção e características dos estudos	46
5.2. Estudos descritivos	49
5.2.1. Vacinação simultânea ou intervalo de tempo curto entre a administração da VFA e outra vacina de interesse	60
5.2.2. Tempo após a vacinação contra FA	60
5.2.3. Vacinação contra FA em indivíduos HIV+	60
5.2.4. Vacinação contra FA e uso de terapia imunossupressora	61
5.2.5. Vacinação contra FA e leucemia mieloide crônica	61

5.2.6. Revacinação contra FA e doenças autoimunes	61
5.2.7. Vacinação contra FA e transplante de células-tronco hematopoiéticas	61
5.2.8. Vacinação contra FA e gravidez	62
5.2.9. Vacinação contra FA em alérgicos ao ovo	62
5.2.10. Dose fracionada da VFA	62
5.2.11. Reforço da VFA	62
5.2.12. VFA primária, secundária e múltipla	63
5.2.13. Aplicação de lote vencido da VFA	64
5.2.14. Resposta Imune e Eventos Adversos Pós-Vacinação.....	64
5.3. Estudos analíticos	65
5.3.1. Vacinação simultânea com a VFA	88
5.3.2. Vacinação sequencial à VFA	89
5.3.3. VFA e idade	89
5.3.4. VFA e uso de cloroquina	90
5.3.5. VFA e uso de pirimetamina combinada à sulfadoxina	90
5.3.6. Dose fracionada da VFA	91
5.3.7. VFA primária	92
5.3.8. VFA e via de administração	92
5.3.9. Diferentes tipos de VFA	93
5.3.10. Tempo após a vacinação contra FA	94
5.3.11. Vacinação contra FA e Kwashiorkor	94
5.3.12. Vacinação contra FA em indivíduos HIV+	95
5.3.13. Vacinação contra FA e uso de terapia imunossupressora.....	95
5.3.14. Vacinação contra FA e gravidez	95
5.4. Avaliação da qualidade das evidências	96
6. DISCUSSÃO	101
7. CONCLUSÃO	107
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

RESUMO

Introdução: A febre amarela (FA) é uma doença viral aguda transmitida por vetores dos gêneros *Aedes*, *Haemogogus* e *Sabethes*, e causada por arbovírus do gênero flavivírus. A principal estratégia de prevenção e controle é a vacinação, que tem se demonstrado altamente imunogênica. Desde a sua introdução, apenas 12 casos suspeitos de doença entre vacinados foram documentados no mundo. No Brasil, entre 2016 e 2019, 61 casos confirmados da doença apresentaram histórico de vacinação para FA. Por essa razão, revisar os fatores associados à falha vacinal é relevante para compreender e melhor sistematizar as evidências disponíveis sobre esse tema e esclarecer possíveis fatores associados aos casos confirmados entre vacinados no Brasil. **Objetivos:** Descrever, avaliar e sistematizar as evidências presentes na literatura acerca da falha à Vacina FA (VFA) e fatores associados. **Método:** Realizou-se uma revisão sistemática (RS) de estudos epidemiológicos sobre as evidências de falha à VFA e fatores associados. As bases de dados utilizadas foram: PubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, LILACS. A qualidade dos estudos observacionais foi avaliada utilizando a Newcastle Ottawa Scale e dos estudos experimentais, a Cochrane Collaboration. Esta revisão seguiu os passos da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Resultados:** Um total de 1466 artigos foi identificado após a busca nas bases de dados e após a aplicação dos critérios de inclusão, 77 artigos foram incluídos na análise qualitativa. Desses artigos, 59,8% eram analíticos, 40,2%, eram descritivos. Na avaliação da qualidade das evidências, os estudos de coorte, em sua maioria, nos itens relacionados ao desfecho, tiveram boa qualidade. Nos ensaios clínicos, a ocultação da alocação e o cegamento foram os itens que receberam as menores avaliações. A RS indicou que a VFA produz imunidade protetora em diferentes grupos etários (exceto crianças menores de dois anos), diferentes tipos de laboratórios produtores, na administração simultânea com uma gama de outras vacinas, em doses fracionadas, na presença de eventos adversos pós-vacinação, em uso de terapias profiláticas e imunossupressoras, em leucemia mieloide crônica, transplantado de células tronco hematopoiéticas e alérgicos ao ovo. Falhou em produzir resposta protetora em gestantes, crianças menores de

dois anos, crianças com Kwashiorkor e tempo após a vacinação. Para indivíduos HIV+, os resultados apresentaram-se divergentes. **Conclusões:** Os resultados dessa RS concluem que a VFA apresenta alta capacidade imunogênica e poucos elementos comprometem essa resposta. Esta RS deu visibilidade aos fatores associados a falha da VFA e seus achados poderão subsidiar as recomendações relativas a política de vacinação, priorizar futuras pesquisas e proteger a credibilidade desta vacina na prevenção de uma doença grave como a FA.

ABSTRACT

Introduction: Yellow fever (YF) is an acute viral disease transmitted by vectors of the genera *Aedes*, *Haemogogus* and *Sabethes*, and caused by an RNA virus that belongs to the genus *Flavivirus*. The main prevention and control strategy is vaccination, which has been shown to be highly immunogenic. Since its introduction, among vaccinees only 12 suspected cases of the disease have been documented in the world. In Brazil, between the years of 2016 and 2019, a total of 61 confirmed cases of the disease had a history of previous vaccination. For this reason, to review the associated factors with vaccine failure is relevant to understand and better systematize the available evidence on this topic and to clarify possible factors associated with confirmed cases among vaccinees in Brazil. **Objectives:** To describe, evaluate and systematize the evidence in the literature about yellow fever vaccine (YFV) and associated factors. **Method:** A systematic review (SR) of epidemiological studies was carried out on the evidence of YFV failure and associated factors. The databases used were: PubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, LILACS. The quality of observational studies was assessed using the Newcastle Ottawa Scale and experimental studies, the Cochrane Collaboration. This review followed in the footsteps of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Results:** A total of 1466 articles were identified after searching the databases and after applying the inclusion criteria and 77 articles were included in the qualitative analysis. Of these articles, 59.8% were analytical, 40.2% were descriptive. Most of the cohort studies related to the outcomes were of good quality and in clinical trials, concealment of allocation and blinding were the items that received the lowest evaluations. The SR indicated that the YFV produces protective immunity in different age groups (except children under two years old), different types of producers, in simultaneous administration with other vaccines, in fractional doses, in the presence of adverse events following-immunization, using prophylactic and immunosuppressive therapies, in chronic myeloid leukemia, hematopoietic stem cells transplants and eggs allergy. It failed to produce a protective response in pregnant women, children under two years of age, children with Kwashiorkor and time after vaccination. For HIV + individuals, the results

were divergent. **Conclusions:** The results of this SR conclude that YFV has a high immunogenic capacity and few elements compromise its response and gave visibility to the factors associated with the failure of the vaccine and its findings may support the recommendations regarding the vaccination policy, prioritizing future researches and enhancing the vaccine credibility in the prevention of a serious disease such as YF.

1. Introdução

A febre amarela (FA) é uma doença viral aguda transmitida por vetores dos gêneros *Aedes*, *Haemagogus* e *Sabethes*, e causada por arbovírus do gênero flavivírus(1). A depender do tipo de vetor envolvido na transmissão da doença para o homem, é possível identificar três ciclos biológicos da FA: silvestre, intermediário e urbano(2). A principal estratégia de prevenção e controle da FA no mundo é a vacinação(3). Se infectada, uma proporção pequena de pessoas irá desenvolver sintomas graves, mas aproximadamente a metade desses que desenvolvem sintomas graves irá evoluir para a morte, usualmente entre 7 e 10 dias(2).

O vírus da FA é considerado endêmico em áreas tropicais da África e nas Américas do Sul e Central(2), mas a recente expansão na distribuição do *A.aegypti* e *A.albopictus* combinado à expansão das viagens aéreas aumentaram o risco de introdução e propagação da FA na América do Norte, (onde a doença praticamente desapareceu), Central, Caribe, Sul da Europa e muitos países asiáticos(4,5). O continente africano concentra cerca de 90% dos casos de FA do mundo(1-3), e tem se manifestado em surtos recentes (2016) em Angola e na República Democrática do Congo(6).

Na América do Sul, entre 2000 e 2014, ocorreram 1164 casos de FA em humanos e os países que mais contribuíram com maior número de casos (>83,8,%) foram: Peru (37,4%, n=435 casos), Brasil (28,1%, n=327 casos) e Colômbia (18,4%, n=214 casos)(5).

No Brasil, desde o ano de 1942 não ocorrem casos de FA urbana(7) e, os últimos casos foram notificados na cidade de Sena Madureira, no estado do Acre(8). A última grande epidemia de FA urbana ocorrida no Brasil foi na cidade do Rio de Janeiro (RJ), nos anos de 1928 e 1929, com registro de 738 casos e 478 óbitos(8). A partir deste período até o ano de 1999, o vírus manifestava-se em epizootias e infecções humanas silvestres esporádicas, restritas aos Estados das regiões Norte, Centro-Oeste, área pré-amazônica do Maranhão e região oeste de Minas Gerais(MG)(9).

A partir de 2000 ocorreu expansão da transmissão da FA no Brasil para áreas onde previamente não havia evidências da circulação viral, incluindo

grandes centros urbanos das regiões Sul e Sudeste. Entre 2016 e 2017 o Brasil vivenciou o maior surto de FA desde a última grande epidemia ocorrida entre 1928 e 1929(8). A aproximação da transmissão da FA de centros urbanos trouxe ameaça concreta de reintrodução da FA urbana no Brasil(8). Isso porque existe abundância do vetor urbano (*A. aegypti*) e parcela importante da população não é vacinada para a FA nessas áreas.

Em geral, as medidas preventivas contra a FA incluem prevenir o contato do homem com os vetores e a vacinação. A vacinação da população sob risco com a Vacina FA (VFA), também conhecida como vacina anti-amarela, constitui o método mais importante para prevenção e controle da doença(10).

Diferente do que é esperado, a eficácia das VFA nunca foi demonstrada em ensaios clínicos randomizados. Por outro lado, estudos de imunogenicidade e em animais demonstraram que a vacina é altamente imunogênica. Diversos estudos observacionais apoiam o efeito protetor da vacina: por exemplo, a notificação de casos de FA quase exclusivamente em pessoas não vacinadas no Brasil e em outros países da América do Sul e o estabelecimento denexo causal temporal com rápido desaparecimento de casos de FA imediatamente posterior às campanhas de vacinação iniciadas durante epidemias(11).

Particularmente, a notificação de casos de FA em pessoas vacinadas é um evento muito raro(11) e, portanto, acredita-se que a probabilidade de falha vacinal considerando a VFA atualmente disponível seja desprezível. Desde a introdução da VFA em 1937 e atualmente com a soma de mais de 540 milhões de doses da vacina administradas, apenas 12 casos suspeitos de doença após a vacinação foram identificados e documentados(11). Destes, três não tiveram confirmação laboratorial, sete tiveram resultados laboratoriais questionáveis ou inadequados, dois desenvolveram sintomas para FA e dentro de duas semanas do início dos sintomas foram vacinados(11).

A falha vacinal primária no nível individual pode ser aferida pela análise da resposta humoral após a VFA. Existem evidências de que $\geq 80\%$ e $\geq 99\%$ dos receptores da vacina desenvolvem níveis protetores de anticorpos neutralizantes em 10 dias e 30 dias, respectivamente(11). Aparentemente uma

única dose da VFA é suficiente para a maior parte das pessoas desenvolverem anticorpos neutralizantes protetores. Além disso, algumas evidências, ainda que limitadas, sugerem que, em pessoas imunocompetentes, essa resposta irá persistir por 20 anos ou mais e, provavelmente, por toda a vida(11,12).

A eficácia protetora das vacinas depende de vários fatores, entre eles o tipo de antígeno utilizado, os efetores imunes induzidos pela vacina e a condição imunológica do indivíduo. Esses fatores podem levar a uma resposta imune modificada frente aos estímulos vacinais, levando a alterações na qualidade, quantidade e persistência da resposta imune induzida pela vacinação(13).

Fatores associados à falha vacinal primária têm sido estudados. Estudos observacionais e ensaios clínicos tem reportado associações com o tipo e dose da vacina, a sua via de administração, as doenças e medicamentos associados, especialmente o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os medicamentos imunossupressores, outras condições do receptor, incluindo idade, outras vacinas aplicadas simultaneamente, o tempo transcorrido da vacinação, entre outros(14). Essas evidências encontram-se dispersas na literatura e carecem de adequada sistematização.

1.1. Definição, transmissão e apresentação clínica da febre amarela:

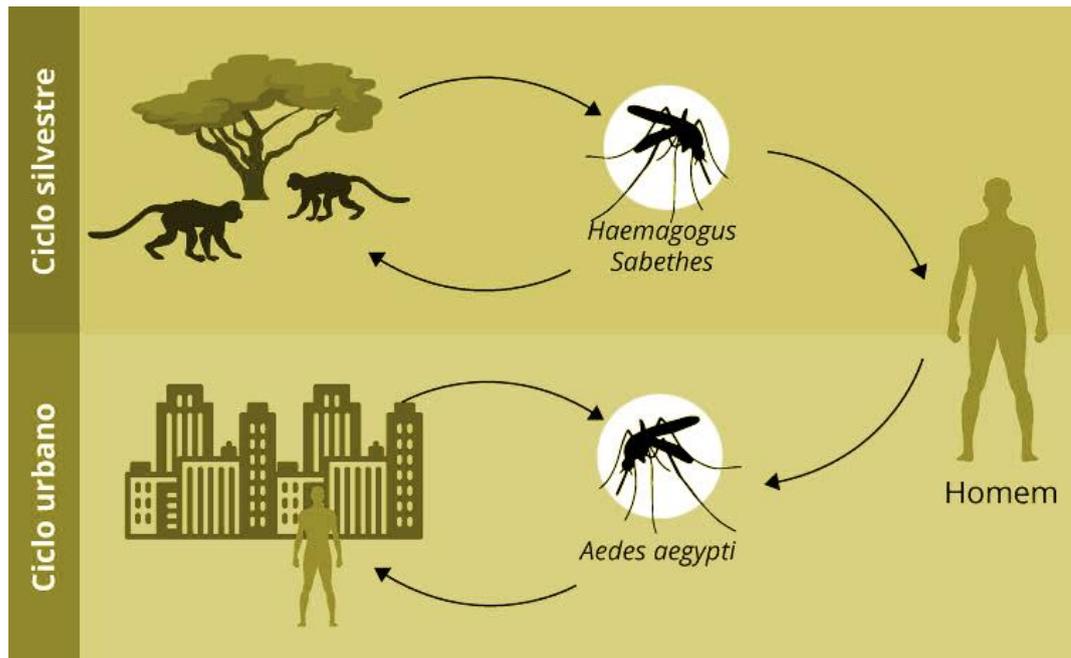
A FA é uma febre hemorrágica viral aguda, infecciosa não contagiosa, de duração curta e de gravidade variável. A doença é causada por um arbovírus do gênero Flavivírus, da família Flaviviridae(1). Trata-se de uma zoonose que infecta tanto macacos quanto humanos (15,16).

A FA é transmitida ao homem por meio da picada de mosquitos fêmeas hematófagos (1). Os vetores da FA são mosquitos do gênero *Haemagogus*, *Sabethes* e *Aedes aegypti*(17).

A depender do tipo de vetor envolvido na transmissão da doença para o homem, o ciclo biológico do vírus da FA pode ser classificado como: silvestre (FA silvestre), intermediário ou urbano (FA urbana) (1,18,19)

No ciclo silvestre da FA (Figura 1), reconhecido na década de 1930, os principais vetores são mosquitos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*(17). Neste ciclo, os primatas não humanos (macacos) são os principais hospedeiros e

amplificadores da virose(3). Nas florestas tropicais, os macacos são picados por mosquitos que passam o vírus para outros macacos e ocasionalmente, as pessoas que trabalham ou viajam para essas florestas são picados por mosquitos infectados e desenvolvem a doença(20). Portanto, neste ciclo, o homem participa como um hospedeiro acidental ao adentrar áreas de mata(21)



Fonte: Ministério da Saúde, 2020

Figura 1. Ciclo silvestre e urbano do vírus da febre amarela

No ciclo urbano (Figura 1), o principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti*(22) e o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica(21). Neste ciclo, a transmissão pelo *Aedes aegypti* é feita diretamente ao homem não havendo a necessidade da presença de hospedeiros amplificadores, ou seja, o próprio homem infectado em fase virêmica atua como amplificador e disseminador do vírus na população. Em geral, também é o homem que introduz o vírus em área urbana e uma vez introduzido em ambiente urbano, o indivíduo infectado pode expressar a doença, bem como servir de fonte de infecção a novos mosquitos (*Aedes aegypti*). Com isso, o ciclo perpetua-se até que se esgotem os suscetíveis ou que se intervenha com a vacinação em massa da população a fim de bloquear a transmissão da doença(3).

O ciclo intermediário é mantido em savanas africanas úmidas e semiúmidas com transmissão viral para humanos e primatas não humanos por meio de diferentes *Aedes* sp(23). Os mosquitos semidomésticos que se reproduzem na natureza e em volta das famílias, infectam os macacos e os humanos(23). Muitas aldeias separadas em uma área podem sofrer casos simultaneamente, sendo o tipo de surto mais comum na África(2).

A apresentação clínica da doença é bastante variável. Cerca de 80% das pessoas infectadas serão assintomáticas ou oligossintomáticas com sintomas febris inespecíficos. Estima-se que aproximadamente 12% das infecções irá evoluir para doença grave, tais como síndromes icterohemorrágicas, e hepatorenal, com a presença de febre, icterícia, hematêmese, oligúria, choque e falência renal, hepática e de outros órgãos (1,24), das quais cerca de 47% serão fatais(25,26). Não existe terapia específica e o manejo clínico baseia-se em tratamento sintomático e terapia de suporte. A letalidade estimada da FA é de 5 a 10%, no entanto, nos casos sintomáticos em que há necessidade de hospitalização, a letalidade varia entre 40 a 60%(1).

1.2. Epidemiologia da febre amarela no mundo e no Brasil:

As raízes históricas da FA no mundo estão ligadas, provavelmente, ao comércio e colonização. Nos séculos XV e XIX ocorreram diversos surtos em cidades portuárias da América do Norte e Sul, África e Europa, com um grande número de óbitos. É provável que o vírus da FA tenha sido introduzido nas Américas por meio de navios que transportavam os escravos da África Ocidental(5).

Atualmente, no mundo, a FA é endêmica em países da África (90% dos casos) e da América do Sul e Central(1,2,5,27). Em 2016 ocorreram surtos em Angola e República Democrática do Congo e, na região das Américas, 13 países são considerados endêmicos (27). A expansão dos vetores (*A. aegypti* e *A. albopictus*) levaram ao risco de introdução e propagação da FA na América do Norte, Caribe, Sul da Europa e inúmeros países asiáticos(4,5).

Entre os anos de 1960 e 1999, ocorreram 5.687 casos de FA confirmados nas Américas, sendo que os países que contribuíram com maior número de

casos foram o Peru, com 46,7%, seguido do Brasil (25,4%) e Bolívia (14,3%). Nesta série, o ano de 1995 foi o ano com o maior número de casos (524 casos)(5).

Na América do Sul, entre 2000 e 2014, ocorreram 1164 casos de FA em humanos e os países que mais contribuíram com maior número de casos (>83,8,%) foram: o Peru (37,4%, n=435 casos), o Brasil (28,1%, n=327 casos) e a Colômbia (18,4%, n=214 casos)(5).

No Brasil, nos anos de 1928 e 1929, ocorreu a última grande epidemia de FA, no RJ, com registro de 738 casos e 478 óbitos (17). No ano de 1942, os últimos casos notificados de FA urbana ocorreram na cidade de Sena Madureira (Acre)(7,8). O vírus passou, então, a se manifestar em epizootias e infecções humanas silvestres esporádicas, restritas aos Estados das regiões Norte, Centro-Oeste, área pré-amazônica do Maranhão e região oeste de MG(9). Em 2000, no entanto, a FA reemergiu no Brasil, com expansão para áreas onde previamente não havia evidências da circulação viral. As áreas mais atingidas englobavam as regiões Sul e Sudeste do País, estando próximas a grandes centros urbanos(8). Este fato trouxe preocupação adicional, uma vez que caracteriza ameaça clara de reintrodução da FA urbana, considerando a abundância do vetor urbano (*A. aegypti*) no Brasil e que grande parte da população das referidas regiões não está vacinada com a VFA (8).

No período de dezembro de 2016 a setembro de 2017, o Brasil vivenciou uma epidemia semelhante àquela ocorrida no estado do Rio de Janeiro entre 1928 e 1929. Os principais Estados atingidos foram da região Sudeste, com 764 casos (contabilizados até o dia 31/07/2017)(28), a saber: MG (n=465), Espírito Santo (ES n=252), RJ (n=25) e São Paulo (SP n=22)(28). Além disso, ocorreram 253 óbitos, com uma taxa de letalidade na região de 33,1%. A letalidade da FA variou entre cerca de 32% (em MG, RJ e ES) e 45,5%, em SP. A maior parte dos casos aconteceu entre indivíduos do sexo masculino e em faixas etárias economicamente ativas(28).

Na última estatística disponível, que compreende o período entre julho de 2019 a maio de 2020, o total de casos confirmados no Brasil chega a 18, com 17

(94,4%) casos no estado de Santa Catarina e 1(6,6%) caso, no estado do Pará(29).

1.3. Vigilância e controle da febre amarela:

Em geral, as medidas preventivas contra a FA incluem prevenir o contato do homem com os vetores e a vacinação. A vacinação contra a FA constitui o método mais importante para prevenção e controle da doença(10).

No Brasil, as ações de vigilância da FA, são coordenadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. A FA é considerada doença de notificação imediata - dentro de 24 horas de conhecimento do caso suspeito - no País para as instâncias municipal, estadual e federal, por meio da portaria número 204 de 17 de fevereiro de 2016(30). Para a notificação dos casos suspeitos da doença, utiliza-se o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), desenvolvido e implantado entre os anos de 1991 a 1993, com o objetivo de padronizar a coleta e o processamento dos dados sobre agravos de notificação em todo o território nacional, fornecendo informações para a análise do perfil de morbidade e contribuindo para a tomada de decisão nas três esferas de gestão(31).

A vigilância da FA tem como eixos: a vigilância de casos humanos suspeitos, a vigilância de epizootias em primatas não humanos, a entomologia aplicada à vigilância da FA e a imunização. Durante todo o ano devem se acompanhar os casos suspeitos de FA, bem como as epizootias de primatas.

No que diz respeito à entomologia aplicada à vigilância da FA, ela possui dois eixos principais, o monitoramento e a investigação entomológica, que são atividades estratégicas para a detecção precoce da circulação viral(32).

A imunização, já citada como o método mais importante de prevenção e controle da doença, é normatizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973 e responsável pela organização da política nacional de vacinação da população brasileira(31,33). Os dados de cobertura vacinal para FA são registrados no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI), um sistema nominal de registro do vacinado(34), com implantação no País a partir do ano de 2013.

Os óbitos por FA são notificados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), criado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a fim de obter regularmente os dados sobre mortalidade no Brasil(35).

O controle da doença baseia-se em reduzir a incidência da FA silvestre, impedir a transmissão urbana, detectar oportunamente a circulação viral para orientar as medidas de controle e vacinar a população.

As áreas de risco para FA são definidas pela presença de circulação viral e potencial de transmissão da doença e a definição dessas áreas para fins de vacinação é dinâmica e vem sendo revisada continuamente pelo Ministério da Saúde do Brasil(36). Destaca-se que no ano de 2020, o Brasil passa a ser Área com Recomendação de Vacinação (ACRV) em sua totalidade, a partir dos nove meses de idade(37).

As pessoas que se deslocam para países endêmicos também devem ser vacinadas com VFA pelo menos 10 dias antes da viagem, conforme recomendações do Regulamento Sanitário Internacional(9).

1.4. As vacinas febre amarela:

As VFA foram produzidas com base em um vírus da FA, isolado de um paciente africano em 1927 e que, após atenuação da virulência, deu origem a cepa 17D e as duas subcepas, 17D-204 e 17DD (10). As VFA estão disponíveis desde o ano de 1937(10,11) e são feitas a partir de vírus vivos e atenuados produzidos por sistema de lote semente sob normas internacionais definidas a partir de 1945(24).

São recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), as VFA 17D e 17DD, com pequenas diferenças nas sequências de nucleotídeos. No Brasil utiliza-se a VFA 17DD(38).

Existem evidências que a VFA possui segurança aceitável. Raramente a VFA foi associada à ocorrência de eventos adversos graves e fatais, como a doença neurotrópica e a doença viscerotrópica causadas pela ação direta do vírus vacinal(39).

Embora não apresente estudos de eficácia formalmente conduzidos, diversas observações apoiam o efeito protetor da VFA. Dentre elas, ensaios clínicos demonstraram que 80 a 100% dos indivíduos que receberam a VFA desenvolveram níveis de anticorpos neutralizantes em 10 dias e 99% dentro de trinta dias(11).

A vacinação contra a FA no País ocorreu, por muitos anos, por meio de equipes de campo móveis, coordenada pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), originada na extinta Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM)(40)(33). Essa atividade foi sendo gradativamente incorporada à rotina das salas de vacinação(40).

No ano de 1994, o PNI tornou-se responsável pelas ações de vacinação contra a FA. No entanto, a introdução da VFA no calendário nacional de vacinação do Brasil ocorreu no ano de 1999, quando era indicada para áreas endêmicas da doença, a partir dos nove meses de idade, com dose de reforço a cada 10 anos(41). Em março de 2013, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização da OMS, com base nas evidências existentes(42), concluiu que uma única dose da VFA conferia proteção ao longo de toda a vida contra a doença e que doses de reforço não seriam necessárias para manter a imunidade. Ainda assim, e com base em evidências de que pode haver quedas na imunidade com o tempo de vacinação, o Ministério da Saúde do Brasil optou por recomendar: i) para crianças, uma dose inicial da VFA a partir dos nove meses de idade e uma dose de reforço aos quatro anos de idade; ii) para os indivíduos nunca vacinados entre 5 e 59 anos de idade, uma dose inicial da VFA e uma dose de reforço após 10 anos (43).

No entanto, em abril de 2017, diante da elevação do número de casos de FA no País e diante da recomendação, em 2013, da OMS, o Ministério da Saúde do Brasil passa então a indicar dose única da VFA para a população alvo segundo o seu calendário vacinal(44). Em 2020, diante de novas evidências de declínio da resposta de memória imune específica da VFA 17DD-FA ao longo do tempo, em crianças que foram vacinadas principalmente entre nove e 12 meses de idade(45), o Brasil volta a incluir uma dose de reforço da VFA para todas as crianças que completarem quatro anos de idade(37) (Quadro 1). Ainda, nessa

ocasião, ocorre a uniformização das indicações do calendário nacional de vacinação para todo o País que recomenda a indicação da VFA nas 27 unidades federadas.

Quadro 1: Orientações para a vacinação contra febre amarela, Brasil, 2020

Indicação	Esquema Vacinal
Crianças de 9 (nove) meses a 4 anos 11 meses e 29 dias de idade.	Administrar 1(uma) dose aos 9 (nove) meses de vida e 1 (uma) dose de reforço aos 4 (quatro) anos de idade
Pessoas a partir de 5 (cinco) anos de idade, que receberam uma dose da vacina antes de completarem 5 anos de idade.	Administrar uma dose de reforço, independentemente da idade em que a pessoa procure o serviço de vacinação. Respeitar intervalo mínimo de 30 dias entre a dose e o reforço.
Pessoas de 5 (cinco) a 59 anos de idade, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação.	Administrar 1 (uma) dose vacina
Pessoas com mais de 5 (cinco) anos de idade que receberam 1 dose da vacina a partir dos 5 (cinco) anos de idade	Considerar vacinado. Não administrar nenhuma dose
Pessoas com 60 anos e mais, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação.	O serviço de saúde deverá avaliar a pertinência da vacinação, levando em conta o risco da doença e o risco de eventos adversos nessa faixa etária e/ou decorrentes de comorbidades.
Gestantes, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação.	A vacinação está contraindicada para as gestantes, no entanto, na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos ou

	epidemias, o serviço de saúde deverá avaliar a pertinência da vacinação.
Mulheres nunca vacinadas ou sem comprovante de vacinação, que estejam amamentando crianças com até 6 (seis) meses de vida.	<p>A vacinação não está indicada, devendo ser adiada até a criança completar 6 (seis) meses de vida. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos ou epidemias, o serviço de saúde deverá avaliar a pertinência da vacinação.</p> <p>Importante ressaltar que previamente à vacinação, o aleitamento materno deve ser suspenso por 28 dias (mínimo 10 dias), com acompanhamento do serviço de Banco de Leite de referência.</p> <p>Em caso de mulheres que estejam amamentando e receberam a vacina de forma inadvertida, o aleitamento materno deve ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (com um mínimo de 10 dias).</p>
Viajantes Internacionais	Para efeito de emissão do Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia (CIVP) seguir o Regulamento Sanitário Internacional (RSI) que recomenda uma única dose na vida. O viajante deverá se

	vacinar pelo menos, 10 dias antes da viagem.
--	--

Fonte: Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

A OMS recomenda que as coberturas vacinais de VFA devem atingir pelo menos 60% a 80% de uma população em risco para prevenir surtos da doença (18,19). O Ministério da Saúde do Brasil preconiza meta mínima de 95% de cobertura da VFA. No entanto, a cobertura acumulada entre os anos de 2002 e 2011, no Brasil, em ACRV foi de 64,5% (20), com diferenças regionais relevantes. Nos Estados com maior número de casos na epidemia de 2016 e 2017, as coberturas vacinais acumuladas de 2008 a 2017 foram de 85,6% em MG, 83,6% no ES, 40,2% no RJ e 31,0% em SP(46). As baixas coberturas vacinais tem sido um grande problema de saúde pública para a maioria dos programas de imunização dos países, não somente para a VFA, mas também para as demais vacinas instituídas em seus calendários. Esse decréscimo é resultado de diversos fatores, os quais alguns encontram-se aqui citados: desconhecimento da população sobre a importância da vacinação, medo de eventos adversos pós-vacinação, movimentos antivacinação, presenças de condições crônicas subjacentes, não comparecimento as consultas de rotina e recusa da vacinação(47–50).

1.5. Imunogenicidade da Vacina Febre Amarela:

Como mencionado anteriormente, a eficácia das VFA nunca foi formalmente demonstrada em ensaios clínicos randomizados. No entanto, estudos de imunogenicidade e em animais demonstraram a alta capacidade imunogênica da VFA. Diversas outras observações apoiam também esse efeito protetor da VFA. Por exemplo, o rápido desaparecimento de casos de FA em campanhas de vacinação iniciadas durante epidemias é evidência desse tipo de proteção(11). Além disso, a ocorrência muito rara de casos de FA em pessoas vacinadas também sustenta essa hipótese de alta proteção da VFA.

No mundo, desde a introdução da VFA, em 1937, após a administração de mais de 540 milhões de doses da vacina, apenas 12 casos suspeitos de

doença foram identificados e documentados (21,47). Ainda assim, destes, três não tiveram confirmação laboratorial, sete tiveram resultados laboratoriais questionáveis ou inadequados e dois desenvolveram sintomas para FA e; dentro de duas semanas do início dos sintomas foram vacinados. Ainda, nesses dois últimos casos, o sequenciamento de nucleotídeos identificou o vírus selvagem da febre amarela(11). No Brasil, na vigência da epidemia de FA entre 2016 e 2018 e até o ano de 2019 foram identificados 61 casos confirmados da doença com histórico de vacinação para FA.

Adicionalmente, estudos que avaliam níveis de resposta humoral protetora duradoura após a VFA permitem avaliar a proteção vacinal no nível individual. Estudos tem indicado que 80 a 100% dos receptores da vacina desenvolvem níveis protetores de anticorpos neutralizantes em 10 dias e 99% em 30 dias(11). A maior parte das pessoas desenvolve anticorpos neutralizantes após uma dose única da vacina e existem dados limitados que sugerem que essa imunidade possa durar pelo menos 20 a 35 anos e provavelmente por toda a vida em pessoas imunocompetentes(11,12).

Mesmo considerando as evidências que apontam a alta capacidade protetora da VFA, compreender os fatores associados à falha vacinal é relevante para prevenir casos e mortes evitáveis e melhor compreender os casos confirmados entre vacinados reportados no Brasil. Vários estudos observacionais ou ensaios clínicos tem analisado fatores associados às falhas na resposta imunológica (humoral) à VFA. Entre os fatores mais reportados estão a presença de infecção pelo HIV e a gravidez(14,23). Vale lembrar que essas duas condições (HIV com imunossupressão grave e gravidez) são contraindicações para o uso da VFA, já que a mesma é composta por vírus vivo e atenuado. Sabe-se que a eficácia protetora das vacinas depende do tipo de antígeno utilizado, dos efeitos imunes induzidos pela vacina e da condição imunológica do indivíduo, a qual pode levar a uma resposta imune modificada frente aos estímulos vacinais, levando a alterações na qualidade, quantidade e persistência da resposta imune induzida pela vacinação(13). A literatura sobre essa temática é dispersa e, em alguns aspectos, controversa e é oportuno ser melhor detalhada em estudos de revisão sistemática(RS).

1.6. Avaliação do efeito de vacinas e o caso particular da Vacina Febre Amarela:

1.6.1. Eficácia, efetividade e impacto de uma vacina

Quando uma vacina é licenciada pelas autoridades regulatórias, ela já passou por ensaios clínicos que demonstraram sua imunogenicidade e eficácia protetora (condições ideais), bem como sua qualidade e segurança. Após o licenciamento são necessários estudos para avaliar a efetividade da vacina (efeito direto) em condições reais, bem como o impacto dos programas de vacinação(51–55).

O termo efetividade é utilizado para medir o efeito direto, na vida real, de uma vacina em indivíduos vacinados quando comparados aos não vacinados. Já o impacto de um programa de vacinação refere-se ao efeito geral deste programa e é medido pela comparação de uma população na qual a vacinação é implementada, com uma população de referência sem o programa de vacinação(52). O impacto de um programa de vacinação pode também ser expresso como a redução proporcional da carga de doenças comparando incidências na mesma população entre um período pré e pós vacinal. Dessa forma, “o impacto” de uma vacinação tem uma abrangência mais ampla do que “o efeito” direto dessa vacinação nos indivíduos vacinados. Isso porque um programa de vacinação pode reduzir o risco de doença para toda a população, incluindo os não vacinados, sendo o impacto do programa maior do que o somatório dos efeitos da vacinação sobre os vacinados. Assim, em uma população em que existe um programa de vacinação, toda a população é exposta ao efeito do programa, mesmo que apenas uma fração seja vacinada. Este efeito indireto é o efeito em nível populacional da vacinação, como resultado da transmissão reduzida, conhecida como imunidade de rebanho(52,56).

A VFA é considerada uma vacina segura, no entanto, como qualquer outra vacina, a VFA possui contraindicações, as quais devem ser respeitadas, tais como: crianças com idade inferior a seis meses, gestantes, alérgicos graves à proteína do ovo, pessoas com imunodeficiência severa devido à HIV/Síndrome

da imunodeficiência adquirida (Aids) ou outras causas de imunodepressão de qualquer natureza, ou ainda a presença de um distúrbio do timo(18,57).

Os programas de vacinação e suas recomendações são baseadas em ensaios clínicos. Esses, por sua vez são realizados em populações selecionadas, saudáveis e principalmente jovens, com objetivo de refletir a distribuição normal da população, mas certamente exclui as populações de risco(55), tais como pessoas com câncer, doenças cardiopulmonares, metabólicas ou autoimunes, além de obesidade e alergias. Todas essas condições que são usuais critérios de exclusão de ensaios clínicos, têm influências distintas no sistema imunológico e pode levar a uma maior suscetibilidade a doenças infecciosas, enfatizando-se a importância de procedimentos eficazes de vacinação nessas populações. Com isso, nota-se que existe quase nenhuma informação sobre como a capacidade de resposta à vacina é realmente influenciada nessas condições e se os esquemas de vacinação existentes tornam-se suficientes para atingir níveis adequados de proteção(55).

As falhas de vacinação são baseadas em dois aspectos: fatores relacionados à vacina e fatores relacionados ao hospedeiro. Os fatores relacionados à vacina, tais como cronograma incorreto de imunização, via de administração, dificuldades na cadeia de frio, são motivos para falhas que podem ser mais facilmente superadas. Já os fatores relacionados ao hospedeiro que não responde, associados com o status imunológico de saúde, idade ou fatores genéticos são mais difíceis de serem definidos, sendo amplamente desconhecidos.

A falha primária de vacinação trata dessa incapacidade do vacinado em produzir anticorpos em títulos suficientes para proporcionar proteção quando vacinado com as doses recomendadas e afeta cerca de 2 a 10% dos indivíduos saudáveis. A falha vacinal secundária trata da perda de proteção com o passar dos anos e, finalmente, a falha clínica ocorre quando uma doença imunoprevenível acontece em uma pessoa com vacinação comprovada, conforme recomendações estabelecidas(58). Nestes casos, requer confirmação clínica e laboratorial de doença imunoprevenível. Adicionalmente, os

antecedentes imunológicos, bem como saber se a falha da vacina é específica ao antígeno ou se é um fenômeno geral é pouco conhecido(55).

1.7. Revisão Sistemática:

A metodologia usada nesse estudo foi a de RS que trata de metodologia rigorosa de análise da literatura científica, a qual utiliza como fonte de dados, os estudos primários e; procura responder uma questão formulada de forma clara. Utiliza métodos sistemáticos para identificar, selecionar e analisar de forma crítica estudos de relevância que são incluídos na revisão(59). Colabora na compreensão global de um assunto que pode ser limitada pelas conclusões obtidas quando da leitura de alguns estudos primários que foram selecionados aleatoriamente.

Para esse tipo de metodologia, são necessários dois revisores/pesquisadores que realizam para cada estudo selecionado, avaliação metodológica de uma forma independente(60). Demanda elaboração de um protocolo com várias etapas, a saber: a) elaboração da pergunta de pesquisa, b) busca de evidências, c) revisão e seleção dos estudos, d) extração dos dados, e) avaliação de qualidade dos estudos; e f) redação e apresentação dos resultados(61).

Ainda, nesse tipo de estudo, é de extrema importância a qualidade e clareza ao relato das informações, e para este fim, esta revisão utilizou os itens propostos pelo "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis" (PRISMA)(59).

O PRISMA, sendo uma atualização do *Quality of Reporting of Meta-analysis* (Quorum), um guia inicialmente desenvolvido em 1996, por um grupo internacional que se preocupava com a qualidade de metanálises de ensaios clínicos randomizados, passou a ser assim denominado em 2005. Este instrumento é composto por 27 itens e também um fluxograma que auxilia os autores a descreverem adequadamente os relatos das RS e metanálises(59).

Por fim, os protocolos de RS devem ser previamente elaborados e registrados, a fim de evitar possíveis duplicidades. O protocolo desta RS foi registrado no *Intenational Prospective Register of Systematic Reviews*

(PROSPERO). O PROSPERO é uma base de dados internacional, lançada pela Universidade de York, para registro prospectivo de RS, com finalidade de fornecer uma listagem de revisões que se encontram em desenvolvimento e, assim, evitar, possíveis duplicidades. Possui documentação de 22 itens obrigatórios e 18 opcionais que permite aos autores, avaliar a condução do estudo e a qualidade do relato dos seus resultados, a fim de aumentar a reprodutibilidade e a transparência(62).

No que diz respeito a essa RS, estudos tem tentado avançar nos conhecimentos sobre essa temática, tendo em vista a necessidade de se conhecer os fatores associados a redução na resposta imunológica (humoral) à VFA, e trabalhos de revisão da literatura são necessários.

2. Justificativa

No Brasil, a ocorrência recente de uma epidemia de FA (dezembro de 2016 a abril de 2017) em regiões muito populosas impôs novos desafios quanto à efetividade da VFA e logística e impacto do programa de vacinação contra FA.

A indisponibilidade de produção em quantidades suficientes da vacina motivou as alterações recentes de recomendação de vacinação relativas à exclusão da necessidade de doses de reforço da VFA e o uso de fracionamento de doses, com evidências de eficácia e efetividade dispersas na literatura(63–66).

Ainda, devido ao fato da epidemia recente ter ocorrido em áreas muito populosas, foi possível observar a ocorrência de 61 casos confirmados de FA entre os anos de 2016 e 2019 com registro comprovado de vacinação (n=61), levantando questionamentos sobre fatores que podem estar associados a falha à VFA, cujas evidências encontram-se também dispersas na literatura.

A ocorrência de falhas de vacinação traz questionamentos se uma dose da vacina é suficiente para manter a proteção da população em um país endêmico e se estas falhas podem interferir na efetividade das ações de vacinação.

Assim, torna-se fundamental conhecer as evidências sobre a ocorrência de falhas vacinais em grupos específicos e identificar fatores associados a elas baseado em uma RS da literatura que trata sobre essa temática, a qual poderá orientar as ações de vacinação.

3. Objetivos

Objetivo Geral

Sistematizar as evidências sobre falha vacinal com a VFA.

Objetivos Específicos

- 1) Descrever, avaliar e sistematizar as evidências presentes na literatura acerca da falha vacinal com a VFA em grupos selecionados.
- 2) Descrever, avaliar e sistematizar as evidências presentes na literatura acerca dos fatores associados a falha vacinal com a VFA.

4. Método

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de RS de literatura que selecionou estudos epidemiológicos a fim de identificar e descrever as evidências sobre falha à VFA em grupos específicos selecionados e fatores associados.

No presente estudo, as etapas foram realizadas por dois pesquisadores e as possíveis divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador, conforme protocolo previamente definido.

O protocolo desta RS foi registrado no PROSPERO com número de registro CRD42020165079.

4.2. Pergunta norteadora

A pergunta de pesquisa utilizada para responder o objetivo do estudo foi formulada por meio da estratégia PI(E)COS: população, intervenção ou exposição, comparação, desfecho e tipo de estudo. A pergunta norteadora utilizada foi: “Quais são os fatores descritos e associados a falha à VFA?” Os componentes que integraram a estratégia PI(E)COS para a formulação desta questão, estão descritos a seguir (Quadro 2).

Quadro 2: Descrição da estratégia PI(E)COS(67) para a elaboração da questão norteadora da revisão sistemática.

Acrônimo(67)	Definição	Descrição
P	População	Pessoas que receberam a VFA
I(E)	Exposições	As exposições são os fatores associados à resposta vacinal e foram separadas em demográficas, Idade (idosos, crianças) gestação, alérgicos a ovo, comorbidades (artrite reumatoide, doenças reumáticas, vírus da imunodeficiência adquirida, doenças autoimunes, imunossupressores), conservação do imunobiológico (conservação da vacina, áreas remotas), tempo decorrido da aplicação da vacina, fracionamento das doses, administração simultânea ou sequencial de múltiplas vacinas, doses de reforço, uso de medicamentos, diferentes tipos de vacinas, vacinação primária, Eventos Adversos Pós-Vacinação, via de administração
C	Comparação	Quando aplicável, pessoas vacinadas que não apresentaram a intervenção ou a exposição de interesse
O	Desfechos ou resultados (“outcomes”)	Resposta vacinal: proteção ou falha A falha da resposta vacinal poderá ser medida pela incidência de FA, por FA confirmada e/ou níveis de resposta imunológica inadequada pós VFA (recebida em tempo e doses adequadas)
S	Tipo de estudo (“Study type”)	Estudos onde um ou mais fatores foram estudados (com abordagem analítica ou descritiva) para a falha de resposta

		vacinal à FA. Entre os analíticos foram incluídos: Estudos observacionais de coorte, transversal, caso-controle e ensaios clínicos de eficácia e efetividade da VFA. Entre os descritivos foram incluídos: Estudos transversal descritivos, coortes descritivas, relato de casos e série de casos descrevendo a inadequação de níveis de anticorpos
--	--	---

4.3. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

Para constituir a base dos estudos analisados foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade:

- Estudos epidemiológicos observacionais ou experimentais que investigassem fatores descritos e também associados à falha de resposta a VFA, seja pela inadequada resposta imunológica inadequada pós VFA (recebida em tempo e doses adequadas), seja por FA confirmada e/ou incidência da doença.
- Publicados nas bases de dados: Medline, Cochrane CENTRAL, Embase, LILACS.

Publicações nos seguintes idiomas: Português, Espanhol e Inglês.

4.4. Estratégia de busca dos artigos

Para a busca de artigos que respondessem à questão norteadora, foram selecionadas as seguintes bases de dados bibliográficos:

- Medline (US National Library of Medicine National Institutes of Health)
- Cochrane CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*)
- Embase (Embase Indexing e Emtree®, da Elsevier)
- LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)

Para a estratégia de busca, inicialmente, foram identificadas palavras-chave para cada componente da estratégia PI(E)COS, a partir da leitura de estudos que abordaram o tema. Na base de dados da Medline, revisada por meio do PubMed, descritores Medical Subject Headings (MESH) mais adequados foram identificados (compatíveis com a estratégia PI(E)COS) para resgatar o maior número de referências (busca mais sensível). Após elaborada a estratégia de busca no PubMed, esta foi adaptada para as bases Cochrane CENTRAL e EMBASE. Para a busca na base de dados LILACS, foram identificados descritores controlados por meio da ferramenta Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e aplicados em português, espanhol e inglês.

A busca foi iniciada pelo PubMed com cada componente da estratégia PI(E)COS, buscando-se identificar o número de referências para cada termo individualmente e na sequência foi utilizado o operador booleano AND, definido por P AND E AND C AND O.

As estratégias de busca em cada um dos bancos de dados estão descritas no Quadro 3 apresentado a seguir.

Quadro 3: Estratégia de busca realizada nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS em novembro de 2019

Base de dados	Estratégia de Busca
Medline	("Yellow Fever" or "Yellow Fever Virus") and (Vaccine or Immunization or Vaccination or "Yellow Fever vaccine") and (efficacy or effectiveness or immunogenicity or "antibody response" or "vaccine failure" or failure) AND "humans"
Embase	('yellow fever'/exp OR 'yellow fever virus'/exp) AND ('vaccine'/exp OR 'immunization'/exp OR 'vaccination'/exp OR 'yellow fever vaccine'/exp) AND ('efficacy'/exp OR 'vaccine effectiveness'/exp OR 'immunogenicity'/exp OR 'antibody response'/exp OR 'vaccine failure'/exp OR 'failure'/exp) AND 'human'/exp
Cochrane CENTRAL	("Yellow Fever" or "Yellow Fever Virus") and (Vaccine or Immunization or Vaccination or "Yellow Fever vaccine") and (efficacy or effectiveness or immunogenicity or "antibody response" or "vaccine failure" or failure) AND "humans"

LILACS	("Yellow Fever" or "Yellow Fever Virus") and (Vaccine or Immunization or Vaccination or "Yellow Fever vaccine")
--------	---

4.5. Seleção dos artigos

Após a identificação dos artigos, estes foram exportados para o Mendeley para a remoção das duplicatas. Em seguida todos os artigos foram triados e avaliados por meio da leitura dos títulos e resumos por dois pesquisadores, de forma independente, aplicando-se os critérios de elegibilidade e selecionando os artigos para leitura completa.

Na sequência, para confirmar a elegibilidade dos artigos, foi feita a leitura do texto completo, mais uma vez por dois pesquisadores independentes, aplicando-se novamente os critérios de elegibilidade e excluindo os artigos que não atenderam a estes. As informações dos pesquisadores foram confrontadas e as divergências dirimidas por um terceiro revisor.

Na etapa da leitura dos títulos e resumos, foram extraídos os seguintes dados de interesse: a) Identificação (ID) do artigo, b) Autores, c) Título, d) Artigo Selecionado (sim ou não), e) Se excluído, descrição do critério de exclusão: (1) Não era estudo com seres humanos, (2) Estudo qualitativo, (3) Pesquisa básica, (4) Boletim epidemiológico, (5) Estudo entomológico, (6) Ensaio para desenvolvimento de novas vacinas ou medicamentos, (7) Validação de teste diagnóstico, (8) Trata de outro tema, (9) Outro critério – Explicar (Apêndice 1).

Os artigos selecionados nesta etapa, foram elegíveis para leitura completa. Durante a leitura completa foram novamente submetidos aos mesmos critérios de elegibilidade e; após a seleção final, iniciou-se a extração dos dados.

4.6. Extração dos dados:

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes e utilizou-se uma planilha com as seguintes variáveis ligeiramente adaptada para ensaios clínicos, estudos de coorte analíticos ou estudos transversais analíticos (Apêndice 2):

- 1) Título do estudo;
- 2) Autores;
- 3) Ano dos dados;

- 4) País onde o estudo foi realizado;
- 5) Delineamento do estudo;
- 6) População estudada e número de sujeitos;
- 7) Critérios de exclusão;
- 8) Descrição da exposição;
- 9) Descrição do desfecho avaliado;
- 10) N do grupo de exposição;
- 11) N do grupo de exposição com o desfecho;
- 12) N do grupo controle (de comparação);
- 13) N do grupo controle com o desfecho;
- 14) Título médio geométrico (TMG) de anticorpos com a unidade da titulação no grupo de exposição;
- 15) Título médio geométrico (TMG) de anticorpos com a unidade da titulação no grupo controle;
- 16) Valor de p e intervalo de confiança dos resultados comparativos;
- 17) Medida de associação bruta;
- 18) Medida de associação ajustada e lista das variáveis de ajuste;
- 19) Conclusões do estudo.

4.7. Avaliação da qualidade das evidências

A avaliação da qualidade das evidências dos estudos observacionais e experimentais foi realizada por dois pesquisadores independentes e utilizaram-se as escalas da Cochrane Collaboration(68), e *Newcastle Ottawa Scale*(69)(Anexo 1), Nenhum estudo de caso-controle foi identificado na busca e, por essa razão, escala específica para esse tipo de estudo não foi utilizada.

Os instrumentos foram utilizados em inglês por ser o idioma original das escalas evitando assim possíveis erros decorrentes da tradução direta. As pontuações da qualidade dos artigos de coorte seguiram as orientações do manual da respectiva escala(69). Para os ensaios clínicos, considerou-se na escala da Cochrane Collaboration, como respostas as opções *Alto Risco e Baixo Risco*.

4.8. Apresentação dos resultados

Um instrumento de coleta de dados foi elaborado, sendo aplicável aos estudos que abordaram títulos de anticorpos.

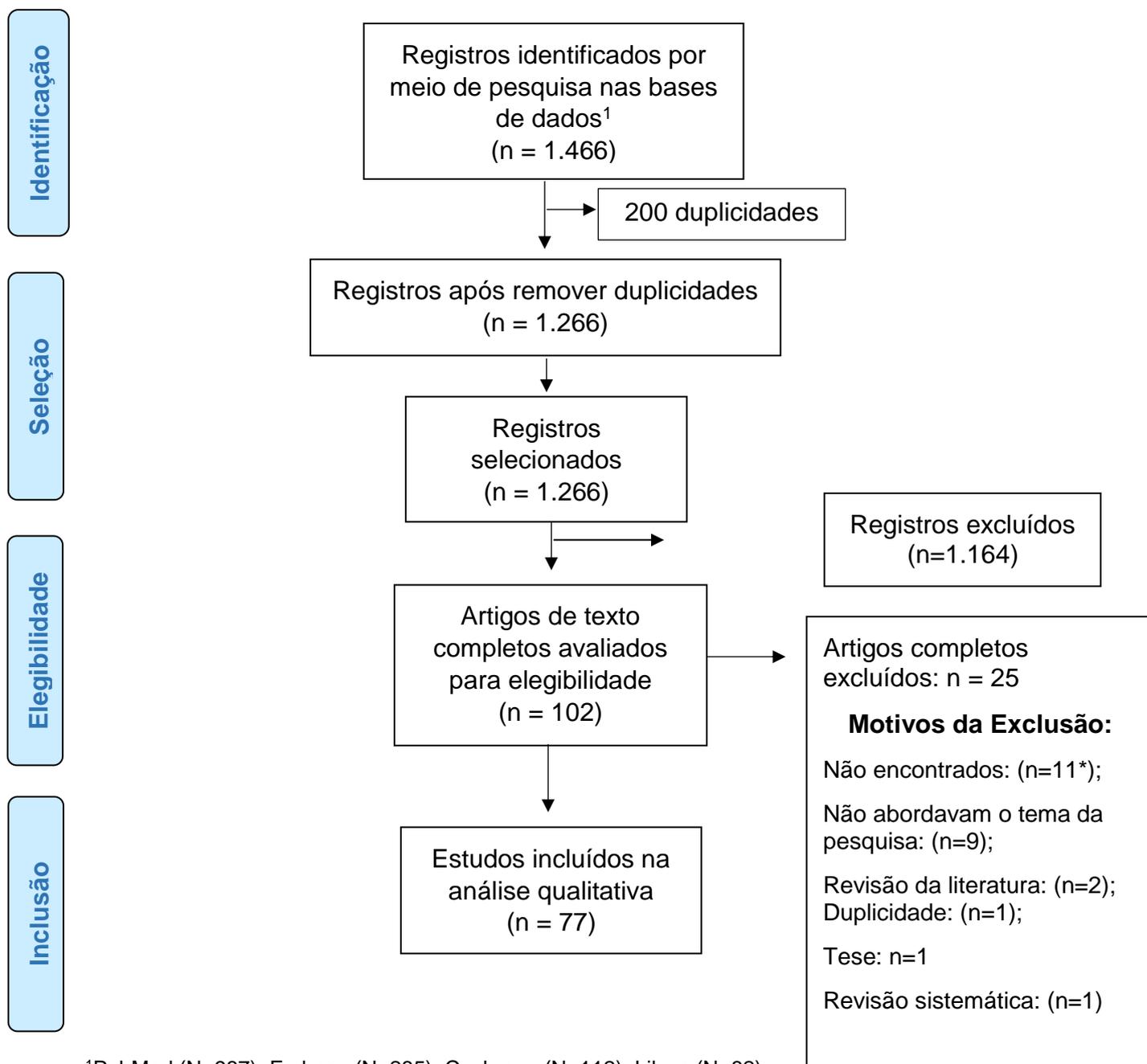
Finalizada a coleta de dados pelos pesquisadores, as informações foram cruzadas e, em caso de divergências, buscou-se o consenso entre os dois revisores.

Os artigos foram listados segundo suas características metodológicas e principais resultados, além de critérios de qualidade (avaliação da qualidade das evidências). Os fatores descritos e também associados a falha à VFA foram sistematizados em quadros, segundo o tipo de fator estudado.

5. Resultados

5.1. Seleção e características dos estudos

Um total de 1.466 artigos foi identificado após a busca nas bases de dados especificadas. Após a análise de duplicidade, 1.266 artigos foram considerados para a leitura dos títulos e resumos. Após leitura dos títulos e dos resumos, foram excluídos 1.164 estudos. Em seguida, os 102 estudos que atenderam os critérios de elegibilidade foram selecionados para a leitura completa e novamente avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Após a leitura completa, 77 artigos foram selecionados e constituíram a síntese qualitativa da presente revisão (Figura 2). Os estudos incluídos foram publicados em inglês (97,4%), português (1,3%) e espanhol (1,3%).



¹PubMed (N=987); Embase (N=285); Cochrane (N=112); Lilacs (N=82);

*Foram buscados na Biblioteca Central da Universidade de Brasília, Biblioteca do Ministério da Saúde do Brasil, Bireme e Biblioteca do Ministério da Saúde da Colômbia

Figura 2: Fluxograma do processo de seleção das evidências nas diferentes fases da revisão sobre falha à Vacina Febre Amarela e fatores associados

Os estudos de interesse para esse trabalho estão distribuídos entre os anos de 1946 a 2019. O ano de 2016 (n=7) foi o ano com o maior número de publicações, seguido dos anos de 2015 e 2019, com seis e cinco publicações respectivamente (Figura 3).

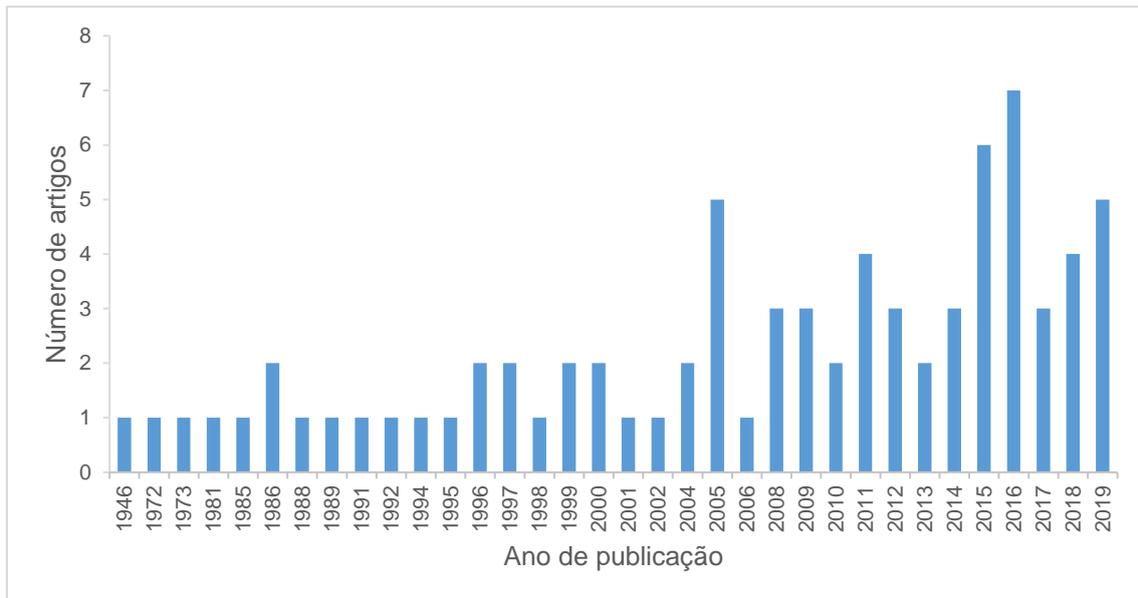


Figura 3: Distribuição dos artigos sobre falha à Vacina Febre Amarela e fatores associados. 1946 a 2019 (N=77)

Quanto ao delineamento dos estudos, a maior parte (59,7%, n=46) foi de estudos analíticos e 40,3%(n=31) eram estudos descritivos. Dentre os analíticos, 71,7%(n=33) foram ensaios clínicos, seguidos de 21,7%(n=10) de coortes analíticas. No que diz respeito aos estudos descritivos, houve 35,4%(n=11) série de casos, seguidos de 32,2%(n=10) de coortes descritivas (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos artigos descritivos e analíticos selecionados segundo o delineamento do estudo, 1946 a 2019 (N=77)

Delineamento	N	%
Analíticos (n=46)		
Ensaio clínico	33	71,7
Coorte analítica	10	21,7
Transversal analítico	3	6,6
Descritivos (n=31)		
Série de casos	11	35,4
Coorte descritiva	10	32,2
Relato de caso	7	22,7
Transversal descritivo	3	9,7

5.2. Estudos descritivos

Dos 31 artigos descritivos, foram identificadas as seguintes populações de ambos os sexos: crianças, adolescentes, adultos, idosos, gestantes, indivíduos HIV+, transplantados de células-tronco hematopoiéticas, portadores de doenças, tais como: Crohn, leucemia mieloide crônica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico. A faixa etária variou de nove meses a 77 anos de idade, com um total de 6.343 indivíduos. Os estudos foram publicados entre os anos de 1946 a 2019 e foram avaliados em detalhes após o agrupamento por fator estudado e grupos específicos (Quadro 4 e Apêndice 3).

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Vacinação simultânea ou com curto intervalo de tempo				
VFA ⁴ , Vacina Hepatite A e uso de terapia imunossupressora	1. Slifka et al, 2013 Estados Unidos	N=1 Homem, 55 anos	TMG ³ (226 (80 – 320)) - protetor	Embora o indivíduo tivesse imunidade celular deprimida, houve produção de títulos de anticorpos protetores para o vírus da FA ¹ após a vacinação
VFA ⁴ e Vacina Hepatite A	2. Bock et al, 2000 Alemanha	N=71 Qualquer idade, de ambos os sexos	100% soroconversão	Não houve comprometimento da resposta de anticorpos para ambas as vacinas quando administradas simultaneamente
VFA ⁴ e Vacina Hepatite B	3. Coursaget et al, 1995 Senegal	N=220 Bebês de 9 meses de idade, de ambos os sexos	95,9% soroconversão TMG ³ (16 - 17,7) - protetor	As respostas imunes à VFA ⁴ injetadas simultaneamente com a vacina Hepatite B foram comparáveis àquelas observadas após a administração separada de cada vacina
VFA ⁴ , Febre Tifoide, Paratifoide e Tétano (TABT), Poliomielite e Varíola	4. Moss-Blundell et al, 1981, Inglaterra	N=668 17 e 29 anos de idade, homens	96,0% soroconversão (três centros de estudo) TMG ³ - 2,19(0,04 - >3,47) – protetor Vacinas combinadas: FA ¹ + TABT (tifoide, paratifoide e tétano) + pólio: 98,0% soroconversão TMG ³ - 2,008 FA ¹ + TABT + pólio + varíola: 92,0% Soroconversão TMG ³ – 1936	Diferenças entre as taxas de soroconversão não foram estatisticamente significantes
VFA ⁴ e varíola simultânea ou com intervalo entre as doses (3, 7, 14 ou 28 dias)	5. Tauraso et al, 1972, Estados Unidos	N=494 Ambos os sexos	Fase 1: TMG ³ após 28 dias da vacinação - 10,3 (7,7 - 13) - protetor Fase 2: TMG ³ após 28 dias da vacinação - 8,13 (5,1 - 13) - protetor	A antigenicidade das vacinas da varíola e FA ¹ não são afetadas pelo intervalo entre elas ou administração simultânea
VFA ⁴ e Vacina herpes zoster (intervalo de 21 dias)	6. Stier et al, 2012, Estados Unidos	N=1 60 anos, mulher	TMG ³ de 1.280 - protetor	Houve resposta imune protetora à VFA ⁴ 21 dias após o recebimento de outra vacina viral viva

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴ Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Tempo após a vacinação contra FA				
Tempo após a vacinação contra FA ¹	7. Santos et al, 2005 Brasil	N=17 18 e 55 anos	- Vacinados pela primeira vez Antes da vacinação: nenhum apresentou TAN ⁵ DIA 4: baixos níveis de TAN ⁵ foram detectados em 37,5% com média de 698 mUI/ml, DIA 15: níveis de TAN ⁵ foram detectados em 100% com média de 30.321 mUI/ml) DIA 30: altos níveis de TAN ⁵ foram detectados em 100% com média de 30.321 mUI/ml) DIA 60: ligeira queda, com média de 22.756 mUI/ml. - Revacinados Antes da vacinação: TAN ⁵ persistentes com média de 5840 mUI/ml. DIA 30: níveis de TAN ⁵ aumentaram, com média de 28.526 mU /ml. DIA 60: com média de 21.598 mUI/ml. Apenas um voluntário não mostrou alterações nos níveis de anticorpos Realizada comparação dentro do grupo de vacinados - quem se vacinou pela primeira vez com a vacina (n=8) e quem estava sendo revacinado (n=9) - A indução de anticorpos neutralizantes foi significativamente diferente entre os dois grupos estudados entre o dia 0 e o dia 15 após a vacinação (p <0,05).	Os revacinados apresentaram altos títulos de anticorpos antes mesmo da nova vacinação e os níveis de anticorpos neutralizantes dos vacinados pela primeira vez foram semelhantes aos apresentados pelos revacinados.
Tempo após a vacinação contra FA ¹	8. Andeesson et al, 1946 Colômbia	N=623 Indivíduos de ambos os sexos a partir dos seis anos de idade	92,9% - soroconversão	A resposta imunológica de crianças menores de 3 anos não difere da resposta de crianças maiores ou de adultos.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Tempo após a vacinação contra FA ¹	9. Gómez e Ocazionez, 2008 Colômbia	N=218 Um a 76 anos de idade, de ambos os sexos	Grupo A: 90% de soroconversão TAN ⁵ em relação ao tempo de vacinação Até 1 ano (n=35) - 34(97,1%) 1,1 a 2 anos (n=32) - 31 (96,9%) 2,1 - 3,9 anos (n=14) - 12 (85,7%) 4 e mais (n=19) - 13 (68,4%) Grupo B: 81% de soroconversão TAN ⁵ - N=90 (Grupo A) (aqueles que apresentaram títulos protetores >1:10) Título - N(%) 10 - 40: 26(28,9%) 41 - 80: 21(23,3%) 81-150: 16(17,8%) 200-700: 13(14,4%) 900-9000: 10(11,1%) >9.000: 4(4,5%) Houve correlação entre diminuição da frequência de títulos soroprotetores para FA ¹ e aumento do tempo de imunização (r = 0,95; p = 0,04).	Indivíduos imunizados com a vacina 17D podem não ser protegidos contra a FA ¹ : até 31% de crianças e 10% de adultos.
Tempo após a vacinação contra FA ¹	10. Kareko et al, 2019 Estados Unidos	N=92 18 anos ou mais de idade	77,1% - soropositivos no momento da inscrição no estudo 85,0% de soroconversão entre os indivíduos com cartão de vacina (média de 5,6 anos após a vacinação) 67,0% de soroconversão entre os sujeitos com relato verbal de vacinação/com histórico de viagens (média de 14,8 anos após a vacinação) Análise de subgrupos conforme tempo após a vacinação 0-3 anos - (92,3%) OR 8,8(0,6-1392) 3 a 12 anos - (75,7%) OR 1,75(1,12-2,73) mais que 12 anos - (66,7%) OR 0,99(0,94 - 1,04) p=0,0062 (comparação dos subgrupos - tempo após a vacinação)	Os resultados sugerem que 1 em cada 5 vacinados com a VFA ⁴ 17D não terá anticorpos neutralizantes em 10 anos após a vacinação, e uma vacinação de reforço deve ser considerada

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Tempo após a vacinação contra FA ¹	11. Melo et al, 2011 Brasil	N=260 > 10 anos de idade	100% - soroconversão TMG ³ de 892 - 30 dias após a vacinação. Os valores de PRNT ² pós-vacinação flutuaram durante os primeiros 3 meses TMG ³ mais alto - 1.810 - IC ² 95% (744-3096) TMG ³ mais baixo - 452 - IC ² 95% (160-640)	A análise da resposta imune à vacinação com a VFA ⁴ 17DD produziu um perfil imunológico idêntico ao da vacina 17D
Tempo após a vacinação contra FA ¹ , E Idade e reforço da vacinação	12. Wieten, 2016 Holanda	N=105 18 anos ou mais de idade	% pessoas com níveis protetores: 89,9% - soroconversão (tempo médio após vacinação única de 16 anos (intervalo de 11 a 40 anos) com TAN ⁵ acima do limiar de proteção Análise de um subgrupo após 35 – 40 anos da vacinação 100% - soroconversão <u>Reforço:</u> Uma vacinação de reforço: não resultou em títulos mais altos 90% ainda apresentavam títulos de anticorpos com o envelhecimento (correlação negativa entre títulos de anticorpos e idade = p=0,037)	Os anticorpos específicos para FA ¹ foram detectáveis até 40 anos após a vacinação única. A vacinação de reforço não aumentou os títulos de anticorpos específicos para FA ¹
Vacinação contra FA¹ e HIV+				
Resposta à vacinação contra FA ¹ em pacientes HIV+	13. Pistone et al, 2010 França	(N=23) Pacientes HIV+, de ambos os sexos, sem restrição de idade	História de vacinação prévia Pré-Vacinação - 75% soroconversão Pós-vacinação - 91,6% (variando de 4 a 136 dias) - primeira amostra Segunda amostra - a pessoa que não havia soroconvertido, continuou sem soroconverter - 74 dias TMG ³ - 37,9 História de não vacinação - Pré-vacinação – 0% de soroconversão Pós - vacinação 63,3% - Primeira amostra Segunda amostra - os 4 que não haviam respondido, soroconverteram TMG ³ - 20	A vacinação contra a FA ¹ foi eficaz na grande maioria da coorte infectada pelo HIV
Vacinação contra FA ¹ em pacientes HIV+	14. Sidibe et al, 2012 Mali	N=115 18 anos ou mais	TAN ⁵ – 91,5% - protetor Quantificação dos títulos de anticorpos Mediana - 160 (0 - 640) - Intervalo interquartil - 40 - 320	A VFA ⁴ parece ser imunogênica em pacientes infectados pelo HIV

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Vacinação contra FA ¹ em pacientes HIV+	15. Receveur et al, 2000 França	N=2 Paciente 1 – homem, 37 anos Paciente 2 – mulher, 34 anos	TAN ⁵ de 1:20 - protetor	A VFA ⁴ foi eficaz nos dois pacientes com HIV sem imunossupressão grave
Vacinação contra FA ¹ em pacientes HIV+	16. Tattevina et al, 2004 França	(N=12) Pacientes infectados pelo HIV+, de ambos os sexos, média de idade de 39 anos (22-50)	TMG ³ – 53,3 (20 – 80) – protetor	A vacina FA parece eficaz em pacientes infectados pelo HIV
Vacinação contra FA¹ e uso de terapia imunossupressora				
Vacinação contra FA ¹ e uso de terapia imunossupressora	17. Ekenberg et al, 2016 Dinamarca	(N=1) Mulher, 56 anos	Presença de TAN ⁵ com títulos IgM e IgG positivos de 1:80 e 1:320, respectivamente - protetor Após 3 meses, os anticorpos neutralizantes de febre amarela ainda estavam presentes com um TAN ⁵ IgG de 1:640. A soroproteção persistiu até 10 meses após a vacinação contra FA ¹	Os anticorpos neutralizantes ao vírus FA ¹ foram detectados no dia 14 após a vacinação e permaneceram protetores pelo menos 10 meses após a vacinação
Vacinação contra FA ¹ e uso de terapia imunossupressora	18. Nash et al, 2015 Estados Unidos	(N=1) Mulher, 63 anos	TAN ⁵ dias e meses após a vacinação (protetor) Dia 18 - 80 Dia 26 - 640 24 meses – 160	Os testes de neutralização contra FA ¹ foram imunoprotetores no dia 18, 26 e 2 anos após a vacinação
Vacinação contra FA ¹ e uso de terapia imunossupressora	19. Wieten et al, 2016 Holanda	(N=15) Viajantes de ambos os sexos. Idade média de 41,2 anos (22 e 62 anos)	100% - protetor	Todos os pacientes imunocomprometidos apresentaram uma resposta adequada com níveis protetores de anticorpos neutralizantes para FA ¹

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
VFA ⁴ , Vacina Hepatite A e uso de terapia imunossupressora	1. Slifka et al, 2013 Estados Unidos	N=1 Homem, 55 anos	TMG ³ (226 (80 – 320)) - protetor	Embora o indivíduo tivesse imunidade celular deprimida, houve produção de títulos de anticorpos protetores para o vírus da FA ¹ após a vacinação.
Vacinação contra FA¹ e Leucemia Mieloide Crônica				
Vacinação contra FA ¹ e diagnóstico de leucemia mieloide crônica	20. Yax et al, 2009 Estados Unidos	(N=1) Homem, 62 anos	TAN ⁵ - 1:1280 - protetor	A imunização foi bem sucedida
Revacinação contra FA¹ e doenças autoimunes				
Revacinação contra FA ¹ e doenças autoimunes	21. Oliveira et al, 2015 Brasil	(N=31) Mulheres	87,1% - soroconversão Entre os 31 pacientes, TMG ³ - 2.865,58 mUI / ml - protetor Pacientes com artrite reumatoide TMG ³ - 1.543,5 mUI/ml - protetor Lúpus eritematoso sistêmico TMG ³ - 2.066,9 mUI/ml - protetor	Embora os títulos de anticorpos neutralizantes tenham sido menores entre os pacientes com doença reumática do que entre indivíduos saudáveis, permaneceram altos o suficiente para conferir uma proteção contra FA ¹ apesar do uso de drogas imunossupressoras
Vacinação contra FA ¹ em pacientes receptores alogênicos de transplante de células-tronco hematopoiéticas	22. Fontbrune et al, 2017 França	(N=21) Mediana de idade (anos) 15.1 (5.1–61) N=18 foram avaliados quanto ao TAN ⁵ com mediana de 30 meses após a vacinação	100% (18/18) tinham TAN ⁵ de FA ¹ em uma mediana de 30 meses após a vacinação contra a FA ¹ (mediana TAN ⁵ , 80 U/L [Intervalo interquartil 40-80 U/L]). 100% (5/5) houve persistência de um nível protetor por mais de 5 anos após a vacinação contra a FA ¹ (6-10 anos).	Dezoito pacientes tiveram imunidade protetora para FA ¹ após vacinação

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴ Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Vacinação contra FA¹ e gravidez				
Vacinação contra FA ¹ em grávidas	23. Suzano et al, 2005 Brasil	(N=441) Mulheres	98,2% - soroconversão	A soroconversão materna foi muito alta quando a imunização foi realizada no início da gravidez
Vacinação contra FA¹ por via intradérmica em indivíduos alérgicos ao ovo				
Vacinação contra FA ¹ por via intradérmica (dose teste reduzida) em indivíduos com alergia ao ovo	24. Roukensa, 2009 Holanda	(N=11) Indivíduos de ambos os sexos, com média de idade de 21 anos (1 – 53 anos)	TMG ³ - 5,3 UI/mL [99% IC: 2,0–8,6 UI/mL]	A injeção intradérmica de 1/5 da dose da VFA ⁴ parece ser suficiente, tanto em pessoas não alérgicas quanto alérgicas, e não inferior à dose completa subcutânea
Dose fracionada				
Dose fracionada da VFA ⁴	25. Casey et al, 2019 República Democrática do Congo	(N=716) Indivíduos acima de dois anos de idade, de ambos os sexos	Dia 30: 98,4% - soroconversão Um ano após a vacinação 97,0% - soroconversão	Uma dose fracionada da VFA ⁴ 17DD foi eficaz na indução de soroconversão em soronegativos e os títulos permaneceram acima do limiar de soropositividade 1 ano após a vacinação
Reforço da VFA⁴				
Reforço da vacinação contra FA ¹	26. Collaborative group for studies on yellow fever vaccines, 2014 Brasil	(N=691) Adultos, de ambos os sexos. Idade entre 18 e 83 anos	Tempo desde a vacinação prévia TAN ⁵ (% protetor) 30 a 45 dias - 93,6% 1 a 4 anos - 93,9% 5 a 9 anos - 83,1% 10 a 11 anos - 76,1% 12 anos e mais - 85,3%	A recomendação de abolir a vacinação subsequente a cada 10 anos parece mais segura se a administração de 2 doses é adotada em áreas endêmicas, particularmente naquelas em que a primovacinação é realizada rotineiramente em crianças menores de 2 anos de idade

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Reforço da vacinação contra FA ¹	27. Hepburn et al, 2006 Estados Unidos	(N=1029) Ambos os sexos,	Grupo 1 - sorologia pré-reforço - 1:10 80,5% (n=829/1029) ≥ aumento de quatro vezes nos títulos Grupo 1 (78% (646/829) p <0,0001). A diferença entre os grupos 1 e 2 foi estatisticamente significativa (p = 0,002). Grupo 2 - sorologia pré-reforço - 1:20 ou 1:40 (n=121) Grupo 2 (65% (79/121), p < 0,0001) Grupo 3 - sorologia pré-reforço - >1:40 (N=79) Não teve diferença para o grupo 3 Grupo 1 TMG ³ - 10.00 Grupo 1 - pós-reforço TMG ³ e IC - 100.72 (92.62 - 109.52) Razão pré e pós reforço - 10.07 - (9.26-10.95) Grupo 2 - pré-reforço TMG ³ e IC - 25.64 (24.39 - 26.95) Grupo 2 - pós-reforço TMG ³ e IC - 109.35 IC(94.06 - 127.13) Razão pré e pós reforço - 4.26 (3.63 - 5.01) Grupo 3 - pré-reforço TMG ³ e IC - 152.19 (134.79 - 171.84) Grupo 3 - pós-reforço TMG ³ e IC - 176.83 (146.20 - 213.88) Razão pré e pós reforço - 1.16 (0.98 - 1.37)	A revacinação com a VFA ⁴ produz um aumento mais pronunciado em pacientes com baixas sorologias pré-vacinais. Os achados levantam questões sobre se o reforço de 10 anos é a melhor estratégia para todos os pacientes com risco contínuo
Reforço de vacinação contra FA ¹ e doenças autoimunes	21. Oliveira et al, 2015 Brasil	(N=31) Mulheres	87,1% - soroconversão Entre os 31 pacientes, TMG ³ - 2.865,58 mUI / ml - protetor Pacientes com artrite reumatoide TMG ³ - 1.543,5 mUI/ml - protetor Lúpus eritematoso sistêmico TMG ³ - 2.066,9 mUI/ml - protetor	Embora os TAN ⁵ tenham sido menores entre os pacientes com doença reumática do que entre indivíduos saudáveis, permaneceriam altos o suficiente para conferir uma proteção contra FA ¹ apesar do uso de drogas imunossupressoras

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Tempo após a vacinação contra FA ¹ , E Idade e reforço de vacinação	12. Wieten et al, 2016 Holanda	N=105 18 anos ou mais de idade	% pessoas com níveis protetores: 89,9% - soroconversão (tempo médio após vacinação única de 16 anos (intervalo de 11 a 40 anos) com TAN ⁵ acima do limiar de proteção Análise de um subgrupo após 35 – 40 anos da vacinação 100% - soroconversão <u>Reforço:</u> Uma vacinação de reforço: não resultou em títulos mais altos 90% ainda apresentavam títulos de anticorpos com o envelhecimento (correlação negativa entre títulos de anticorpos e idade = p=0,037)	Os anticorpos específicos para FA ¹ foram detectáveis até 40 anos após a vacinação única. A vacinação de reforço não aumentou os títulos de anticorpos específicos para a FA1
Vacinação primária, vacinação secundária e vacinação múltipla contra FA ¹	28. Campi-Azevedo et al, 2019 Brasil	(N=326) Indivíduos de ambos os sexos entre 18 e 77 anos de idade, de ambos os sexos	Vacinação primária - 96% de soroconversão - p<0,0001). Nota-se uma diminuição progressiva nos níveis de PRNT ² e nas taxas de soropositividade ao longo do tempo em comparação com a amostra inicial (d30-45). A taxa de soropositividade caiu para 71% em 10 anos. Vacinação secundária A vacinação de reforço aumentou significativamente os níveis de PRNT ² (p <0,0001) e aumentou a taxa de soropositividade de 69% para 100%). A vacinação secundária foi acompanhada por uma maior taxa de soropositividade após 10 anos da dose de reforço, independentemente da diminuição nos níveis de PRNT ² (p <0,0001) observada ao longo do tempo em comparação com a amostra entre os dias 30-45. Vacinação múltipla Aumento de titulação de anticorpos com fator acima de 4 mostrando a relevância de uma dose de reforço.	As vacinas secundárias ou múltiplas melhoraram os correlatos de proteção desencadeados pela vacinação primária 17DD-FA, indicando que os regimes de reforço são necessários para obter imunidade eficiente em áreas com alto risco de transmissão de vírus

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Quadro 4: Principais características metodológicas e resultados dos estudos descritivos (continuação)

Fator estudado	ID	N e idade	Principais resultados	Conclusão
Vacinação primária, secundária e múltipla contra a FA¹				
Vacinação primária, vacinação secundária e vacinação múltipla contra FA	28. Campi-Azevedo et al, 2019 Brasil	(N=326) Indivíduos de ambos os sexos entre 18 e 77 anos de idade, de ambos os sexos	Vacinação primária - 96% de soroconversão - $p < 0,0001$). Nota-se uma diminuição progressiva nos níveis de PRNT ² e nas taxas de soropositividade ao longo do tempo em comparação com a amostra inicial (d30-45). A taxa de soropositividade caiu para 71% em 10 anos. Vacinação secundária A vacinação de reforço aumentou significativamente os níveis de PRNT ² ($p < 0,0001$) e aumentou a taxa de soropositividade de 69% para 100%. A vacinação secundária foi acompanhada por uma maior taxa de soropositividade após 10 anos da dose de reforço, independentemente da diminuição nos níveis de PRNT ² ($p < 0,0001$) observada ao longo do tempo em comparação com a amostra entre os dias 30-45. Vacinação múltipla Aumento de titulação de anticorpos com fator acima de 4 mostrando a relevância de uma dose de reforço.	As vacinas secundárias ou múltiplas melhoraram os correlatos de proteção desencadeados pela vacinação primária 17DD-FA, indicando que os regimes de reforço são necessários para obter imunidade eficiente em áreas com alto risco de transmissão de vírus
Vacinação primária				
Vacinação primária contra FA ¹	29. Kay et al, 2011 Estados Unidos	(N=30) Indivíduos de ambos os sexos entre 18 e 49 anos de idade	Dia 0 - 100 não tinham TAN ⁵ protetores Dia 21 - 100% soroconversão TMG ³ de 6.451 No oitavo mês - 100% soroconversão TMG ³ de 1.246	A vacina 17D atinge soroconversão rápida em indivíduos sem anticorpos prévios e mantém níveis muito altos de anticorpos 8 meses após a vacinação.
Aplicação de lote vencido da VFA⁴				
Vacinação contra FA ¹ com lote de vacina vencido	30. Allen et al, 1999 Reino Unido	(N=101) Homens e mulheres	100% - soroconversão	A VFA ⁴ mostrou-se imunogênica mesmo com prazo de validade expirado (seis meses de vencimento)
Resposta imune e eventos adversos				
Resposta imunológica da vacinação contra FA ¹ durante eventos adversos pós-vacinação	31. Bae et al, 2008 Reino Unido, Bélgica, Espanha, Alemanha	(N=6) Indivíduos de ambos os sexos, com média de idade de 49,8 anos (26 a 67 anos)	100% - soroconversão	Pacientes apresentaram títulos de anticorpos protetores mesmo na presença de eventos adversos pós-vacinação

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

5.2.1. Vacinação simultânea ou intervalo de tempo curto entre a administração da VFA e outra vacina de interesse.

Cinco estudos abordaram o efeito de vacinações simultâneas com a VFA (70–74), incluindo a vacina hepatite A, hepatite B, tifoide, paratifoide, tétano, poliomielite e varíola. A VFA administrada em intervalos curtos (3,7,14 ou 28 dias) foi avaliada em dois estudos com a vacina varíola e com a vacina herpes zoster (74,75). Em todos os resultados foram observados alcance de TMG protetores e/ou valores de soroconversão adequados, com variação de 92 a 100%, para a resposta humoral à VFA (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.2. Tempo após a vacinação contra FA

Seis estudos avaliaram a resposta imune humoral em diferentes tempos após a vacinação(76–81). Em todos os estudos(76–81), embora tenha havido diminuição dos títulos de anticorpos neutralizantes (TAN) com o tempo de vacinação, uma grande proporção de indivíduos ainda apresentava níveis protetores de anticorpos. Em um tempo médio após vacinação única de 16 anos (intervalo de 11 a 40 anos) ainda havia TAN acima do limiar de proteção. Em análises de subgrupo em indivíduos que haviam sido vacinados há 35-40 anos, verificou-se que estes ainda apresentavam soroconversão para a VFA (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.3. Vacinação contra FA em indivíduos HIV+

Quatro estudos trataram do tema vacinação contra a FA em indivíduos HIV+(82–85). O estudo de Pistone et al, realizado na França (82) mostrou que os percentuais de soroconversão foram acima de 90% na segunda amostra entre aqueles que tinham histórico de vacinação prévia (91,6%) e também entre aqueles que não tinham (100%). Os TMG em ambos os grupos (história de vacinação prévia e história de não vacinação prévia) foram protetores. Nos demais estudos, todos apresentaram TAN protetores (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.4. Vacinação contra FA e uso de terapia imunossupressora

Quatro estudos, sendo dois relatos de caso em indivíduos com Doença de Chron, trataram do tema VFA e uso de terapia imunossupressora(70,86–88). Os quatro estudos apresentaram TAN protetores. Nos relatos de casos de Nash et al, realizado nos Estados Unidos e Ekenberg et al realizado na Dinamarca, títulos protetores ainda estavam presentes 10 e 24 meses após a vacinação. (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.5. Vacinação contra FA e leucemia mieloide crônica

A vacinação contra FA em indivíduo de 62 anos, com leucemia mieloide crônica apresentou TAN protetor, por meio do teste de neutralização por redução de placas (PRNT), com valor de 1:1280(89) (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.6. Revacinação contra FA e doenças autoimunes

Estudo de Oliveira et al, realizado no Brasil, de um total de 31 mulheres com doenças autoimunes, 87,1% apresentaram soroconversão para FA e o TMG foi de 2.865,58 mUI/ml. Entre aquelas que tinham artrite reumatoide, o TMG foi de 1.543,5 mUI/ml e entre as que apresentavam como diagnóstico, lúpus eritematoso sistêmico, o TMG foi de 2.066,9 mUI/ml(90). Todos considerados títulos de anticorpos protetores (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.7. Vacinação contra FA e transplante de células-tronco hematopoiéticas

Fontbrune et al estudaram 21 pacientes vacinados com a VFA, receptores alogênicos de transplante de células-tronco hematopoiéticas após retirada de terapia imunossupressora e, destes, 18 foram testados quanto ao TAN com uma mediana de 30 meses após a vacinação. Para esses, resultados apontaram 100% de títulos protetores (TAN; mediana: 80, intervalo interquartil: 40-80 U/L). Além disso, os autores descrevem que em cinco indivíduos testados a partir de cinco anos após a vacinação, 100% mantiveram TAN protetores persistentes contra a FA 6 a 10 anos após a vacinação(91) (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.8. Vacinação contra FA e gravidez

Suzano et al realizaram estudo com gestantes que foram vacinadas contra FA inadvertidamente durante uma campanha de vacinação em massa no Brasil. Os autores encontraram 98,2% (N=441) de soroconversão para a FA(92) (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.9. Vacinação contra FA em alérgicos ao ovo

Roukens et al avaliaram onze indivíduos alérgicos ao ovo que foram vacinados contra FA por via intradérmica (dose teste reduzida). Os sujeitos apresentaram TMG de anticorpos para FA de 5,3 UI/mL, com intervalo de 99% de confiança de 2,0-8,6 UI/mL(93), mostrando que a injeção intradérmica de um quinto da dose da VFA parece ser protetora em pessoas alérgicas ao ovo (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.10. Dose fracionada da VFA

Estudo de Casey et al, realizado na República Democrática do Congo com a utilização da dose fracionada (um quinto da dose) para a VFA, incluiu 716 indivíduos. Os autores identificaram soroconversão de 98,4% com 30 dias após a vacinação e de 97% com um ano após a vacinação(94) (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.11. Reforço da VFA

Cinco estudos abordaram o tema vacinação contra FA de reforço(81,90,95–97). O estudo do grupo colaborativo para estudos de febre amarela no Brasil mostrou que os indicadores de soroconversão diminuíram com o tempo no intervalo de 30 dias até 18 anos desde a revacinação. Em outro estudo de Hepburn et al trabalhadores de laboratório foram incluídos (N=1029) e divididos em três grupos com base na sorologia pré-reforço. A porcentagem com aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos variou segundo a sorologia pré-reforço: de 78% no grupo 1 (TAN pré-reforço de 1:10), 65% no grupo 2 (TAN pré-reforço de 1:20 ou 1:40) e 10% no grupo 3 (TAN >1:40). Os autores concluem que a sorologia pré-reforço influenciou a resposta inicial de longo prazo à VFA.

O estudo de Oliveira et al realizado com 31 mulheres com doenças autoimunes, identificou 87,1% de soroconversão quando receberam um reforço da VFA e o TMG foi de 2.865,58 mUI/ml. Entre as mulheres que tinham artrite reumatoide, o TMG foi de 1.543,5 mUI/ml e entre as que apresentavam como diagnóstico, lúpus eritematoso sistêmico, o TMG foi de 2.066,9 mUI/ml. Wieten et al em estudo realizado na Holanda identificou que uma dose de reforço não resultou em títulos mais altos e 90% ainda apresentavam títulos de anticorpos com o envelhecimento. Finalmente, o estudo de Campi-Azevedo et al, a vacinação de reforço foi avaliada em 326 sujeitos, e aumentou significativamente os níveis de PRNT e a taxa de soropositividade de 69% para 100% (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.13. VFA primária, secundária e múltipla

Estudo de Campi-Azevedo et al(97) estudaram indivíduos entre 18 e 77 anos de idade, de ambos os sexos e avaliaram a taxa de soroconversão para FA nos dias 30 a 45 dias e em 10 anos após a vacinação. Na vacinação primária, 96% soroconverteram com diminuição progressiva nos níveis de PRNT e nas taxas de soropositividade ao longo do tempo, em comparação com a amostra inicial entre 30 a 45 dias. Na vacinação secundária, houve aumento significativo dos níveis de PRNT e aumento da soropositividade de 69% para 100%, com uma maior soropositividade após 10 anos da dose de reforço, independente da diminuição nos níveis de PRNT, observada ao longo do tempo em comparação com a amostra entre 30 e 45 dias. Já na vacinação múltipla, houve aumento na titulação de anticorpos acima de 4 vezes, o que mostrou a relevância de uma dose de reforço(97). Ainda, no estudo de Kay et al, sobre a vacinação primária, 100% dos indivíduos soroconverteram tanto no dia 21, como no sexto mês após a vacinação, com TMG de 6.451 e 1246, respectivamente(98) (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.14. Aplicação de lote vencido da VFA

No estudo de Allen et al, um descritivo de série de casos, 101 indivíduos foram vacinados inadvertidamente com um lote vencido da VFA. Os autores identificaram naqueles que foram testados (n=99), 100% de soroconversão para

a VFA por meio dos ensaios de imunofluorescência e de inibição da hemaglutinação(99) (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.2.15. Resposta Imune e Eventos Adversos Pós-Vacinação

Seis pacientes foram testados em relação a resposta imune humoral durante a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação (8 e 16 dias após a vacinação) no estudo de Bae et al(100). Os autores descreveram 100% de soroconversão entre os sujeitos estudados. Os eventos adversos pós-vacinação relatados foram doença viscerotrópica aguda (5) e doença neurológica aguda (1), ambos eventos adversos graves(95) (Quadro 4 e Apêndice 3).

5.3. Estudos Analíticos

Dos 46 artigos analíticos, foram identificadas as seguintes populações de ambos os sexos: crianças, adolescentes, adultos, idosos, indivíduos HIV+, crianças com Kwashiorkor. Ainda, gestantes também fizeram parte da população de estudo. No que diz respeito a idade, os estudos contemplaram pessoas a partir dos seis meses de idade, sem relato da idade limite em diversos estudos, com um total de aproximadamente 19.216 indivíduos. Os estudos foram avaliados em detalhes após o agrupamento por fator estudado e grupos específicos (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
Vacinação Simultânea									
FA ¹ e Sarampo	1. Osei-Kwasi et al, 2001 Gana	Ensaio clínico	Expostos: N=139 Controles: N=150 Idade: Seis a nove meses	VFA⁴ e Sarampo Dia 0 - 0% Aos 3 meses: 98,6%	VFA⁴ Dia 0 - 0% Aos 3 meses: 98,0%	158,8	129,8	Soroconversão p= 0,92 TMG ³ : p=0,99	Não foi observada diferença significativa entre os grupos comparados
FA ¹ e Sarampo Idade da criança	2. LhuilZier et al, 1989 Costa do Marfim	Ensaio clínico	Expostos: N=44 – grupo III N=41 – grupo IV Controles: N=35 – grupo I N=39 – grupo II Idade: seis a nove meses	Vacina Combinada Hemaglutinação Grupo III: <=7 meses Soronegativos: 77,2% (n=34/44) Soroconversão: 88,0% (n=39/44) Grupo IV: >8 meses Soronegativos: 85,3% (n=35/41) Soroconversão: 91,0% (n=37/41) Hemaglutinação (HI) e PRNT: Grupo III: <=7 meses HI: 90,0% (28/31) AN: 97,0% (30/31) Grupo IV: >= 8 meses HI: 89,0% (24/27) AN: 96,0% (26/27)	VFA⁴ Hemaglutinação Grupo I: <=7 meses Soronegativos: 85,7% (n=30/35) Soroconversão: 90,0% (n=32/35) Grupo II: >=8 meses Soronegativos: 92,3% (N=36/39) Soroconversão: 92,0% (N=36/39) Hemaglutinação (HI) e PRNT Grupo I: <=7 meses HI: 87,0% (20/23) NA: 91,0% (21/23) Grupo II: >=8 meses HI: 89% (24/27) AN: 96% (26/27)	Grupo III - 15 Grupo IV - 13,8	Grupo I - 14,5 Grupo II - 14,5	Título de anticorpos inibidores da hemaglutinação sem efeito da idade e da combinação da VFA ⁴ e sarampo (P>0,05),	Nem a idade e nem a combinação das vacinas FA ¹ e sarampo influenciaram a resposta sorológica

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaio clínico, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaio clínico) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaio clínico) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
FA ¹ e sarampo Idade da criança	3. Adu et al, 1996 Nigéria	Ensaio clínico	Expostos: N=197 Controles: N=203 Idade: seis a 12 meses	N=186	N=193	6-8 meses de idade = 163 9-12 meses de idade = 181	6-8 meses de idade = 130 9-12 meses de idade = 148	Não disponível	Não houve diferenças na vacinação combinada
FA ¹ e tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola)	4. Silva et al, 2011 Brasil	Ensaio clínico	Expostos: N=884 Controles: N=885 Idade: 12 a 23 meses	Grupo A: <u>Vacinas combinadas</u> Dia 0: Soropositivos: VFA 17D-213: 9,9% (n=45/452) Vacina 17DD: 9,7% (n=42/432) Dia 30: Soropositivos: VFA 17D-213: 67,3% (62,7–71,6) Vacina 17DD – 65,7% (61,0–70,2) Total: 66.5% (63,3–69,6).	Grupo B: <u>VFA</u> ⁴ Dia 0: Soropositivos: VFA 17D-213: 7,8% (n=36/428) VFA 17DD: 12,03% (n=55/457) Dia 30: Soropositivos: VFA 17D-213: 80,8% (76,8–84,5) Vacina 17DD – 84,7% (81,0–87,9) Total: 82,8% (80,2–85,2)	Grupo A: VFA 17D-213: 1019.4 VFA 17DD: 1105.9 Total: 1060.2	Grupo B VFA 17D-213: 3115.8 VFA 17DD: 3652.5 Total: 3381.3	Comparação da soroconversão: p<0,001 Grupo A: 66.5% (63.3–69.6) Grupo B: 82.8% (80.2–85.2) OR = 4,53 (soroconversão) OR = 7,60 (soro positividade)	Observou-se diferença significativa entre os grupos comparados: a proporção de soroconversão e a magnitude da resposta imune foram maiores no grupo B (vacinados com intervalo de 30 ou + dias após a vacina tríplice viral) do que no grupo A (vacinação simultânea)

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
FA ¹ , Poliomielite Inativada e Sarampo-Rubéola.	5. Clarke et al, 2016 Gambia	Ensaio clínico	Expostos: N=541 Grupo 2: N=175 Grupo 3: N=182 Grupo 4: N=184 Controles: N=180 – grupo 1 Idade: nove a 10 meses	Dia 0: Soropositivos: Grupo 2: 1,7% (n=3/175) Grupo 3: 2,7% (n=5/182) Grupo 4: 1,6% (n=3/185) Pós-vacinação: Soroprevalência: Grupo 2: 96,6% (IC95%: 92,7 a 98,4) (n=169/175) Grupo 3: 95,1% (IC95%: 90,9 a 97,4) (n=173/182) Grupo 4: 97,3% (IC95%: 93,8–98,8) (n=179/184) Soroconversão: Grupo 2: 96,5% (n=166/172) IC (92,6 a 98,4) Grupo 3 - 94,9% (n=168/177) (IC (90,6 a 97,3) Grupo 4 - 97,2% (n=176/181) IC (93,7 a 98,8)	Dia 0: Soropositivos: Grupo 1: 2,2% (n=4/180) Pós vacinação: Soroprevalência: 96,1% (IC95%: 92,2 a 98,1) (n=173/180) Soroconversão: 96,0% (IC95%: 92,0 a 98,1) (n=169/176)	Grupo 2 - 91 Grupo 3 - 64 Grupo 4 - 64	Grupo 1 - 128	Comparação na soroconversão (1,2% [-2,9 a 5,5])	Os resultados deste estudo demonstram que, embora a co-administração da vacina sarampo-rubéola e VFA ⁴ esteja associada a uma redução nos níveis de anticorpos contra rubéola e FA ¹ , que são ainda mais comprometidos com a adição de IPV, as taxas de soroconversão são mantidas em ambos os antígenos. Tendo em vista a não inferioridade global das taxas de resposta demonstradas, os resultados apoiam a futura co-administração das vacinas IPV, sarampo-rubéola e FA ¹
Variola, Difteria, Tétano e Coqueluche (DTP), Poliomielite, FA ¹ e Sarampo	6. Ruben et al, 1973 Nigéria	Ensaio clínico	Expostos: N=165 Grupo SMY: n=88 Grupo SMYT: n=77 Controles: N=94 Idade: seis meses a dois anos de idade	Grupo SMY: 96,6% (n=85/88) Grupo SMYT: 94,8% (n=73/77)	Grupo 0 5,3% (n=5/94)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Crianças que receberam VFA ⁴ com variola e sarampo, ou com variola, sarampo e DPT simultaneamente, responderam adequadamente à VFA ⁴

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
FA ¹ , Sarampo, Meningocócica Conjugada, com ou sem a vacina rotavírus.	7. Haidara et al, 2018 Mali	Ensaio clínico	Expostos: N=293 Controles: N=293 Idade: nove a 11 meses	Grupo B (VFA, Sarampo, meningocócica A e Rotavírus) Soroconversão para a VFA: 48,1% (n=141/293)	Grupo A (VFA, Sarampo e meningocócica A) Soroconversão para a VFA: 52,2% (n=153/293)	Linha de base: 2,49 Dia 28: 15,03	Linha de base: 2,40 Dia 28: 16,82	Diferença de soroconversão: -4,1% (CI95%: -12.2% a 4.0%). Proporção do TMG ³ para a VFA ⁴ no dia 28 no grupo que recebeu a rotavírus comparada ao grupo que não recebeu 0,92 (IC 95%, 0,77-1,09; P = 0,3150). Diferença para TMG ³ dos dois grupos – 0,92 (0,77 a 1,09) p=0,3150	Critério de não inferioridade não foi atendido para a VFA ⁴
FA ¹ e Encefalite Japonesa	8. Kayser et al, 1985 Alemanha	Ensaio clínico	Expostos: N=19 Controles: N=10 Idade: entre 22 e 61 anos	100% (n=19/19)	Anticorpos detectáveis contra os flavivírus testados ou contra Encefalite transmitida por carrapatos (TBE): Antes da vacinação: 0% (n=0/10) Dia 14: 80% (n=8/10), anticorpos IgM Dia 28: 62,5% (n=5/8) ainda tinham um título sérico anti-TBE IgM detectável, e 100% (n=8/8) tinham anticorpos anti-TBE IgG significativos. Após 360 dias: IgM não eram mais detectáveis (ELISA), somente em 1 indivíduo. Apenas 6/10 soros permaneceram positivos para os anticorpos anti-TBE IgG (ELISA).	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Reatividade cruzada (diferentes flavivírus) mais pronunciada e títulos mais altos no grupo pré-vacinado 17D FA em comparação com o grupo controle.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
Vacinação simultânea ou sequencial FA ¹ e Encefalite Japonesa	9. Nasveld et al, 2010 Estados Unidos, Austrália e França	Ensaio clínico	Expostos: N=40 Grupo 1: Vacina Encefalite Japonesa seguida da VFA ⁴ (N=17) Grupo 2: VFA ⁴ seguida da vacina Encefalite Japonesa (N=23). Controles N=23 Grupo 3: VFA ⁴ e Encefalite Japonesa seguidas de placebo (N=13) Grupo 4: Placebo seguido das VFA ⁴ e Encefalite Japonesa (N=10) Idade: entre 18 e 55 anos de idade	Soroconversão para FA¹: Grupo 1: Dia 30: 0% (n=0/17) Dia 60: 100% (n=17/17) Grupo 2: Dia 30: 100% (n=23/23) Dia 60: 100% (n=23/23)	Soroconversão para FA¹: Grupo 3: Dia 30: 100% (n=13/13) Dia 60: 100% (n=13/13) Grupo 4: Dia 30: 10% (n=1/10) Dia 60: 100% (n=10/10)	Não disponível	Não disponível	Soroconversão p<0,05 Grupo 1: IC95% (81 a100) Grupo 2: IC95% (85 a 100) Grupo 3 e 4: IC95% (85 a 100)	Todos os participantes soroconverteram para VFA e mantiveram anticorpos neutralizantes acima do ponto de corte do ensaio (>=1:20) no 6º mês. Os resultados sugerem que ambas as vacinas podem ser administradas simultaneamente ou com 30 dias de intervalo com sucesso
FA ¹ e febre tifoide	10. Ambrosch et al, 1994 Áustria	Ensaio clínico	Expostos: N=41 Controles: N=54 N=62 Idade média de 23,5 anos.	N=41 (100%)	96% (n=52/54) grupo B 94% (58/62) grupo C	Grupo A - 26,6	Grupo B - 33,7 Grupo C - 39,1	TAN ⁵ Grupo A e Grupo B (p = 0,056) Grupo A e Grupo C (p = 0,04) Grupo A e grupo B e C (p = 0,025) TMG ¹ Grupo A - 26,6 (21,1 - 33,7) Grupo B - 33,7 (25,5 - 44,7) Grupo C - 39,1 (2,5 -2,8)	A resposta imune para a VFA ⁴ foi significativamente maior em grupos que receberam a vacina simultaneamente ou combinada, sugerindo um potencial efeito adjuvante das vacinas polissacarídicas

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaio clínico, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaio clínico) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaio clínico) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
FA ¹ , Hepatite A e febre tifoide	11. Jong et al, 1998 Estados Unidos	Ensaio clínico	Expostos: N=71 Controles: N=73 Idade entre 18 e 55 anos	98,6% (n=70/71) IC95%: 92,4% a 100%	100% (n=73/73) IC95%: 96% a 100%	21,6 (IC95%: 16,9 a 27,6)	20,2 (IC95%: 15,8 a 25,6)	TMG ³ -1,4 (IC95%: -7,6 a -3,7) p<0,001	Quando a VFA ⁴ foi aplicada simultaneamente com a vacina febre tifoide (com ou sem a vacina de Hepatite A), a resposta imune para a FA ¹ foi semelhante
FA ¹ , Febre Tifoide e Meningocócica Quadrivalente (MenACWY-CRM).	12. Alberer et al, 2015 Alemanha e República Tcheca	Ensaio clínico	Expostos: N=99 Controles: N=100 Idade entre 18 e 60 anos	Dia 29 97% (n=96/99)	Dia 29 100% (n=100/100)	Dia 1 - 12 Dia 29 - 5,022	Dia 1 - 9,05 Dia 29 - 5,244	Razão de concentração média geométrica para FA ¹ entre Grupo I - Grupo II (dia 29) 0,96 (IC95%: 0,65 a 1,41)	A VFA ⁴ pode ser administrada junto com a MenACWY-CRM sem comprometer a resposta de anticorpos. Indicando não inferioridade da VFA ⁴ nos grupos
FA ¹ , Sarampo e vacina meningocócica conjugada A - PsA-TT	13. Chowdhury et al, 2015 Mali e Gana	Ensaio clínico	Expostos: N=973 Estudo A N=174+162+177+160 Estudo B: N=60+60+61+59+60 Controles: N=228 Estudo A: Grupo 4: N=168 Estudo B: Grupo 3: N=60	Título de FA ¹ ≥1: 8 % (IC95%) Estudo A Variou entre 67,8(60,4 a 74,6) a 79,3 (72,5 a 85,1). Estudo B Variou entre 95,1 (86,3 a 99,0) a 98,3 (91,1 a 100).	Título de FA NT ≥1: 8 % (IC95%) Estudo A: Controle-Grupo 4: 71.4 (64.0–78.1) Estudo B Controle-Grupo 3: 96.7 (88.5–99.6)	Estudo A Grupo 1A: 16.6 Grupo 1B: 15.0 Grupo 1C: 12.1 Grupo 2: 12.6 Estudo B Grupo 1A: 33.9 Grupo 1B: 33.3 Grupo 2A: 32.5 Grupo 2B: 31.6	Estudo A: Controle-Grupo 4 - 15.2 Estudo B: Controle: Grupo 3 - 29.1	Estudo A TMG: p>0,05 (todos os grupos) Estudo B TMG: p>0,05 (todos os grupos)	A imunogenicidade da VFA ⁴ não foi afetada quando foi administrada simultaneamente com a vacina meningocócica conjugada A em crianças com 9 meses de idade

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
FA ¹ e Dengue	14. López et al, 2016 Colômbia e Peru	Ensaio clínico	Expostos: N=381 Controles: N=377 Idade: 12 meses	Dia 0: 8,9% (n=34/381) Dia 28: Análise por protocolo: 100% (n=296/296) Análise intenção de tratar: 98,7% (n=373/378)	Dia 0: 9,0% (n=34/377) Dia 28: Análise por protocolo: 99,7% (n=298/299) Análise intenção de tratar: 99,7% (n=375/376)	Não disponível	Não disponível	Diferença de soroconversão: Análise por protocolo: 0,334 (IC95%: -0,976 a 1,87 (Não inferioridade) Análise intenção de tratar: -1,06 (IC95%: 2,81 a 0,383) (Não inferioridade)	Administração simultânea de VFA ⁴ e Dengue não teve impacto na imunogenicidade da VFA ⁴
FA ¹ e Sarampo	15. Michel et al, 2015 Senegal e Guiana Francesa	Coorte	Expostos: N=54 Controles: N=225 Idade: Entre 9 e 15 meses de idade	VFA e sarampo simultâneas: PRNT positivo: 90,7% (n=49/54)	Vacina sarampo 7 a 28 dias antes da VFA ⁴ : PRNT ² positivo: 92,9% (n=209/225)	Não disponível	Não disponível	Comparação dos PRNT ² não mostrou diferença significativa entre os grupos (p = 0,6). Não foram observadas diferenças significativas nos valores de PRNT ² segundo local de inclusão dos sujeitos da pesquisa, ou segundo o tempo entre a VFA ⁴ e a coleta de sangue	Não houve diferença significativa na resposta de anticorpos para FA ¹ entre o teste e os grupos controle

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
FA ¹ e sarampo	16. Goujon et al, 2017 França e Senegal	Coorte	Expostos: N=62 Controles: N=50 N=19 Idade: Entre 6 e 24 meses	100% (n=62/62)	Grupo 1: 92% (n=46/50) Grupo 2: 100% (n=19/19)	3697	Grupo 1 - 2872 Grupo 2 - 4076	Soroconversão: A comparação entre o grupo exposto e o grupo 1 mostrou uma diferença de 8% (IC95%: 0,4–15,5)	Os resultados podem apoiar uma revisão das recomendações atuais de vacinação relativas à administração dessas duas vacinas vivas atenuadas no mesmo dia ou com pelo menos 28 dias de intervalo. Os achados não mostram diferença estatisticamente significativa se o intervalo entre as duas vacinas for superior a 24 horas, mas a resposta imune parece ser reduzida quando as duas vacinas são administradas ao mesmo tempo.
FA ¹ e Hepatite B	17. Yvonnet et al, 1986 Senegal	Coorte	Expostos: N=59 N=46 Controles: N=78	Soroconversão: Grupo I: 91,5% (n=54/59) Grupo II: 93,4% (n=43/46)	Soroconversão Grupo III: 93,5% (n=73/78)	Grupo I - 19,4 Grupo II - 23,6	Grupo III - 31,8	TMG ³ p=0,02 Comparação entre os grupos II e III com o grupo IV	Anticorpos contra a FA ¹ foram detectados em uma proporção semelhante em lactentes imunizados com a VFA ⁴ isoladamente ou com uma associação da VFA ⁴ e hepatite B.. No entanto, uma proporção mais baixa de altos níveis de anticorpos contra a FA ¹ foi observada quando as vacinas foram injetadas ao mesmo tempo

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
Vacinação sequencial									
Vacinação simultânea ou sequencial FA ¹ e Encefalite Japonesa	9. Nasveld et al, 2010 Estados Unidos, Austrália e França	Ensaio clínico	Expostos: N=40 Grupo 1: Vacina Encefalite Japonesa seguida da VFA ⁴ (N=17) Grupo 2: VFA ⁴ seguida da vacina Encefalite Japonesa (N=23). Controles N=23 Grupo 3: VFA ⁴ e Encefalite Japonesa seguidas de placebo (N=13) Grupo 4: Placebo seguido das VFA ⁴ e Encefalite Japonesa (N=10) Idade: entre 18 e 55 anos de idade	Soroconversão para FA¹: Grupo 1: Dia 30: 0% (n=0/17) Dia 60: 100% (n=17/17) Grupo 2: Dia 30: 100% (n=23/23) Dia 60: 100% (n=23/23)	Soroconversão para FA¹: Grupo 3: Dia 30: 100% (n=13/13) Dia 60: 100% (n=13/13) Grupo 4: Dia 30: 10% (n=1/10) Dia 60: 100% (n=10/10)	Não disponível	Não disponível	Soroconversão p<0,05 Grupo 1: IC95% (81 a 100) Grupo 2: IC95% (85 a 100) Grupo 3 e 4: IC95% (85 a 100)	Todos os participantes soroconverteram para VFA ⁴ e mantiveram anticorpos neutralizantes acima do ponto de corte do ensaio (>=1:20) no 6º mês. Os resultados sugerem que ambas as vacinas podem ser administradas simultaneamente ou com 30 dias de intervalo com sucesso
VFA⁴ e idade									
FA ¹ e Sarampo Idade da criança	2. LhuilZier et al, 1989 Costa do Marfim	Ensaio clínico	Expostos: N=44 – grupo III N=41 – grupo IV Controles: N=35 – grupo I N=39 – grupo II Idade: seis a nove meses	Vacina Combinada Hemaglutinação Grupo III: <=7 meses Soronegativos: 77,2% (n=34/44) Soroconversão: 88,0% (n=39/44) Grupo IV: >8 meses Soronegativos: 85,3% (n=35/41) Soroconversão: 91,0% (n=37/41) Hemaglutinação (HI) e PRNT ² : Grupo III: <=7 meses HI: 90,0% (28/31) AN: 97,0% (30/31) Grupo IV: >= 8 meses HI: 89,0% (24/27) AN: 96,0% (26/27)	VFA Hemaglutinação Grupo I: <=7 meses Soronegativos: 85,7% (n=30/35) Soroconversão: 90,0% (n=32/35) Grupo II: >=8 meses Soronegativos: 92,3% (n=36/39) Soroconversão: 92,0% (n=36/39) Hemaglutinação (HI) e PRNT ² Grupo I: <=7 meses HI: 87,0% (20/23) AN: 91,0% (21/23) Grupo II: >=8 meses HI: 89% (24/27) AN: 96% (26/27)	Grupo III - 15 Grupo IV - 13,8	Grupo I - 14,5 Grupo II - 14,5	Título de anticorpos inibidores da hemaglutinação sem efeito da idade e da combinação da VFA ⁴ e sarampo (P>0,05)	Nem a idade e nem a combinação das vacinas FA ¹ e sarampo influenciaram a resposta sorológica

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
FA ¹ e sarampo Idade da criança	3. Adu et al, 1996 Nigéria	Ensaio clínico	Expostos: N=197 Controles: N=203 Idade: seis a 12 meses	94,4% (n=186/197)	95,0% (n=193/203)	6-8 meses de idade = 163 9-12 meses de idade = 181	6-8 meses de idade = 130 9-12 meses de idade = 148	Não disponível	Não houve diferenças na vacinação isolada ou combinada. A taxa de soroconversão foi insignificamente mais baixa no grupo de seis a 8 meses do que no grupo de 9 a 12 meses (anticorpos maternos).
VFA ⁴ e idade	18. Monath et al, 2005 Estados Unidos	Ensaio clínico	Expostos: N=28 (60 a 69 anos) N=19 (70 anos ou mais) Controles: N=536 Idade: 18 anos ou mais	100% (n=28/28) 100% (n=19/19)	18-29=98% (n=182/185) 30-39=99% (n=138/140) 40-49=99% (n=139/141) 50-59=100% (n=70/70)	60-69 anos: 2.12 70e+: 2.54	59 anos ou menos: Entre 2.035 e 2.247	TAN ⁵ Todas as comparações de grupos de idade: p>0,05	Não foram identificadas diferenças nas respostas de anticorpos neutralizantes entre diferentes grupos de idade.
VFA ⁴ e idade (>60 anos e 18 a 40 anos)	19. Roukens et al, 2011 Holanda	Coorte	Expostos: N=28 Controles: N=30	Soroconversão 100% (n=28/28)	Soroconversão 100% (n=30/30)	Não disponível	Não disponível	Diferença média no título de anticorpos (entre grupo controle e exposto): Dia 0: + 1,7 UI/ml Dia 10: +2,9 UI/ml Dia 14: +1,8 UI / ml Dia 28: +1,5 UI / ml	Indivíduos idosos apresentaram resposta tardia de anticorpos

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴ Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA ⁴ e idade	20. Miyaji et al, 2017 Brasil	Transversal	Expostos: N=46 Controles: N=48 Idade: ≥ 18 anos	≥ 60 anos de idade Soroconversão 87% (n=40/46)	18 a 59 anos de idade: Soroconversão 93,8% (n=45/48)	Não disponível	Não disponível	Comparação ≥ 60 anos e os 18 a 59 anos de idade: Soroconversão: p=0,263 TMG ³ : p=0,022	Não houve diferença na soropositividade entre idosos e jovens e nenhuma correlação entre o tempo desde a vacinação e os títulos de anticorpos contra o vírus da FA ¹
VFA⁴ e cloroquina									
FA ¹ e uso de cloroquina	21. Thai et al, 1986 Estados Unidos	Ensaio clínico	Expostos: N=13 Controles: N=19	100% (n=13/13)	100% (n=19/19)	93	50	Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os títulos de anticorpos e as % de soroconversão foram idênticas	Profilaxia de cloroquina não afeta negativamente a resposta de anticorpos da VFA ⁴
VFA ⁴ e uso de cloroquina como profilaxia	22. Bary et al, 1991 Estados Unidos	Ensaio clínico	N=61 Expostos: N=28 Controles: N=22 Idade: entre 18 e 60 anos	VFA ⁴ +Cloroquina: 100% (n=28/28)	VFA: 100% (N=22/22)	1,43 ± DP 0,60 (pico logarítmico médio)	1,21 ± 0,55 (pico logarítmico médio)	Não disponível	Doses rotineiras de cloroquina contra a malária não afetam a resposta de anticorpos à vacina contra febre amarela 17D.
VFA e uso de Pirimetamina + Sulfadoxina									
VFA ⁴ e uso de Pirimetamina + Sulfadoxina preventivo.	23. Crawley et al, 2012 Gana, Tanzânia, Moçambique e Quênia	Ensaio clínico	N=136 Expostos: N=72 Controles: N=64	VFA ⁴ e Pirimetamina+Sulfadoxina 95,9% (n=69/72)	VFA(95,9%): 100% (n=64/64)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	A administração simultânea de medicamentos antimaláricos e imunização de rotina para FA ¹ não afeta a soroproteção.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaio clínico, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaio clínico) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaio clínico) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA⁴ em doses fracionadas									
Doses fracionadas	24. Costa-Rocha et al, 2019 Brasil	Ensaio clínico	Expostos: Grupo 2: (n = 17) Grupo 3: (n = 19) Grupo 4: (n = 17) Grupo 5: (n = 18) Grupo 6: (n = 11) Controles: N=16 Idade média de 19,4 anos	Grupo 2: 10.447 UI 82%(n=14) Grupo 3: 3.013UI 83% (n=16) Grupo 4: 587UI 94% (n=16) Grupo 5: 158UI 80% (n=15) Grupo 6: 31UI 91% (n=10) Total - 71 de 82 (87%)	94%(n=15)	Resultados apresentados em gráfico (não foi possível identificar valores).	Resultados apresentados em gráfico (não foi possível identificar valores).	Não disponível	Sugere-se que a duração da imunidade na vacinação de adultos com subdoses de 17D é aceitável e comparável à observada para dose completa de referência, exceto para os grupos 158UI e 31UI que provocou menor proporção de soropositividade
Doses fracionadas	25. Martins et al, 2013 Brasil	Ensaio clínico	Expostos: Grupo 2: n=115 Grupo 3: n=132 Grupo 4: n=131 Grupo 5: n=122 Grupo 6: n=118 Controles: Grupo 1 : n=131	Soroconversão (%): Grupo 2: 99,1% (IC95%: 0,953; 1,000) Grupo 3: 97,7% (IC95%: 0,935; 0,995) Grupo 4: 96,9% (IC95%: 0,924; 0,992) Grupo 5: 88,5% (IC95%: 0,815; 0,936) Grupo 6: 66,9% (IC95%: 0,577; 0,753)	Soroconversão: Grupo 1: 97,7% (IC95%: 0,935; 0,995)	Grupo 2 - 12,190.6 Grupo 3 - 11,607.5 Grupo 4 - 12,145.0 Grupo 5 - 6837.3 Grupo 6 - 1970,2	Grupo 1 - 13,479.2	Razão dos TMA em relação ao grupo de controle: Grupo 2 - 0,904 Grupo 3 - 0,861 Grupo 4 - 0,901 Grupo 5 - 0,507* Grupo 6 - 0,146* *p<0,001	A imunogenicidade de formulações de vacinas com 587 UI ou mais por dose é semelhante à dose de 27.476 UI no uso atual no curto e médio prazo.
Doses fracionadas	26. Roukens et al, 2018 Holanda	Ensaio clínico	Expostos: N=40 Controles: N=35	Soroconversão: 97,5% (n=39/40)	Soroconversão: 97,1% (n=34/35)	10 anos após a vacinação: 54 (IC95%: 40 a 70)	10 anos após a vacinação: 55 (IC95%: 40 a 68)	Não disponível	A administração intradérmica de uma dose de um quinto da VFA ⁴ induziu uma resposta imune protetora que durou 10 anos após a vacinação. As pessoas que recebem uma dose fracionada da VFA ⁴ não precisam de uma dose de reforço para proteção a longo prazo contra a FA ¹ .

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparaçã o dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
Doses fracionadas	27. Lopes et al, 1988 Brasil	Ensaio clínico	Expostos: Vacina não estabilizada 1:10; N=17 1:60; N=18 1:100; N=19 1:1000; N=17 Vacina estabilizada 1:10; N=32 1:60; N=38 1:100; N=36 1:1000; N=16 Controles: Vacina não estabilizada: N=15 Vacina estabilizada: N=31 Idade: entre 18 e 47 anos	Soroconversão (segundo diluição): Vacina não estabilizada: 1:10 - 100% (n=17/17) 1:60 - 77,7% (n=14/18) 1:100 - 78,9% (n=15/19) 1:1000 - 58,8% (n=10/17) Vacina estabilizada: 1:10 - 100% (n=32/32) 1:60 - 89,4% (n=34/38) 1:100 - 86,1% (n=31/36) 1:1000 - 33,3% (n=12/36)	Soroconversão: Vacina não estabilizada: 100% (n=15/15) Vacina estabilizada: 100% (n=31/31)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	A adição à vacina de substâncias estabilizadoras não afetou a imunogenicidade; e a antigenicidade das vacinas foi consistente, pois os quatro lotes da vacina estabilizada induziram resultados idênticos comparáveis com os da vacina padrão.
VFA ⁴ (vacinação primária e revacinação), com dose intradérmica (fracionada) e subcutânea (padrão)	28. Roukens et al, 2008 Holanda	Ensaio clínico	Expostos: N=77 N=10 Controles: N=78 Idade: igual ou superior a 18 anos	N=77 Quatro semanas após a vacinação - (100%) (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 91% (90% neutralização do vírus) N=10 (vacinação intradérmica) Antes da vacinação - 77% Duas semanas após a vacinação - 100% Um ano após a vacinação - 100%	N=78 (vacinação subcutânea) Quatro semanas após a vacinação - 100% (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 89% (90% de neutralização do vírus)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	A administração intradérmica de 1/5 da dose da vacina convencional para FA ¹ não foi inferior à vacinação subcutânea padrão da dose completa no que diz respeito à resposta imune protetora: 2, 4 e 8 semanas após a administração, bem como um ano depois, os TAN ⁵ da FA ¹ eram idênticos nos indivíduos que receberam a vacina primária por via intradérmica ou subcutânea

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴ Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA ⁴ (vacinação primária) em doses fracionadas	29. Campi-Azevedo et al, 2014 Brasil	Ensaio clínico	Expostos: N=728 Grupo 2: N=144 Grupo 3: N=150 Grupo 4: N=140 Grupo 5: N=145 Grupo 6: N=149 Controles: N=157 Idade = média de 19,4 anos	Soroconversão: 88,8% (n=642/728)	Soroconversão: 98% (n=154/157)	88,8%	98,0%		Os resultados demonstraram que uma dose cinquenta vezes menor da vacina 17DD-YF (587 UI) é capaz de desencadear imunogenicidade semelhante
VFA⁴ primária									
VFA ⁴ (vacinação primária e revacinação), com dose intradérmica (fracionada) e subcutânea (padrão)	28. Roukens et al, 2008 Holanda	Ensaio clínico	Expostos: N=77 N=10 Controles: N=78 Idade: igual ou superior a 18 anos	N=77 Quatro semanas após a vacinação - (100%) (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 91% (90% neutralização do vírus) N=10 (vacinação intradérmica) Antes da vacinação - 77% Duas semanas após a vacinação - 100% Um ano após a vacinação - 100%	N=78 (vacinação subcutânea) Quatro semanas após a vacinação - 100% (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 89% (90% de neutralização do vírus)	Não disponível	Não disponível		A administração intradérmica de 1/5 da dose da vacina convencional para FA ¹ não foi inferior à vacinação subcutânea padrão da dose completa no que diz respeito à resposta imune protetora: 2, 4 e 8 semanas após a administração, bem como um ano depois, os TAN ⁵ da FA ¹ eram idênticos nos indivíduos que receberam a vacina primária por via intradérmica ou subcutânea

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA ⁴ (vacinação primária) em doses fracionadas	29. Campi-Azevedo et al, 2014 Brasil	Ensaio clínico	Expostos: N=728 Grupo 2: N=144 Grupo 3: N=150 Grupo 4: N=140 Grupo 5: N=145 Grupo 6: N=149 Controles: N=157 Idade = média de 19,4 anos	Soroconversão: 88,8% (n=642/728)	Soroconversão: 98% (n=154/157)	88,8%	98,0%		Os resultados demonstraram que uma dose cinquenta vezes menor da vacina 17DD-YF (587 UI) é capaz de desencadear imunogenicidade semelhante
VFA ⁴ (vacinação primária) com a 17D (YFV-17D) e tempo de vacinação	30. Jia et al, 2018 China	Ensaio clínico	Expostos: N=349 Controles: N=961	Soroconversão: 21 dias: 100% (n=349/349) IC95%: 98,95 a 100%	Não foi apresentado resultado de soroconversão, somente TMG ³ com o passar dos anos	Mediana de 237	2005 - 13.634 2006 - 18.441 2007 - 24.339 2008 - 30.750 2009 - 40.843 2010 - 54.270 2011 - 67.595 2012 - 85.330 2013 - 107.307 2014 - 149.672 2015 - 352.101		Foi encontrada alta resposta imunogênica 21 dias após a vacinação no grupo 1 e em relação ao tempo de vacinação, observou-se um declínio nos TMG ³ com o passar dos anos, estando de acordo com a exigência de revacinação em intervalos de 10 anos
VFA ⁴ (vacinação primária em massa)	31. Guerra et al, 1997 Brasil	Coorte	Expostos: N=173 Controles: N=55	VFA ⁴ Soroconversão Soropositivos: 75%(n=131/173) Soronegativos: 17% (n=30/173) Inconclusivos: 7% (n=12/173)	Não vacinados: Soropositivos: 9%(n=5/55) Soronegativos: 87% (n=48/55) Inconclusivos: 4% (n=2/55)	Não disponível	Não disponível	p=0,001 para a comparação de resultados da sorologia para o vírus entre vacinados e não vacinados	A efetividade da vacinação, definida pela soropositividade para o vírus, ficou abaixo dos níveis esperados para a vacina 17D

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA⁴ – revacinação									
VFA ⁴ (vacinação primária e revacinação), com dose intradérmica (fracionada) e subcutânea (padrão)	28. Roukens et al, 2008 Holanda	Ensaio clínico	Expostos: N=77 N=10 Controles: N=78 Idade: igual ou superior a 18 anos	N=77 Quatro semanas após a vacinação - (100%) (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 91% (90% neutralização do vírus) N=10 (vacinação intradérmica) Antes da vacinação - 77% Duas semanas após a vacinação - 100% Um ano após a vacinação - 100%	N=78 (vacinação subcutânea) Quatro semanas após a vacinação - 100% (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 89% (90% de neutralização do vírus)	Não disponível	Não disponível		A administração intradérmica de 1/5 da dose da vacina convencional para FA ¹ não foi inferior à vacinação subcutânea padrão da dose completa no que diz respeito à resposta imune protetora: 2, 4 e 8 semanas após a administração, bem como um ano depois, os TAN ⁵ da FA ¹ eram idênticos nos indivíduos que receberam a vacina primária por via intradérmica ou subcutânea
VFA⁴ e via de administração									
VFA ⁴ (vacinação primária e revacinação), com dose intradérmica (fracionada) e subcutânea (padrão)	28. Roukens et al, 2008 Holanda	Ensaio clínico	Expostos: N=77 N=10 Controles: N=78 Idade: igual ou superior a 18 anos	N=77 Quatro semanas após a vacinação - (100%) (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 91% (90% neutralização do vírus) N=10 (vacinação intradérmica) Antes da vacinação - 77% Duas semanas após a vacinação - 100% Um ano após a vacinação - 100%	N=78 (vacinação subcutânea) Quatro semanas após a vacinação - 100% (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 89% (90% de neutralização do vírus)	Não disponível	Não disponível		A administração intradérmica de 1/5 da dose da vacina convencional para FA ¹ não foi inferior à vacinação subcutânea padrão da dose completa no que diz respeito à resposta imune protetora: 2, 4 e 8 semanas após a administração, bem como um ano depois, os TAN ⁵ da FA ¹ eram idênticos nos indivíduos que receberam a vacina primária por via intradérmica ou subcutânea

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA ⁴ segundo via de administração: subcutânea e transcutânea	32. Slifka et al, 2014, Estados Unidos	Ensaio clínico	Expostos: N=39 Controles: N=38 Idade: 27 a 43 anos	82% (n=32/39)	97% (n=37/38)	Não disponível	Não disponível	Vacinação transcutânea x vacinação subcutânea (p = 0,059)	A vacinação subcutânea resultou em taxas de soroconversão mais altas que a vacinação transcutânea.
Diferentes tipos de VFA⁴									
Tipos de VFA ⁴ : ARILVAX™ e YF-VAX	33. Belmusto-Worn et al, 2005 Peru	Ensaio clínico	Expostos: N=652 Controles: N=329 Idade: entre 9 meses e 10 anos de idade	Soroconversão Grupo vacina ARILVAX™: 94,9% (n=619/652)	Soroconversão Grupo vacina YF-VAX ^R : 90,6% (n=298/329)	ARILVAX™: 1.32	YF-VAX ^R : 1,26	Soroconversão: superior na ARILVAX do que na YF-VAX (IC95% da diferença das taxas de soroconversão: -12.8% a -2.5%; p<0,0001) no geral; =0.1404;	O ARILVAX produziu uma taxa de resposta significativamente mais alta (taxa de soroconversão) do que o YF-VAX. As duas vacinas provocaram TAN ⁵ equivalentes
Tipos de VFA ⁴ (subcepas): FA 17DD-Brasil FA 17D-WHO. - VFA-Brasil: 17DD-013Z e FA 17DD-102/84 - VFA-WHO: FA 17D-213/77	34. Camacho et al, 2004 Brasil	Ensaio clínico	Expostos: N=543 Controles: N=541 Idade: acima de 18 anos	Soropositividade Dia 0: 17DD-013Z 22,6% (n=61/270) Dia 0: 17DD-102/84 28,2% (n=77/273) Soroconversão: 17DD-013Z Intenção de tratar: 90,0% Por protocolo: 98,0% 17DD-102/84 Intenção de tratar: 90,8% Por protocolo: 99,5%	Soropositividade Dia 0: FA 17D-WHO 21,7% (n=59/272) Dia 0: Placebo 26,1% (n=71/272) Soroconversão FA 17D-WHO Intenção de tratar: 93,0% Por protocolo: 99,5% Placebo Intenção de tratar: 9,2% Por protocolo: 6,4%	17DD-013Z Por intenção de tratar: 14.059 Por protocolo: 14.536 17DD-102/84 Por intenção de tratar: 15.107 Por protocolo: 15.691	FA 17D-WHO Por intenção de tratar: 17.920 Por protocolo: 18.649 Placebo: Por intenção de tratar: 94 Por protocolo: 32	As diferenças entre as proporções de soropositividade pós-vacinação variaram de 0,35% a -1,95%, com limites de confiança inferiores a -5% (dados não mostrados).	Foi descrita equivalência na imunogenicidade das vacinas VFA ⁴ das subcepas 17D WHO e 17DD brasileira.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
Tipos de VFA ⁴ (subcepas): 17DD-Brasil e 17D WHO (17D-213/77 i)	35. Collaborative Group for Studies with Yellow Fever Vaccine, 2015 Brasil	Ensaio clínico	Expostos: N=981 Controles: N=985 Idade: entre 9 e 23 meses	81,9% (n=803/981)	83,2% (n=820/985)	2.516 mUI/mL (2.291-2.763)	3.223 mUI / mL (2.935-3.540) -		As falhas na soroconversão após a vacinação apoiam a recomendação de uma dose de reforço em crianças dentro de 10 anos da primeira dose.
Tipos de VFA ⁴ : VFA-Berna, VFA-RKI VFA AP	36. Pfister et al, 2005 Suíça	Ensaio clínico	Expostos: N=150 Controles: Grupo 2 (N=76) Grupo 3 (N=76) Idade: entre 18 e 60 anos	Grupo 1, VFA-Berna: Dia 1: 4,6% Dia 29: 100%	Grupos 2 e 3 (VFA-RKI e VFA AP) Dia 1: Grupo 2: 3,9% Grupo 3: 5,2% Dia 29: Grupo 2: 100% Grupo 3: 100%	Dia 29 VFA-Berna (N=143) 1,184 IC(982-1426)	Dia 29 RKI (N=73) 1,050 IC (795-1,386) AP (N=72) 612 IC(474-791)	Não disponível	A vacina BERNA-YF mostrou-se ser tão segura e eficaz quanto as outras duas vacinas (RKI-YF) e AP-YF.
Tipos de VFA ⁴ : VFA-EUA (YF-VAX) VFA -Reino Unido (ARILVAX)	37. Monath et al, 2002 Estados Unidos	Ensaio clínico	Expostos: N=291 Controles: N=283	Grupo YF-VAX Soroconversão: 99,3% (n=289/291)	Grupo ARILVAX Soroconversão: 98,6%(n=279/283)	2,21	2,06	Comparação das taxas de soroconversão: p=0,001. Comparação dos TMG ³ diferença = 0,15 (IC95%: 0,04, 0,26), p=0,010	Ambas as vacinas provocaram respostas médias de anticorpos bem acima do nível mínimo de proteção para a FA ¹
Tipos de VFA: PM-YF (Stamaril) e W-YF (Arilvax)	38. Lang et al, 1999 Reino Unido	Ensaio clínico	Expostos: N=93 Controles: N=92 Idade: acima de 18 anos	Grupo PM-YF (Stamaril) Soroconversão: Dia 10 a14: 86% (n=80/93) Dia 28: 100% (n=93/93)	Grupo W-YF:(Arilvax) Soroconversao: Dia 10 a14: 88% (n=81/92) Dia 28: 99% (n=91/92)	Grupo PM-YF: TMG ³ : Dia 10a14: 26(20-33,6) Dia 28: 124(99,4-155)	Grupo PM-YF: TMG ³ : Dia 10a14: 18,4(14,8-22,8) Dia 28: 90,9 (71,9-115)	Anticorpos neutralizantes p=0,001	As duas vacinas FA ¹ 17D de diferentes fabricantes europeus de vacinas eram altamente imunogênicas e seguras e forneciam soroproteção equivalente.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
Tempo de vacinação									
VFA ⁴ (vacinação primária) com a 17D (YFV-17D) e tempo de vacinação	30. Jia et al, 2018 China	Ensaio clínico	Expostos: N=349 Controles: N=961	Soroconversão: 21 dias: 100% (n=349/349) IC95%: 98,95 a 100%	Não foi apresentado resultado de soroconversão, somente TMG ³ com o passar dos anos	Mediana de 237	2005 - 13.634 2006 - 18.441 2007 - 24.339 2008 - 30.750 2009 - 40.843 2010 - 54.270 2011 - 67.595 2012 - 85.330 2013 - 107.307 2014 - 149.672 2015 - 352.101		Foi encontrada alta resposta imunogênica 21 dias após a vacinação no grupo 1 e em relação ao tempo de vacinação, observou-se um declínio nos TMG ³ com o passar dos anos, estando de acordo com a exigência de revacinação em intervalos de 10 anos
VFA ⁴ e tempo de vacinação	39. Noronha et al, 2019 Brasil	Transversal	Expostos: N=165 Controles: N=659 Idade: Entre 9 meses e 12 anos	Tempo desde a VFA (controle): 30 a 45 dias: Soroconversão 86,7% (n=143/165)	Tempo desde a VFA (expostos) Soroconversão 1 ano: 76,4% (n=107/140) 2 anos: 71,3% (n=97/136) 4 anos: 59% (n=72/122) 5 anos: 42,2% (n=57/135) 6 anos: 46% (n=58/126)	47,9 (38,3 – 59,9)	1 ano: 33,2 (IC 95% 25,9 – 42,5) 2 anos: 25,0 (IC 95% 20,0 - 31,2) 4 anos: 14,8 (IC 95% 11,6 – 19,1) 5 anos: 8,6 (IC 95% 7,1 – 10,5) 6 anos: 10,0 (IC 95% 8,2 – 12,1) Total: 20,2 (IC 95% 18,3 – 22,3)	Medidas de associação entre soropositividade para FA ¹ e tempo desde a vacinação 30-45 dias (referência para comparação): OR=1,00 1 ano: OR=0,50 2 anos: OR=0,38 4 anos: OR=0,22 5 anos: OR=0,11 6 anos OR=0,13	Os dados apoiam a necessidade de revacinação de crianças que vivem em áreas com circulação do vírus da febre amarela em humanos ou em outros primatas. Os dados também apoiam a mudança de uma dose de reforço para 4 anos de idade para aqueles que foram vacinados principalmente contra a febre amarela nos primeiros dois anos de vida
VFA ⁴ e tempo de vacinação	40. Lindsey et al, 2018 Estados Unidos	Transversal	Expostos: N=66 Controles: N=155	VFA há >10 anos: Soroconversão: 10 a 19 anos: 81% (n=34/42) 20 a 29 anos: 81% (n=13/16) 30 anos ou mais: 88% (n=7/8)	VFA há <10 anos: Soroconversão: 0 a 4 anos: 94% (n=128/136) 5 a 9 anos: 95% (n=18/19)	0 a 4 anos: 298 5 a 9 anos: 84	10 a 19 anos: 62 20 a 29 anos: 58 30 anos ou mais: 24	Títulos de anticorpos comparados entre aqueles que foram vacinados há > 10 anos e < 10 anos - p=0,01	Embora a porcentagem de vacinados com PRNT ² positivo e títulos de anticorpos tenha diminuído com o tempo, uma única dose da VFA ⁴ forneceu proteção duradoura para a maioria dos viajantes.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA ⁴ , tempo de vacinação e terapia imunossupressora	41. Wieten et al, 2016 Holanda	Coorte	Expostos: N=15 Controles: N=30	VFA ⁴ + terapia imunossupressora: Soroconversão 100% (n=15/15)	VFA ⁴ : Soroconversão 96,7% (n=29/30)	23,9 UI/ml	21,7 UI/ml.	Declínio no título de anticorpos ao longo do tempo entre os indivíduos saudáveis (p=0,001)	O uso de medicação imunossupressora de baixa dose não influencia a resposta imune à vacina 17D.
VFA⁴ e Kwashiorkor									
VFA ⁴ (17D) e Kwashiorkor	42. Brown e Katz, 1996 Uganda	Ensaio clínico	Expostos: N=8 Controles: N=6 Idade média de 3 anos	VFA e Kwashiorkor: 12,5% (n=1/8)	VFA: 66,6% (n=4/6)	Não disponível	Não disponível	Soroconversão p<0,05	Crianças com Kwashiorkor não desenvolveram anticorpos adequados para febre amarela quando comparados com crianças saudáveis.
VFA⁴ e HIV									
VFA ⁴ e HIV	43. Sibailly et al, 1997 Costa do Marfim	Coorte	Expostos: N=18 Controles: N=57	Soroconversão 16,6% (n=3/18)	Soroconversão 73,6% (n=42/57)	32	33	Soroconversão p<0,0001 (0,1-0,6) RR=0,2	Crianças infectadas pelo HIV podem responder menos à VFA ⁴ do que as crianças não infectadas pelo HIV

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA ⁴ e HIV	44. Veit et al, 2009 Suíça	Coorte	Expostos: N=78 N=70 Controles: N=66 N=92	Grupo: VFA ⁴ e HIV+ Títulos não protetores: Até 1 ano: 16,6% (n=13/78) 1 a 10 anos: 22,8% (n=16/70)	Grupo: VFA ⁴ Títulos não protetores: Até 1 ano: 3,0% (n=2/66) 1 a 10 anos: 13,0% (n=12/ 92)	Não disponível	Não disponível	Soroconversão p=0,01 (dentro de 1 ano após a vacinação) p=0,07 (entre 1 ano e 10 anos após a vacinação)	Comparados com indivíduos não infectados pelo HIV, os pacientes infectados pelo HIV respondem a VFA ⁴ com TAN ⁵ mais baixos, demonstram mais frequentemente TAN ⁵ não protetores e podem experimentar um declínio mais rápido destes durante o acompanhamento
VFA ⁴ e HIV	45. Silva et al, 2016 Brasil	Coorte	Expostos: N=12 Controles: N=45 Idade: 18 anos ou mais	Grupo VFA ⁴ e HIV+: Soroconversão Dia 0: 33% (n=4/12) Dia 28: 100% (n=12/12) 1 ano: 91,6% (n=11/12)	Grupo VFA ⁴ : Soroconversão Dia 0: 38% (n=17/45) Dia 28: 100% (n=45/45) 1 ano: 95,5% (n=43/45)	Não disponível	Não disponível	Infecção por HIV e imunogenicidade p=0,021 (0,13-0,83) OR ajustada:0,32 Medida de associação ajustada Idade: p=0,57 (0,96-1,07) OR: 1,01 Sexo: p=0,42 (0,12-2,50) OR:0,54 VFA ⁴ prévia: p=0,77 (0,25-6,48 OR:1,27	A infecção pelo HIV parece diminuir a durabilidade das respostas de anticorpos neutralizantes ao vírus da FA ¹
VFA⁴ e terapia imunossupressora									
VFA, tempo de vacinação e terapia imunossupressora	41. Wieten et al, 2016 Holanda	Coorte	Expostos: N=15 Controles: N=30	VFA ⁴ + terapia imunossupressora: Soroconversão 100% (N=15/15)	VFA ⁴ : Soroconversão 96,7% (N=29/30)	23,9 UI/ml	21,7 UI/ml.	Declínio no título de anticorpos ao longo do tempo entre os indivíduos saudáveis (p=0,001)	O uso de medicação imunossupressora de baixa dose não influencia a resposta imune à vacina 17D.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaio clínico, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaio clínico) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaio clínico) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Quadro 5: Principais características metodológicas e resultados dos estudos analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo	N e Idade	Soroconversão		Título Médio de Anticorpos		Comparação dos grupos	Conclusão
				Exposto(a)	Controle(b)	Exposto(a)	Controle(b)		
VFA⁴ e gestação									
VFA ⁴ em gestantes	46. Nasidi et al, 1992 Nigéria	Coorte	Expostos: N=101 Controles: N=404 Idade: Entre 15 e 50 anos	VFA ⁴ em gestantes: Soroconversão -Antes da VFA ⁴ : 21,8% (n=22/101) 17,8% (n=18/101) -Após 24 semanas VFA ⁴ : 30,7% (n=31/101) IgM 49,5% (n=50/101)	VFA ⁴ em não gestantes: Soroconversão -Antes da VFA ⁴ : 14,8% (n=60/404) 50,4% (n=204/404) - Após 24 semanas VFA: 86,9% (n=351/404) IgM 93,1% (n=376/404) anticorpos neutralizantes	Não disponível	Não disponível	Comparação das taxas de soroconversão em mulheres grávidas e não grávidas: p<0,0001	A taxa de soroconversão foi significativamente mais baixa em mulheres grávidas.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaio clínico, coortes e transversal) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaio clínico) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaio clínico) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

5.3.1. Vacinação simultânea com a VFA

A vacinação simultânea foi estudada em 14 ensaios clínicos(101–114) e três estudos de coorte(115–117). O estudo da simultaneidade da VFA abordou as seguintes vacinas: sarampo, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), dupla viral (sarampo e rubéola), poliomielite inativada, varíola, tríplice bacteriana (difteria, tétano e coqueluche), meningocócica conjugada, rotavírus, encefalite japonesa, febre tifoide, hepatites A e B, meningocócica conjugada A, meningocócica ACWY e dengue (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

Dos cinco estudos que trataram da vacinação simultânea da VFA com a vacina sarampo, quatro - Osei-Kwasi et al, LhuilZier et al, Adu et al e Michel et al - demonstraram que a administração simultânea dessas vacinas não influenciaram a resposta sorológica para a VFA. Essa conclusão difere dos achados de Goujon et al. Nesse estudo os autores concluem que a resposta imune à VFA parece ser reduzida quando as duas vacinas (VFA e sarampo) são administradas ao mesmo tempo, embora não existam diferenças estatisticamente significativas se o intervalo entre as duas vacinas for superior a 24 horas.

A simultaneidade da aplicação da VFA com outras vacinas combinadas que incluíam o componente sarampo também foi estudada. O estudo de Silva et al, sobre a vacinação simultânea da VFA e tríplice viral - sarampo, caxumba e rubéola -, demonstrou que a soroconversão e a magnitude da resposta imune da VFA foram maiores quando esta vacina foi administrada com intervalo de 30 dias ou mais após a vacina tríplice viral, do que quando foi administrada simultaneamente. De modo contrário, o estudo de Clarke et al, no qual a VFA foi estudada em uso simultâneo com as vacinas poliomielite inativada e dupla viral - sarampo e rubéola -, demonstrou que não houve inferioridade global das taxas de resposta e esses resultados apoiam a co-administração das três vacinas (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

Oito estudos entre 17 estudos que abordaram a combinação da VFA com as vacinas varíola, tríplice bacteriana - difteria, tétano e coqueluche, encefalite japonesa, febre tifoide com ou sem a hepatite A, meningocócica A e ACWY, e dengue também mostraram que a combinação não influenciou na

imunogenicidade da VFA. No entanto, o estudo de Yvonnet et al, que combinou a VFA com a vacina hepatite B, descrevem uma proporção mais baixa de anticorpos contra a FA associada à simultaneidade das vacinas, embora tenha demonstrado que anticorpos contra a FA tenham sido detectados em uma proporção semelhante em lactentes imunizados. O estudo de Haidara et al, que combinou a VFA com as vacinas meningocócica conjugada com ou sem a vacina rotavírus, mostrou que o critério de não inferioridade não foi atendido para a VFA.

Em síntese, observa-se que a maioria das vacinas que foram administradas de forma concomitante à VFA não interferiram na resposta imunológica para FA, reforçando e apoiando a administração simultânea da VFA com outras vacinas. Ainda assim, no que diz respeito especificamente à administração simultânea das vacinas tríplice viral e FA, os autores recomendam intervalo de 30 dias ou mais entre elas a fim de não interferir na resposta imunológica à VFA. (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.2. Vacinação sequencial à VFA

A vacinação sequencial com a VFA foi abordada em um estudo(112), do tipo ensaio clínico, sendo a vacina estudada a encefalite japonesa. Todos os 63 participantes soroconverteram para a FA e mantiveram anticorpos neutralizantes no sexto mês. Portanto, as evidências desse estudo indicam que a VFA pode ser administrada de forma sequencial com intervalo de 30 dias ou também concomitantemente com a vacina encefalite japonesa, como apresentado no item 6.3.1 (vacinação simultânea) discutido anteriormente, sem comprometer a resposta imunológica para a VFA (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.3. VFA e idade

Dois ensaios clínicos com crianças(95,102), entre seis e 12 meses de idade que abordaram a vacinação simultânea entre VFA e sarampo, analisaram também o efeito da idade da criança na soroconversão. Os autores concluíram que não houve influência na resposta imunológica da VFA nesse contexto. No entanto, a taxa de soroconversão no estudo de Adu(107) foi insignificamente mais baixa no grupo de seis a oito meses quando comparados com o grupo de

nove a 12 meses de idade. Os autores argumentam que este fato pode estar relacionado a muitas dessas crianças mais jovens estarem, ainda, portando anticorpos maternos quando receberam a vacinação. Três estudos(118–120), incluindo um ensaio clínico, um estudo de coorte um estudo transversal, tiveram como população de estudo adultos a partir de 18 anos de idade e idosos. Os estudos de Monath et al e Miyaji et al, não mostraram diferenças nas respostas de anticorpos neutralizantes entre os diferentes grupos de idade. Já o estudo de Roukens et al, demonstraram que idosos apresentaram resposta tardia de anticorpos contra a FA mas, de qualquer forma, protetora. Os achados sugerem que a resposta imunológica parece não sofrer interferência da idade dos vacinados, embora crianças menores possam ter taxas de soroconversão menores, provavelmente devido a presença de anticorpos maternos. As crianças, tais como idosos, podem responder mais tardiamente quanto à produção de anticorpos neutralizantes (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.4. VFA e uso de cloroquina

Dois ensaios clínicos(121,122) abordaram o uso de cloroquina profilática para malária em concomitância com a VFA. Os autores verificaram que esta droga não afeta a resposta de anticorpos contra a FA, não havendo diferenças significativas entre os títulos de anticorpos e a soroconversão dos grupos - fazendo uso ou não de cloroquina, em ambos os estudos. Portanto, a administração de doses rotineiras de cloroquina na prevenção da malária parece não ser contraindicação para a VFA pois não afetam a resposta de anticorpos para a vacina estudada (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.5. VFA e uso de pirimetamina combinada à sulfadoxina

Ensaio clínico de Crawley et al(123) teve como objetivo estudar o efeito do tratamento preventivo intermitente para a malária durante a infância nas respostas sorológicas ao sarampo, VFA e outras vacinas usadas em programas de imunização. Os autores demonstraram que a administração simultânea dos medicamentos antimaláricos pirimetamina e sulfadoxina não interferem na

imunização de rotina para a VFA, alcançando níveis adequados de soroproteção para a doença (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.6. Dose fracionada da VFA

Seis ensaios clínicos(65,124–128) trataram do tema da resposta humoral com dose fracionada da VFA e foram unânimes em concluir que a dose fracionada tem imunogenicidade adequada com duração semelhante à dose padrão para a população e período de tempo estudados. O estudo de Roukens et al estudou a vacinação primária com dose intradérmica fracionada em comparação com a dose subcutânea padrão. Seus resultados demonstraram que um quinto da dose da VFA é capaz de desencadear imunogenicidade idêntica, com soroconversão de 100%, do grupo que fez uso da dose padrão, em quatro semanas após a vacinação. Os autores também demonstraram a manutenção da resposta imune protetora um ano após a administração da VFA em dose fracionada. De maneira semelhante, outro estudo desses mesmos autores, demonstraram que a administração intradérmica de um quinto da dose da VFA induziu a uma resposta imune protetora que durou 10 anos após a vacinação. Os autores concluíram que as pessoas que recebem uma dose fracionada não necessitam de uma dose de reforço para proteção a longo prazo contra a FA. O estudo de Campi-Azevedo et al, estudaram a vacinação primária também em dose fracionada e os resultados também demonstraram que um quinto da dose é capaz de desencadear imunogenicidade semelhante àquela observada com dose padrão. Os estudos de Costa-Rocha et al e Martins et al, trabalharam com diferentes valores em UI de doses fracionadas (10.477, 3.013, 587, 158 e 31 UI) e com a dose padrão de 27.476 UI da VFA. Ambos os estudos, mostraram que a imunogenicidade de formulações de vacinas com 587 UI ou mais por dose é semelhante à dose padrão de 27.476 UI no curto e médio prazo com respeito à imunogenicidade. Lopes et al apresentaram resultados referentes à dose padrão e dose fracionada de vacinas acrescidas de estabilizantes ou não. Os autores concluíram que quanto ao fracionamento da dose os resultados foram idênticos aos da dose padrão, com alta imunogenicidade; além disso indicaram que a adição de substâncias estabilizadoras à vacina não afetou a imunogenicidade. A revisão pode concluir que a dose fracionada é altamente

imunogênica e, em doses de 587 UI ou mais pode ser indicada para população (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.7. VFA primária

Três ensaios clínicos(119-120,125) e um estudo de coorte(130), abordaram o tema da resposta à vacinação primária contra a FA. O estudo de Roukens et al avaliou a resposta à vacinação primária com dose intradérmica fracionada em comparação com a dose subcutânea padrão. Os autores concluíram que os dois grupos foram semelhantes com alta resposta imunogênica. O estudo de Campi-Azevedo et al teve como objetivo avaliar a vacinação primária também em dose fracionada por via subcutânea. Novamente, os resultados do estudo de Jia et al demonstrou alta resposta imunogênica na vacinação primária após 21 dias da vacinação. Contudo, alguns estudos observaram declínio nos TMG de anticorpos com o passar dos anos da vacinação primária. O estudo de coorte, de Guerra que teve como objetivo avaliar a efetividade da VFA nas condições de sua utilização pelos serviços de saúde pública identificou que a efetividade da VFA primária ficou abaixo dos níveis esperados, com uma soropositividade de apenas 75% (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.8. VFA e via de administração

Os ensaios clínicos conduzidos por Roukens et al(120) e Slifka et al(132) apresentaram resultados referentes a resposta humoral segundo a via de administração da VFA. O estudo de Roukens et al mostrou que a dose por via intradérmica e fracionada produz alta imunogenicidade e proporciona resposta imune protetora avaliada um ano após a administração da vacina. Slifka et al demonstraram em seu estudo que a vacinação subcutânea resultou em taxas de soroconversão mais altas que a vacinação por via transcutânea com percentual de soroconversão de 97% e 82%, respectivamente (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.9. Diferentes tipos de VFA

Seis ensaios clínicos(133–138) compararam as VFA 17D e 17DD de diferentes locais e suas respostas imunológicas. As comparações ocorreram entre as mesmas cepas, diferentes cepas e também entre produtores. Os estudos de Belmusto-Worn e Monath et al compararam as vacinas YF-VAX, dos Estados Unidos, e a ARILVAX, do Reino Unido, ambas com as cepas 17D. As duas vacinas em ambos os estudos provocaram TAN acima do nível de proteção, mas, no estudo de Belmusto-Worn, a taxa de soroconversão da ARILVAX foi significativamente mais alta do que a da YF-VAX, com percentuais de 94,9% e 90,6%, respectivamente ($p=0,0001$). No entanto, o contrário aconteceu no estudo de Monath et al, onde a taxa de soroconversão da YF-VAX (99,3%) foi maior do que a da ARILVAX (98,6%), diferença essa também significativa estatisticamente ($p=0,001$). No estudo de Lang et al, a vacina ARILVAX, foi comparada a outra vacina Stamaril (cepa 17D), francesa, para validação clínica de uma nova semente de trabalho de uma vacina licenciada para FA. Nesse estudo as duas vacinas foram altamente imunogênicas, fornecendo soroproteção equivalente, 28 dias após a vacinação, com taxa de soroconversão de 100% para a Stamaril e 99% para ARILVAX. O grupo colaborativo para estudos com a VFA no Brasil, comparou a vacina brasileira 17DD com a vacina 17D WHO (17D-213/77) em crianças entre nove e 23 meses de idade. As falhas na soroconversão (81,9% (grupo de exposição – vacina 17D-213/77) e 83,2% (grupo controle – vacina 17DD-Brasil) identificadas para ambas as vacinas foram suficientes para apoiar a recomendação de uma dose de reforço em crianças dentro de 10 anos da primeira dose. No estudo de Camacho et al, com indivíduos acima de 18 anos, também comparando as vacinas 17DD-013Z e 17DD-102/842 com a vacina 17D WHO (17D-213/77), identificou equivalência na imunogenicidade das VFA. O estudo de Pfister et al comparou a vacina Berna-YF (Flavimun), alemã, da cepa 17D produzida após uma transferência de tecnologia do Instituto Robert Koch (RKI), com as vacinas RKI-YF (17D) original produzida por este instituto e Stamaril (17D). Nesse estudo a vacina Berna-YF mostrou-se tão eficaz quanto as outras duas vacinas estudadas (RKI-YF e Stamaril) (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6). No geral, as vacinas de

diferentes produtores, de ambas as cepas 17 D e 17DD, com diferenças pequenas nas sequências de nucleotídeos, são altamente imunogênicas. A única exceção coube quando a vacina foi usada em crianças entre nove e 23 meses de idade. Nesse caso, os achados indicam a necessidade de uma dose de reforço em crianças.

5.3.10. Tempo após a vacinação contra FA

Quatro estudos, um ensaio clínico(131), um estudo de coorte(139) e dois estudos transversais(140,141), incluíram análises referentes à resposta imunológica da VFA segundo tempo de vacinação. O estudo de Noronha et al, que teve como população de estudo, crianças entre nove meses e 12 anos de idade, identificou a necessidade de revacinação das crianças em áreas com circulação do vírus da FA, e de uma dose de reforço aos quatro anos de idade para aquelas que foram vacinados nos primeiros dois anos de vida com a VFA. Os estudos de Jia et al e Lindsey et al mostraram um declínio nos títulos de anticorpos contra a FA com o passar do tempo. No estudo de Jia et al os títulos de anticorpos comparados entre aqueles que foram vacinados há mais de 10 anos com aqueles que foram vacinados há menos de 10 anos, apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,01$). Esses autores reforçam a necessidade de exigência de revacinação com intervalo de 10 anos. Já Lindsey et al argumenta que, embora, a porcentagem de vacinados com títulos de anticorpos protetores tenha diminuído com o tempo, uma única dose da VFA forneceu proteção duradoura para a maioria dos sujeitos estudados. Finalmente o estudo de Wieten também mostrou um declínio dos anticorpos contra a FA com o passar do tempo (Quadro 5; Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.11. Vacinação contra FA e Kwashiorkor

Ensaio clínico conduzido por Brown e Katz (142) foi realizado em Uganda e teve como objetivo comparar a resposta à VFA entre crianças com Kwashiorkor e crianças saudáveis, com idade média de três anos. Os resultados do estudo apontaram que crianças com Kwashiorkor não desenvolveram anticorpos em

níveis protetores adequados para FA, o que não ocorreu com as crianças saudáveis (Quadro 5, Apêndice 4).

5.3.12. Vacinação contra FA em indivíduos HIV+

Três estudos observacionais de coorte(14,143,144) abordaram o tema vacinação FA em indivíduos HIV+. Sibailly et al verificaram que crianças infectadas pelo HIV podem responder menos (ausência de TAN protetores) à VFA do que as crianças não infectadas. O estudo de Veit et al, na comparação entre indivíduos infectados pelo HIV com indivíduos não infectados, demonstrou que indivíduos infectados pelo HIV respondem com TAN mais baixos, além de demonstrarem mais frequentemente TAN não protetores e declínio mais rápido destes durante o acompanhamento do que o grupo de comparação. Silva et al demonstraram que a infecção pelo HIV parece diminuir a duração das respostas de anticorpos neutralizantes contra a FA (Quadro 5, Apêndices 4, 5 e 6). Assim, os três estudos que abordaram o efeito da VFA entre pessoas HIV+, descreveram resposta imunológica deficitária e falha em atingir anticorpos protetores nesse grupo populacional

5.3.13. Vacinação contra FA e uso de terapia imunossupressora

Sobre o efeito da VFA em pessoas em uso de terapia imunossupressora, um único estudo foi identificado. Wieten et al(139) verificaram em seu estudo de coorte que o uso desse tipo de medicação em doses baixas não influenciou na imunogenicidade da VFA. A soroconversão foi de 100% entre os 15 pacientes que fizeram uso de terapia imunossupressora e VFA (Quadro 5, Apêndices 4, 5 e 6).

5.3.14. Vacinação contra FA e gravidez

Também sobre o tema gestação e VFA, um único estudo foi identificado. O estudo de coorte de Nasidi et al(145), realizado na Nigéria identificou taxas de soroconversão significativamente menores em mulheres grávidas vacinadas com a VFA quando comparadas com mulheres não grávidas ($p < 0,0001$) (Quadro 5, Apêndices 4, 5 e 6).

5.4. Avaliação da Qualidade das Evidências

Nessa revisão, foram avaliados no que diz respeito à qualidade das evidências, os estudos analíticos de coorte e os ensaios clínicos. Por questões operacionais, os estudos descritivos e transversal não foram avaliados. Para os estudos de coorte, as estrelas foram alocadas se o estudo atendeu adequadamente os critérios preconizados no instrumento. Para os ensaios clínicos, utilizaram-se duas opções de resposta *Baixo Risco e Alto Risco* e para a representação na tabela (*) e (–) respectivamente.

Na Tabela 2 é apresentada a avaliação de qualidade de cada estudo de coorte para cada categoria da *Newcastle Ottawa Scale* e seus subitens.

Tabela 2: Avaliação de qualidade dos estudos de coorte conforme as categorias e os critérios do *Newcastle Ottawa Scale*, 2020

Autor, ano	Seleção				Comparabilidade	Desfecho		
	S1 ^a	S2 ^b	S3 ^c	S4 ^d	C1 ^e	D1 ^f	D2 ^g	D3 ^h
1. Silva et al, 2016	-	*	*	-	*	*	*	*
2. Goujon et al, 2017	-	*	*	-	*	*	*	*
3. Guerraet al, 1997	*	*	-	-	*	*	*	*
4. Michel et al, 2015	-	*	-	-	*	-	*	-
5. Nasidi et al, 1992	-	-	-	-	-	*	*	*
6. Roukens et al, 2011	-	-	-	*	-	*	*	*
7. Sibailly et al, 1997	*	*	-	*	-	*	*	*
8. Veit et al, 2009	-	*	*	-	-	*	*	*
9. Wieten et al, 2016	-	-	-	-	*	*	*	*
10. Yvonne et al, 1986	-	-	-	*	-	*	*	*

S1^a Representatividade da coorte exposta ao fator de risco; **S2^b** Seleção da coorte não exposta ao fator de risco; **S3^c** Verificação da exposição; **S4^d** Demonstração da ausência do desfecho no início do estudo; **C1^e** Controla para um fator de confundimento importante; **D1^f** Verificação do desfecho; **D2^g** Seguimento suficiente para o desfecho ocorrer; **D3^h** Seguimento adequado nos dois grupos

A tabela 3 consolida as informações relacionadas à avaliação de qualidade apresentada na tabela 2. Na categoria seleção, nenhum estudo atendeu a todos os itens propostos e o maior número de estrelas (6/10) alocados neste quesito foi o item que diz respeito a seleção da coorte não exposta ao fator de risco, as quais, em sua maioria foram provenientes da mesma comunidade que a coorte exposta. Na categoria comparabilidade, cinco estudos cumpriram o item que trata de controle para um fator de confundimento importante e na categoria desfecho, o melhor item avaliado diz respeito ao tempo de seguimento

suficiente para o desfecho ocorrer, onde 100% dos estudos receberam estrela (Tabela 3).

Tabela 3: Qualidade das evidências baseadas no conjunto de estudos de coorte, de acordo com as categorias e os critérios preconizados pelo *Newcastle Ottawa Scale*, 2020.

Variável	N° de estudos com estrelas, bem qualificados nos itens
%Seleção	N
Representatividade da coorte exposta ao fator de risco	2
Seleção da coorte não exposta ao fator de risco	6
Verificação da exposição	3
Demonstração da ausência do desfecho no início do estudo	3
Comparabilidade	
Controla para um fator de confundimento importante	5
Desfecho	
Verificação do desfecho	9
Seguimento suficiente para o desfecho ocorrer	10
Seguimento adequado nos dois grupos	9

A tabela 4, apresenta a avaliação de cada estudo analítico (ensaios clínicos) para cada categoria da escala e seus subitens.

Tabela 4: Avaliação de qualidade dos ensaios clínicos conforme as categorias e os critérios da Cochrane Collaboration, 2020

Autor, ano	Randomização ^a	Ocultação de alocação ^b	Cegamento ^c	Resultado incompleto ^d	Relatórios seletivos ^e	Outros vieses ^f
1. Kayser et al, 1985	-	-	-	-	*	*
2. Lopes et al, 1988	-	-	-	*	*	*
3. Monath et al, 2005	*	*	*	-	*	*
4. Chowdhury et al, 2015	*	*	*	-	*	*
5. Clarke et al, 2016	*	-	*	*	*	*
6. Roukenset al, 2008	*	-	-	*	*	*
7. Pfister et al, 2005	*	-	-	*	*	*
8. Osei-Kwasi et al, 2001	*	*	*	*	*	*
9. Nasveld et al, 2010	*	*	*	*	*	*
10. Silva et al, 2011	*	-	-	*	*	*
11. Monath et al, 2002	*	*	*	-	*	*
12. Martins et al, 2013	*	*	*	*	*	*
13. López et al, 2016	*	*	*	*	*	*
14. LhuilZier et al, 1989	*	-	-	-	*	*
15. Lang et al, 1999	*	*	*	*	*	*
16. Jong et al, 1998	*	-	-	-	*	*
17. Haidara et al, 2018	*	-	-	*	*	*

*Baixo risco; - Alto Risco

a. Viés de seleção ocorrido durante a geração da sequência da randomização; **b.** Viés de seleção devido à ocultação inadequada da alocação; **c.** Viés de aferição devido ao conhecimento prévio das intervenções por parte dos pacientes, dos profissionais que acompanharam o estudo e dos avaliadores dos resultados; **d.** Viés de atrito, devido à quantidade, natureza ou a manipulação de dados que expressam resultados incompletos; **e.** Viés de informação devido ao relato de resultado seletiva; **f.** Outras possíveis fontes de vieses

Tabela 4: Avaliação de qualidade dos ensaios clínicos conforme as categorias e os critérios da Cochrane Collaboration, 2020

(Continuação)

Autor, ano	Randomização ^a	Ocultação de alocação ^b	Cegamento ^c	Resultado incompleto ^d	Relatórios seletivos ^e	Outros vieses ^f
18. Crawley et al, 2012	*	-	-	*	-	*
19. Campi-Azevedo et al, 2014	*	-	-	*	*	*
20. Camacho et al, 2004	*	*	*	*	*	*
21. Belmusto-Worn et al, 2005	*	*	*	*	*	*
22. Bary et al, 1991	*	-	*	*	*	*
23. Ambrosch et al, 1994	-	-	*	*	*	*
24. Alberer et al, 2015	*	-	-	*	*	*
25. Adu et al, 1996	*	-	-	-	*	*
26. Thai et al, 1986	-	-	-	-	*	*
27. Collaborative Group for Studies with Yellow Fever Vaccine, 2015	*	*	*	*	*	*
28. Slifka et al, 2014	*	*	*	*	*	*
29. Ruben et al, 1973	*	-	*	-	-	*
30. Roukens et al, 2018	*	-	*	*	*	*
31. Brown e Katz, 1966	-	-	-	-	*	*
32. Jia et al, 2018	-	-	-	-	*	*
33. Costa-Rocha et al, 2019	*	*	*	*	*	*

***Baixo risco; - Alto Risco**

a. Viés de seleção ocorrido durante a geração da sequência da randomização; **b.** Viés de seleção devido à ocultação inadequada da alocação; **c.** Viés de aferição devido ao conhecimento prévio das intervenções por parte dos pacientes, dos profissionais que acompanharam o estudo e dos avaliadores dos resultados; **d.** Viés de atrito, devido à quantidade, natureza ou a manipulação de dados que expressam resultados incompletos; **e.** Viés de informação devido ao relato de resultado seletiva; **f.** Outras possíveis fontes de vieses

A tabela 5 consolida as informações relacionadas à avaliação de qualidade apresentada na tabela 4. As categorias melhores avaliadas foram: outros vieses (33/33), com 100% dos artigos cumprindo este quesito que diz respeito a ter uma outra possível fonte de viés não relatada na opinião do avaliador, seguida das categorias relatórios seletivos (31/33), 93,9%, que tem como objetivo eliminar possível viés de informação devido ao relato de resultado seletivo e; randomização (27/33), com 81,8% dos artigos com cumprimento deste item. (Tabela 5). A categoria Ocultação da alocação foi atingida de forma satisfatória em 13 (39,4%) artigos, apresentando o menor percentual dentro das seis categorias avaliadas.

Tabela 5: Qualidade das evidências baseadas no conjunto de ensaios clínicos, de acordo com as categorias e os critérios preconizados pela Cochrane Collaboration(68), 2020.

Variável	N de estudos com estrelas, bem qualificados nos itens	
	n	%
Randomização	27	81,8
Ocultação de alocação	13	39,3
Cegamento	18	54,5
Resultado incompleto	22	66,6
Relatórios seletivos	31	93,9
Outros vieses	33	100,0

6. Discussão

A presente RS teve como objetivo sistematizar as evidências sobre falha vacinal com a VFA e seus fatores associados. Os artigos capturados pela busca na literatura arrestaram populações de estudo diversificadas, com ampla faixa etária e de ambos os sexos. Além disso, os fatores avaliados incluíram uma gama de características que teriam potencial de afetar a resposta imune à VFA. Os tipos de estudos analisados foram: descritivos que abordavam a magnitude da resposta humoral em grupos específicos, e analíticos – ensaios clínicos, coortes e transversal – que abordavam fatores associados à falha vacinal. Segundo os estudos revisados nessa RS, a VFA foi capaz de produzir imunidade protetora em diferentes situações, a saber: diferentes grupos etários - a exceção de crianças entre nove e 23 meses de idade -, diferentes tipos de produtores, com administração simultânea com uma gama de outras vacinas - exceto hepatite B e tríplice viral -, em doses fracionadas, na presença de eventos adversos pós-vacinação, em uso de terapias profiláticas para malária e uso de terapia imunossupressora, leucemia mieloide crônica, transplantado de células tronco hematopoiéticas e alérgicos ao ovo. Por outro lado, a VFA falhou em produzir resposta protetora nas seguintes situações, a saber: gestantes, crianças entre nove e 23 meses de idade, crianças com Kwashiorkor e tempo de vacinação. Para indivíduos HIV+, os estudos descritivos apontaram títulos de anticorpos protetores e os analíticos, por outro lado, descreveram resposta imunológica deficitária e falha em atingir anticorpos protetores nesse grupo populacional.

A VFA nunca teve sua eficácia demonstrada em ensaios clínicos randomizados(8). Ainda assim, são muitas as evidências indiretas de seu efeito protetor. Após o uso inicial da VFA no Brasil foi observado rápido desaparecimento de casos em campanhas durante epidemias (8). Além disso, pouco se tem documentado sobre a existência confirmada de falhas clínicas. Essa RS permitiu observar em detalhe a resposta produzida pela VFA em grupos específicos e refletir sobre as suas indicações e a pertinência das recomendações de vacinação vigentes no Brasil.

No geral, essa RS aponta que as vacinas de diferentes produtores, de ambas as cepas, 17D, e 17DD, com diferenças pequenas nas sequências de nucleotídeos, são altamente imunogênicas. Essas são vacinas recomendadas pela OMS e essa RS corrobora com o seu efeito protetor (11). No Brasil utiliza-se a VFA 17DD(38). Os resultados com essa vacina brasileira, em particular, indicam não inferioridade com as vacinas de outros produtores. O Brasil é o maior produtor desta vacina no mundo e o único produtor nacional, por meio de Bio-Manguinhos, laboratório oficial federal integrante da Fiocruz(147). Nas últimas duas décadas, Bio-Manguinhos é o único fornecedor da VFA ao Programa Nacional de Imunizações e a média de doses entregues entre os anos de 2003 e 2017 foi de 21 milhões(147). Ainda assim, em situações de surtos em grandes centros urbanos, bem como a recente ampliação da vacinação contra a FA para todo o País, pode levar ao comprometimento da capacidade nacional produtiva da vacina(147).

Essa RS aponta que, a VFA usada em doses fracionadas demonstra alta imunogenicidade e não apresenta inferioridade quando comparada à dose padrão. No entanto, os estudos ainda são limitados para esclarecerem a resposta imunológica a longo prazo com este tipo de dose. O Brasil e a República Democrática do Congo fizeram uso dessa estratégia diante de surtos que envolveram a recomendação de vacinação para grandes contingentes populacionais(147,148). No Brasil, em particular, a chegada da doença em grandes centros urbanos demandou uma produção de VFA para além da sua capacidade operacional(149). Foram, então, necessárias estratégias como o uso de doses fracionadas para a proteção adequada da população. No entanto, ainda se carece de evidências que confirmem a equivalência dessa estratégia com a estratégia padrão em longos períodos de seguimento.

Diversos estudos dessa RS demonstraram que a maioria das vacinas que foram administradas de forma concomitante à VFA não interferiram na resposta imunológica para FA. No que diz respeito a concomitância da VFA com outras vacinas contendo o componente sarampo (dupla viral e tríplice viral), os estudos desta revisão demonstraram controvérsias em seus resultados. Um dos estudos recomendou o intervalo de 30 dias entre a VFA e tríplice viral(106). Esse

resultado corrobora com a política nacional de vacinação do Brasil que indica na primovacinação, a não administração simultânea das vacinas FA e tríplice viral e recomenda o intervalo mínimo de 30 dias entre sua administração(43).

Os indicadores de soroconversão, nesta RS, diminuíram com o tempo desde a primeira vacinação e o aumento nos títulos de anticorpos foram verificados após a revacinação. Desde 2013, a OMS concluiu que uma dose da vacina confere proteção ao longo de toda a vida(42). O Brasil, em seu programa de imunizações adota dose de reforço apenas para aquelas pessoas que foram vacinadas antes dos cinco anos de vida e mais recentemente, para as crianças, na imunização de rotina, aos quatro anos de idade(37). Diante dos resultados apresentados neste estudo, a avaliação de pelo menos uma dose de reforço para indivíduos que se deslocam para áreas com risco de transmissão de FA pode ser aventada.

De maneira semelhante, os achados desta RS demonstraram falhas na soroconversão em crianças entre nove e 23 meses de idade, e, novamente, uma dose de reforço foi recomendada. Como mencionado anteriormente, o Brasil, em consonância com essas evidências em 2020, passou a adotar uma dose de reforço para todas as crianças que completarem quatro anos de idade.

Em alguns grupos populacionais específicos, tais como indivíduos HIV+, verificou-se que a resposta à VFA, no que diz respeito aos TAN, foi mais baixa frequentemente não protetora, e com declínio mais rápido durante o acompanhamento. Essa vacina tem indicação de aplicação com precaução neste público, desde que assintomáticos e com imunossupressão moderada. Portanto, em situações em que a VFA for indicada, esta pode trazer algum efeito protetor.

Os achados desta revisão demonstraram que em populações que fazem uso de terapia imunossupressora em doses baixas parece não haver interferência na resposta de anticorpos para a VFA. Esses resultados, devem ser avaliados com cautela, por se tratar de estudos descritivos, em sua maioria relatos de casos. Reitera-se que a VFA está contraindicada para pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras(58). Quando se faz necessária a vacinação, a avaliação do risco versus benefício justifica a aplicação de vacinas

nestes indivíduos. A avaliação cuidadosa por um profissional e o esclarecimento sobre a possibilidade da ocorrência de um evento adverso pós-vacinação deverá ser realizada(150)

A vacinação contra a FA em concomitância com medicamentos antimaláricos profiláticos, não interferiu, nos estudos captados, na resposta de anticorpos para a VFA. Devido a coincidência geográfica de áreas com recomendação vacinal e uso de tratamento profilático, especialmente em países africanos, a VFA deve ser indicada. No Brasil, embora haja locais endêmicos tanto para FA quanto para malária, a profilaxia para malária não é indicada(151).

Indivíduos com outras condições, tais como doenças autoimunes - lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, entre outras, transplantados de células-tronco hematopoiéticas, leucemia mieloide crônica, também apresentaram títulos de anticorpos protetores após vacinação contra FA. Nestas populações a vacinação deve ser avaliada caso a caso e sua indicação em áreas de risco pode ser uma opção. Deve-se atentar ao fato de interpretar e generalizar com cautela os resultados dos estudos captados por esta revisão, pois nesse contexto os estudos encontrados foram em sua maioria relatos e série de casos, sem um grupo de comparação para tais afirmações.

Os estudos desta RS sobre a resposta protetora em gestantes são controversos, mas indicam certo efeito protetor. A VFA, por se tratar de uma vacina de vírus vivo atenuado, é contraindicada para gestantes(58,150). No entanto, os riscos e benefícios da administração dessa vacina em gestantes devem ser analisados caso a caso na vigência de surtos(58). Ainda, diante dos resultados apontados nesse grupo, sugere-se, quando da vacinação na gravidez, uma dose de reforço da VFA nessas mulheres na ausência de gestação ou amamentação.

Na avaliação da qualidade das evidências, os estudos de coorte, em sua maioria, nos itens relacionados ao desfecho, tiveram boa qualidade. Esses itens para a pergunta de pesquisa desta revisão é uma informação indispensável para clareza da resposta imune à VFA. A avaliação do critério sobre a ausência do desfecho no início do estudo, bem como a verificação da exposição recebeu uma

baixa avaliação. Essas, quando citadas, são informações relevantes, para esclarecer ao leitor sobre todos os passos metodológicos dos estudos.

Para os ensaios clínicos, a ocultação da alocação e o cegamento foram os itens que receberam as menores avaliações nos critérios de qualidade. Esses itens são importantes para evitar a introdução de vieses de seleção e aferição, respectivamente. O desconhecimento por parte do paciente em relação a intervenção que está sendo submetido, bem como dos profissionais e avaliadores que acompanham o estudo, trazem confiabilidade aos resultados apresentados nesses estudos. Embora sejam condutas desejáveis em ensaios clínicos, vale lembrar que nesses estudos os desfechos avaliados são bastante objetivos e pouco influenciáveis pela percepção do sujeito ou do observador.

Esse estudo apresentou algumas limitações que merecem atenção. O objetivo da RS - sistematizar as evidências sobre falha vacinal com a VFA – e a metodologia utilizada buscou revisar a falha humoral primária, secundária, e a falha clínica à VFA. Falha vacinal primária trata da incapacidade do vacinado em produzir anticorpos em títulos suficientes para proporcionar proteção quando vacinado com as doses recomendadas (48). Falha vacinal secundária ocorre quando há perda da proteção com o passar dos anos. Finalmente, a falha clínica ocorre quando uma doença imunoprevenível acontece em uma pessoa com vacinação comprovada, conforme recomendações estabelecidas(58). No entanto, nessa RS não foi identificado nenhum estudo que abordasse a falha clínica à VFA, o que limita qualquer conclusão para além da resposta humoral dos sujeitos avaliados nos estudos. Ainda assim, relatos de falhas clínicas da VFA documentados em material não elegível para essa RS existem. Segundo o Position Paper da OMS(11) existem relatos identificados e documentados de 12 casos suspeitos de FA após a VFA no mundo, com resultados questionáveis, mas não publicados em artigos primários. Dados do Brasil entre os anos de 2016 e 2019 também apontam casos confirmados da doença na presença de registro anterior de VFA. Esse tema merece investigação mais adequada em estudos futuros.

Ainda, como limitações, a melhor qualidade das evidências foi demonstrada em estudos mais recentes. As exigências metodológicas, bem

como a disponibilidade de escalas para avaliação da qualidade, as quais podem subsidiar na elaboração de manuscritos, são relativamente recentes. Atualmente, essas ferramentas tornaram-se de uso indispensável, a fim de dar qualidade aos manuscritos.

7. Conclusão

Esta RS permite concluir que as evidências até o momento indicam que a VFA apresenta alta capacidade imunogênica. Poucos elementos comprometem essa resposta, dentre eles: tempo de vacinação, idade (crianças entre nove e 23 meses de idade), HIV+, gestantes e Kwashiorkor. A presente RS contribui para deixar esses elementos mais evidentes a fim de nortear recomendações de vacinação que contribuam para proteção da população de forma efetiva.

Recomenda-se estudos futuros com a dose fracionada da VFA para entender sua resposta imunogênica a longo prazo, o que não foi ainda completamente elucidado. A ocorrência da doença em grandes centros urbanos e a necessidade de produção da VFA além da capacidade operacional dos países produtores, pode demandar o uso de doses fracionadas. Estudos futuros podem colaborar na tomada de decisão para utilização dessa estratégia.

Diante dos resultados encontrados nessa RS, a ocorrência de 61 casos confirmados de FA entre 2016 e 2019 com registro de vacinação confirmada no Brasil é bastante instigante. Torna-se fundamental uma pesquisa de campo a fim de confirmar ou descartar esses casos e estudar com mais profundidade cada situação e os fatores que talvez tenham contribuído para esses achados.

As evidências que apontam a necessidade de uma dose de reforço para crianças vacinadas entre nove e 23 meses de idade merecem também atenção particular dos programas nacionais de vacinação dos países. Recomenda-se discussão criteriosa e baseada em evidências sobre o tema. É necessário avaliar os riscos, benefícios e custos de se incorporar esta dose de reforço nessas situações nos programas de imunização em países onde isso ainda não ocorre.

Ainda, as evidências apresentadas nesta RS no que diz respeito à redução dos títulos de anticorpos com o tempo após a vacinação merece também atenção. Novamente, doses de reforço podem aumentar significativamente os níveis de PRNT e as taxas de soropositividade para prevenir tal desfecho (131,139-141). Atualmente a OMS não recomenda dose de reforço da vacinação de FA em nenhuma situação. Os resultados dessa RS apontam para a necessidade de revisar essas recomendações, principalmente naqueles locais com elevado risco de transmissão de FA.

Acredita-se que os achados dessa RS sobre os fatores relacionados à falha a VFA poderão subsidiar a tomada de decisões em saúde, assim como nortear futuras pesquisas, especialmente no Brasil, a fim de manter a credibilidade de tão importante vacina, na prevenção de uma doença grave como a FA.

8. Referências Bibliográficas

1. Vasconcelos PFDC. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2002;5(3):244–58. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2002000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
2. Organização Mundial da Saúde [homepage na internet]. Yellow Fever [acesso em 17 ago 2020]. Disponível em: [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>]
3. Benchimol J. Febre amarela: a doença ea vacina, uma história inacabada; Yellow fever: the disease and the vaccine, an unfinished history. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2001;36(2):275–93. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=290004&indexSearch=ID>
4. Leta S, Beyene TJ, Clercq EM De, Amenu K, Crawford W, Kraemer MUG. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Int J Infect Dis*. 2017;67:25–35.
5. Hamrick PN, Aldighieri S, Machado G, Leonel DG, Vilca LM, Uriona S, et al. Geographic patterns and environmental factors associated with human yellow fever presence in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):1–27.
6. Kraemer MUG, Faria NR, Reiner RC, Golding N, Nikolay B, Stasse S, et al. Spread of yellow fever virus outbreak in Angola and the Democratic Republic of the Congo 2015–16: a modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(3):330–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30513-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30513-8)
7. Lima JTF. Risco de urbanização da febre amarela no Brasil. 1984;1984(Tabela 1).
8. Cavalcante KRLJ, Tauil PL, Cavalcante KRLJ, Tauil PL. Risco de

- reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2017;26(3):617–20. Available from: http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000300617&scielo=S2237-96222017000300617
9. Ministério da Saúde. Coqueluche. Guia Vigilância em Saúde [Internet]. 2017;2 ed(2):72. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>
 10. Monath TP. Yellow fever vaccine. *Meyler's Side Eff Drugs* [Internet]. 2016;537–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444537171016504>
 11. States M, Strategic WHO, Group A, Grade T, Sage T. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2017;(34):477–500.
 12. Gotuzzo E, Yactayo S, Cordova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Sep;89(3):434–44.
 13. Jacy Andrade, Isabella Ballalai, Regina Succi, Renato Kfourri RR. Guia de Imunização SBlm/SBI – HIV/Aids 2016-2017. 2016;
 14. Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, Cavassini M, Mossdorf E, Schmid P, et al. Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccination for 102 HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;48(5):659–66. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/597006>
 15. Monath TP. Yellow fever: An update. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(1):11–20.
 16. Vasconcelos PF da C. [Yellow Fever]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(2):275–93.
 17. Gomes Almério De Castro, Maria Amélia Nascimento Torres, Marcia Bicudo de Paula, Aristides Fernandes, Ana Maria Marassá, Cleide Aschebrenner Consales DFF. Ecologia de *Haemagogus* e *Sabethes* (Diptera : Culicidae) em áreas epizoóticas do vírus da febre amarela , Rio Grande do Sul , Brasil *. *Epidemiol Serv Saúde*. 2010;19(2):101–13.

18. World Health Organization. Fact Sheet Yellow Fever. 2014;1–6. Available from:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204192/Fact_Sheet_WHD_2014_EN_1635.pdf
19. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol* [Internet]. 2015;64:160–73. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.030>
20. Organização Mundial da Saúde [homepage na internet]. Folha informativa - Febre amarela [acesso em 17 ago 2020]. Disponível em:
https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5578:folha-informativa-febre-amarela&Itemid=875
21. <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao#:~:text=A%20febre%20amarela%20apresenta%20dois,a%20mesma%20nos%20dois%20ciclos. :20>.
22. Ministério da Saúde. <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>.
23. Mutebi J-P, Barrett ADT. The epidemiology of yellow fever in Africa. *Microbes Infect*. 2002 Nov;4(14):1459–68.
24. Fernandes GC. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca Fundação Oswaldo Cruz. 2010;
25. Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: Estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108(8):482–7.
26. Vasconcelos PF da C. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras Epidemiol*. 2002;5(3):244–58.
27. Leta S, Beyene TJ, De Clercq EM, Amenu K, Kraemer MUG, Revie CW. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2018;67:25–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.11.026>
28. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Emergência epidemiológica de febre amarela no Brasil, no período de dezembro de 2016 a julho de

2017. Volume 48, nº 28 - 2017.
29. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes. Bol Epidemiológico Arboviroses [Internet]. 2020;51(24):1–13. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/20/Boletim-epidemiologico-SVS-02-1-.pdf>
 30. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da febre amarela. 2004;
 31. Ministério da Saúde, Pan American Health Organization, Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Vol. 1. 2009.
 32. Pecego A, Romano M, Ramos DG, Pelissari M, Ribeiro D, Leal SG, et al. Febre amarela no Brasil : recomendações para a vigilância , prevenção e controle. 2011;20(1):101–6.
 33. Silva Junior JB da. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública brasileira. Epidemiol e Serviços Saúde. 2013;22(1):7–8.
 34. Greffe N, Lemos MC, Borges E, Castro M, Santos A, Moura L. Sistema de informação do Programa Nacional de Imunizações no município do Rio de Janeiro: projeto piloto para implantação. Rev Saúde em Foco. 2017;2(2):14–9.
 35. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade. 2016. Brasil.
 36. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela. 2004. Brasil.
 37. Fantinato, Francieli Fontana Sutile Tardetti, Pacheco, Flavia Caselli, Pereira, Cristiane de Barros, Deotti, Sandra Maria, Porto, Victor Gomes Bertolo, Lucena AR. Orientações técnico-operacionais para implantação da vacina febre amarela (atenuada), nas áreas sem recomendação de vacinação e atualização das indicações da vacina no Calendário Nacional de Vacinação. 2020;
 38. Antonio L, Camacho B, Freire S, Fernandes L, Gomes S, Aguiar D, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines :

- a randomized trial Imunogenicidade das vacinas contra febre amarela WHO-17D e 17DD : ensaio randomizado. Rev Saude Publica. 2004;38(5):671–8.
39. Paulo S. Avaliação da imunogenicidade e reatogenicidade da vacina contra febre amarela em pessoas que vivem com HIV Tese apresentada à Faculdade de Medicina da. 2015;
 40. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI) : 40 anos [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. 2013. 1–228 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf
 41. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação. 2014. Brasil.
 42. Leng M. April 2013. JurPC [Internet]. 2013;7(April):14–14. Available from: <http://www.jurpc.de/jurpc/show?id=20130067>
 43. Ministério da Saúde. Orientações técnico-operacionais para implantação da vacina febre amarela (atenuada), nas áreas com recomendação de vacinação e atualização das indicações da vacina no Calendário Nacional de Vacinação. 2020. Brasil.
 44. Ministério da Saúde. Nota Informativa Nº 94, 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Orientações e indicações de dose única da vacina febre amarela. 2017. Brasil.
 45. Campi-Azevedo AC, Reis LR, Peruhype-Magalhães V, Coelho-Dos-Reis JG, Antonelli LR, Fonseca CT, et al. Short-lived immunity after 17DD yellow fever single dose indicates that booster vaccination may be required to guarantee protective immunity in children. Front Immunol. 2019;10(SEP):1–13.
 46. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações.2017;3–4. Brasil
 47. Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? PLoS

- One. 2018;13(11):1–14.
48. Lau JTF, Ng CSM, Wu AMS, Ma YL, Lau MMC. Low coverage of influenza vaccination among Chinese children aged 12-23 months: Prevalence and associated factors. *PLoS One*. 2018;13(10):1–14.
 49. Lo Vecchio A, Cambriglia MD, Fedele MC, Basile FW, Chiatto F, Miraglia del Giudice M, et al. Determinants of low measles vaccination coverage in children living in an endemic area. *Eur J Pediatr*. 2018;
 50. Ozcirpici B, Sahinoz S, Ozgur S, Bozkurt AI, Sahinoz T, Ceylan A, et al. Vaccination coverage in the South-East Anatolian Project (SEAP) region and factors influencing low coverage. *Public Health*. 2006;120(2):145–54.
 51. Serious N. Need for a yellow fever vaccine booster dose in immunocompetent individuals. 2012;3(2005):2005–7.
 52. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31(48):5634–42.
 53. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Tech Rep [Internet]. 2004;(924):35–102. Available from:
http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/clinical_evaluation/en/
 54. EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMEA/CHMP/VWP/164653/2005). 2006;(October 2006):1–21. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf0AGuideline on clinical evaluation of vaccines/EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1%0Ahttps://www.ema.europa.eu/en/news/updated-rules-clinica
 55. Wiedermann U, Garner-Spitzer E, Wagner A. Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(1):239–43.
 56. Smith DR. Herd Immunity. *Vet Clin North Am - Food Anim Pract* [Internet]. 2019;35(3):593–604. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.07.001>

57. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação [Internet]. Ministério da Saúde. 2014. 250 p. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017001002001&lng=pt&tlng=pt
58. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. www.saude.gov.br/bvs [Internet]. 2014. 1–254 p. Available from: <http://editora.saude.gov.br>
59. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
60. Waltz M. Autism: A social and medical history. *Autism A Soc Med Hist*. 2013;1–188.
61. Pereira MG, Galvão TF. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2014;23(2):369–71.
62. Pacheco RL, Latorraca C de OC, Martimbianco ALC, Pachito DV, Riera R. Prospero: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo descritivo. *Diagnóstico Trat* [Internet]. 2018;23(3):101–4. Available from: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/01/969297/rdt_v23n3_101-104.pdf
63. Campi-Azevedo AC, Estevam PA, Reis JGC, Magalhães VP, Rezende GV, Quaresma PF, et al. Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14(1). Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600011115>
64. Hickling J, Jones R, Tandem W. Yellow fever vaccination: The potential of dose-sparing to increase vaccine supply and. *Path* [Internet]. 2013; Available from: <http://www.path.org/publications/detail.php?i=2285>
65. Martins RM, Maia MDLS, Farias RHG, Camacho LAB, Freire MS, Galler

- R, et al. 17DD yellow fever vaccine: A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9(4):879–88.
66. Sage-WHO. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response WHO Secretariat information paper. 2016;(July):39.
 67. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007;15(3):508–11.
 68. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_7_a_possible_approach_for_summary_assessments_of_the.htm. :8.
 69. The Ottawa Hospital Research Institute [Homepage na internet]. [acesso em 17 ago 2020]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 70. Slifka MK, Hammarlund E, Lewis MW, Poore EA, Hanifin JM, Marr KA, et al. Antiviral immune response after live yellow fever vaccination of a kidney transplant recipient treated with IVIG. *Transplantation.* 2013;95(9):13–6.
 71. Bock HL, Kruppenbacher JP, Bienzle U, De Clercq NA, Hofmann F, Clemens RL. Does the concurrent administration of an inactivated hepatitis A vaccine influence the immune response to other travelers vaccines? *J Travel Med.* 2000;7(2):74–8.
 72. Coursaget P, Fritzell B, Blondeau C, Saliou P, Diop-Mar I. Simultaneous injection of plasma-derived or recombinant hepatitis B vaccines with yellow fever and killed polio vaccines. *Vaccine.* 1995 Jan;13(1):109–11.
 73. Moss-Blundell AJ, Bernstein S, Shepherd WM, Langford DT, Ferris R, Kelly A. A clinical study of stabilized 17D strain live attenuated yellow fever vaccine. *J Biol Stand.* 1981;9(4):445–52.
 74. Tauraso NM, Myers MG, Nau E V, O'Brien TC, Spindel SS, Trimmer RW. Effect of interval between inoculation of live smallpox and yellow-fever vaccines on antigenicity in man. *J Infect Dis.* 1972 Oct;126(4):362–71.

75. Stier DM, Weber IB, Staples E. Lack of interference by zoster vaccine with the immune response to yellow fever vaccine. *J Travel Med* [Internet]. 2012;19(2):122–3. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51888405>
76. Santos AP, Bertho AL, Dias DC, Santos JR, Marcovistz R. Lymphocyte subset analyses in healthy adults vaccinated with yellow fever 17DD virus. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005 May;100(3):331–7.
77. Anderson CR, Gast-Galvis A. Immunity to yellow fever five years after vaccination. *Am J Hyg*. 1947 May;45(3):302–4.
78. Gómez SY, Ocazonez RE. Anticuerpos neutralizantes contra el virus de la fiebre amarilla 17 D en Colombianos vacunados y no vacunados con inmunidad a dengue. *Rev Salud Publica*. 2008;10(5):796–807.
79. Kareko BW, Booty BL, Nix CD, Lyski ZL, Slifka MK, Slifka MK, et al. Persistence of Neutralizing Antibody Responses among Yellow Fever Virus 17D Vaccinees Living in a Nonendemic Setting. *J Infect Dis*. 2020;221(12):2018–25.
80. Barbosa M, Silva MDPC, Magalhães MCF, Vega GGLH, Carvalho EM, Braga-Neto UM, et al. Description of a prospective 17DD yellow fever vaccine cohort in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(4):739–47.
81. Wieten RW, Jonker EFF, Van Leeuwen EMM, Remmerswaal EBM, Ten Berge IJM, De Visser AW, et al. A single 17D yellow fever vaccination provides lifelong immunity; characterization of yellow-fever-specific neutralizing antibody and T-cell responses after vaccination. *PLoS One*. 2016;11(3):1–18.
82. Pistone T, Verdiere C-H, Receveur M-C, Ezzedine K, Lafon M-E, Malvy D. Immunogenicity and tolerability of yellow fever vaccination in 23 French HIV-infected patients. *Curr HIV Res*. 2010 Sep;8(6):461–6.
83. Sidibe M, Yactayo S, Kalle A, Sall AA, Sow S, Ndoutabe M, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine among 115 HIV-infected patients after a preventive immunisation campaign in Mali. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2012;106(7):437–44. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.04.002>

84. Receveur MC, Thiébaud R, Vedy S, Malvy D, Mercié P, Bras M Le. Yellow Fever Vaccination of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Report of 2 Cases. *Clin Infect Dis*. 2000;31(3):e7–8.
85. Kassi M, Kasi PM. *Research Letters. Trop Doct*. 2005;35(1):50–8.
86. Ekenberg C, Friis-Møller N, Ulstrup T, Aalykke C. Inadvertent yellow fever vaccination of a patient with Crohn's disease treated with infliximab and methotrexate. *BMJ Case Rep*. 2016;2016(March 2015):13–6.
87. Nash ER, Brand M, Chalkias S. Yellow Fever Vaccination of a Primary Vaccinee during Adalimumab Therapy. *J Travel Med*. 2015;22(4):279–81.
88. Wieten RW, Jonker EFF, Pieren DKJ, Hodiamont CJ, van Thiel PPAM, van Gorp ECM, et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccinees receiving immunosuppressive medication. *Vaccine*. 2016 Mar;34(10):1247–51.
89. Yax JA, Farnon EC, Cary Engleberg N. Successful immunization of an allogeneic bone marrow transplant recipient with live, attenuated yellow Fever vaccine. *J Travel Med*. 2009;16(5):365–7.
90. Oliveira ACV, Mota LMH, Santos-Neto LL, Simões M, Martins-Filho OA, Tauil PL. Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):582–3.
91. Sicre De Fontbrune F, Arnaud C, Cheminant M, Boulay A, Konopacki J, Lapusan S, et al. Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients after Withdrawal of Immunosuppressive Therapy. *J Infect Dis*. 2018;217(3):494–7.
92. Suzano CES, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*. 2006 Feb;24(9):1421–6.
93. Roukens AH, Vossen AC, van Dissel JT, Visser LG. Reduced intradermal test dose of yellow fever vaccine induces protective immunity in individuals with egg allergy. *Vaccine*. 2009 Apr;27(18):2408–9.

94. Casey RM, Harris JB, Ahuka-Mundeke S, Dixon MG, Kizito GM, Nsele PM, et al. Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak — Final report. *N Engl J Med*. 2019;381(5):444–54.
95. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine*. 2014 Sep;32(39):4977–84.
96. Hepburn MJ, Kortepeter MG, Pittman PR, Boudreau EF, Mangiafico JA, Buck PA, et al. Neutralizing antibody response to booster vaccination with the 17d yellow fever vaccine. *Vaccine*. 2006 Apr;24(15):2843–9.
97. Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhães V, Coelho-Dos-reis JG, Antonelli LR, Pereira CC, Speziali E, et al. 17Dd Yellow Fever Revaccination and Heightened Long-Term Immunity in Populations of Disease-Endemic Areas, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(8):1511–21.
98. Lindeborg M, Barboutis C, Ehrenborg C, Fransson T, Jaenson TGT, Lindgren P-E, et al. Lindeborg-2012-Migratory birds, ticks, and cri. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2012;18(12):2095–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691>.
99. Allen KW, Tam JSNV, Howells J. Administration of time-expired yellow fever vaccine: public health response and results of a serological investigation. *Commun Dis Public Health*. 1999;2(4)-3.
100. Bae H-G, Domingo C, Tenorio A, de Ory F, Munoz J, Weber P, et al. Immune response during adverse events after 17D-derived yellow fever vaccination in Europe. *J Infect Dis*. 2008 Jun;197(11):1577–84.
101. Osei-Kwasi M, Dunyo SK, Koram KA, Afari EA, Odoom JK, Nkrumah FK, et al. Antibody response to 17D yellow fever vaccine in Ghanaian infants. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2001;79(11):1056–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L33078675>
102. Lhuillier M, Mazzariol MJ, Zadi S, Le Cam N, Bentejac MC, Adamowicz L, et al. Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six to nine months. *J Biol Stand*. 1989;17(1):9–15.
103. Chowdhury PR, Meier C, Laraway H, Tang Y, Hodgson A, Sow SO, et al. Immunogenicity of yellow fever vaccine coadministered with MenAfriVac

- in healthy infants in Ghana and Mali. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov;61(Suppl 5):S586-93.
104. Ambrosch F, Fritzell B, Gregor J, Jonas S, Kollaritsch H, Teulieres L, et al. Combined vaccination against yellow fever and typhoid fever: A comparative trial. *Vaccine* [Internet]. 1994 May;12(7):625–8. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L24153529>
 105. Lopez P, Lanata CF, Zambrano B, Cortes M, Andrade T, Amemiya I, et al. 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):1140–7.
 106. Nascimento Silva JR, Camacho LAB, Siqueira MM, Freire M de S, Castro YP, Maia M de LS, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011;29(37):6327–34.
 107. Adu FD, Omotade OO, Oyedele OI, Ikusika O, Odemuyiwa SO, Onoja AL. Field trial combined yellow fever and measles vaccines among children in Nigeria. *East African Medical Journal*. 1996;73(9).
 108. Clarke E, Saidu Y, Adetifa JU, Adigweme I, Hydera MB, Bashorun AO, et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine when given with measles–rubella combined vaccine and yellow fever vaccine and when given via different administration routes: a phase 4, randomised, non-inferiority trial in The Gambia. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2016;4(8):e534–47. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30075-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30075-4)
 109. Ruben FL, Smith EA, Foster SO, Casey HL, Pifer JM, Wallace RB, et al. Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever, and diphtheria-pertussis-tetanus antigens to Nigerian children. *Bull World Health Organ*. 1973;48(2):175–81.
 110. Haidara FC, Tapia MD, Sow SO, Doumbia M, Coulibaly F, Diallo F, et al.

Evaluation of a booster dose of pentavalent rotavirus vaccine coadministered with measles, yellow fever, and meningitis a Vaccines in 9-Month-old malian infants. *J Infect Dis* [Internet]. 2018 Jul;218(4):606–13. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623317374>

111. Kayser M, Klein H, Paasch I, Pilaski J, Blenk H, Heeg K, et al. Human antibody response to immunization with 17D yellow fever and inactivated TBE vaccine. *J Med Virol* [Internet]. 1985 Sep;17(1):35–45. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L15018991>
112. Nasveld PE, Marjason J, Bennett S, Aaskov J, Elliott S, McCarthy K et al. Concomitant or sequential administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine and yellow fever 17D vaccine: Randomized double-blind phase II evaluation of safety and immunogenicity. *Hum Vaccin* [Internet]. 2010 Nov;6(11):906–14. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L360026133>
113. Jong EC, Kaplan KM, Eves KA, Taddeo CA, Lakkis HD, Kuter BJ, et al. An open randomized study of inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with typhoid fever and yellow fever vaccines. *J Travel Med* [Internet]. 2002;9(2):66–70. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34453886>
114. Alberer M, Burchard G, Jelinek T, Reisinger E, Beran J, Hlavata LC et al. Safety and immunogenicity of typhoid fever and yellow fever vaccines when administered concomitantly with quadrivalent meningococcal acwy glycoconjugate vaccine in healthy adults. *J Travel Med* [Internet]. 2015;22(1):48–56. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export>

ort&id=L605202714

115. Michel R, Berger F, Ravelonarivo J, Dussart P, Dia M, Nacher M, et al. Observational study on immune response to yellow fever and measles vaccines in 9 to 15-month old children. Is it necessary to wait 4 weeks between two live attenuated vaccines? *Vaccine* [Internet]. 2015;33(20):2301–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.069>
116. Goujon C, Gougeon ML, Tondeur L, Poirier B, Seffer V, Despres P, et al. Chronovac Voyageur: A study of the immune response to yellow fever vaccine among infants previously immunized against measles. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(45):6166–71. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618470967>
117. Yvonnet B, Coursaget P, Deubel V, Diop-Mar I, Digoutte JP, Chiron JP. Simultaneous administration of hepatitis B and yellow fever vaccines. *Dev Biol Stand.* 1986;65:205–7.
118. Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, et al. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum Vaccin.* 2005;1(5):207–14.
119. Roukens AH, Soonawala D, Joosten SA, de Visser AW, Jiang X, Dirksen K, et al. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: A prospective controlled cohort study. *PLoS One.* 2011;6(12):1–6.
120. Miyaji KT, Avelino-silva VI, Simões M, Freire S, Medeiros CR De, Braga PE, et al. Antibodies in Previously Vaccinated Adults. 2017;(January 2016):1–7.
121. Tsai TF, Bolin RA, Lazuick JS, Miller KD, Tsai TF, Bolin RA, et al. Chloroquine does not adversely affect the antibody response to yellow fever vaccine. *J Infect Dis.* 1986;154(4):726–7.
122. Barry M, Patterson JE, Tirrell S, Cullen MR, Shope RE. The effect of chloroquine prophylaxis on yellow fever vaccine antibody response: comparison of plaque reduction neutralization test and enzyme-linked

- immunosorbent assay. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1991;44(1):79-82.
123. Crawley J, Sismanidis C, Goodman T, Milligan P. Effect of intermittent preventive treatment for malaria during infancy on serological responses to measles and other vaccines used in the Expanded Programme on Immunization: Results from five randomised controlled trials. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9846):1001–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60775-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60775-2)
124. Campi-Azevedo AC, de Almeida Estevam P, Coelho-Dos-Reis JG, Peruhype-Magalhaes V, Villela-Rezende G, Quaresma PFPF, et al. Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul;14(1):1–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53242583>
125. Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, van Dissel JT, Visser LG. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS One*. 2008 Apr;3(4):e1993.
126. Costa-Rocha IA, Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhaes V, Coelho-Dos-Reis JG, Fradico JRB, Souza-Lopes T, et al. Duration of humoral and cellular immunity 8 years after administration of reduced doses of the 17DD-yellow fever vaccine. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10(JUN). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01960752/full>
127. Roukens AHE, Van Halem K, De Visser AW, Visser LG. Long-term protection after fractional-dose yellow fever vaccination follow-up study of a randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(11):761–5.
128. Lopes OS, Guimarães ASSD, Carvalho R. Studies on yellow fever vaccine III-dose response in volunteers. *J Biol Stand*. 1988;16(2):77–82.

129. Martins RM, Maia MLS, Farias RHG, Camacho LAB, Freire MS, Galler R, et al. 17DD yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Apr;9(4):879–88.
130. Guerra HL, Sardinha TM, Rosa APAT, Costa MFL e. Efetividade da vacina antiamarilica 17D: uma avaliação epidemiológica em serviços de saúde. *Rev Panam Salud Pública.* 1997;2(2):115–20.
131. Jia Q, Jia C, Liu Y, Yang Y, Qi J, Tong L, et al. Clinical evidence for the immunogenicity and immune persistence of vaccination with yellow fever virus strain 17D in Chinese peacekeepers deployed to Africa. *Antiviral Res [Internet].* 2019;162(October 2018):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.12.001>
132. Slifka MK, Leung DYM, Hammarlund E, Raue H-P, Simpson EL, Tofte S, et al. Transcutaneous yellow fever vaccination of subjects with or without atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):439–47.
133. Belmusto-Worn VE, Sanchez JL, McCarthy K, Nichols R, Bautista CT, Magill AJ, et al. 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. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Feb;72(2):189–97.
134. Camacho LAB, Freire M da S, Leal M da LF, Aguiar SG de, Nascimento JP do, Iguchi T, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: A randomized trial. *Rev Saude Publica [Internet].* 2004 Oct;38(5):671–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40073926>
135. 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.* 2015 Sep;110(6):771–80.
136. Pfister M, Kürsteiner O, Hilfiker H, Favre D, Durrer P, Ennaji A, et al. Immunogenicity and safety of BERNA-YF compared with two other 17D yellow fever vaccines in a phase 3 clinical trial. *Am J Trop Med Hyg.*

2005;72(3):339–46.

137. Monath TP, Nichols R, Archambault WT, Moore L, Marchesani R, Tian J, et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(5):533–41.
138. Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barrett P, Kirkpatrick C, Blondeau C, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1999 Jun;60(6):1045–50. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29296235>
139. Wieten RW, Goorhuis A, Jonker EFF, de Bree GJ, de Visser AW, van Genderen PJJ, et al. 17D yellow fever vaccine elicits comparable long-term immune responses in healthy individuals and immune-compromised patients. *J Infect.* 2016 Jun;72(6):713–22.
140. Lindsey NP, Horiuchi KA, Fulton C, Panella AJ, Kosoy OI, Velez JO, et al. Persistence of yellow fever virus-specific neutralizing antibodies after vaccination among US travellers. *J Travel Med.* 2018 Jan;25(1).
141. Noronha TG, Maia MLS, Ribeiro JLG, Lemos JAC, Lima SMB, Martins-Filho OA, et al. Duration of post-vaccination humoral immunity against yellow fever in children. *Vaccine.* 2019;37(48):7147–54.
142. Brown RE, Katz M. Failure of antibody production to yellow fever vaccine in children with kwashiorkor. *Tropical and Geographical Medicine*, 1996; 18:125-128.
143. Sibailly TS, Wiktor SZ, Tsai TF, Cropp BC, Ekpini ER, Adjorlolo-Johnson G, et al. Poor antibody response to yellow fever vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(12):1177–8.
144. Avelino-Silva VI, Miyaji KT, Hunt PW, Huang Y, Simoes M, Lima SB, et al. CD4/CD8 Ratio and KT Ratio Predict Yellow Fever Vaccine Immunogenicity in HIV-Infected Patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Dec;10(12):e0005219.

145. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: A four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87(3):337–9.
146. Chen HL, Tang R Bin. Measles re-emerges and recommendation of vaccination. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(1):5–7.
147. Guerreiro B, Costa B, Guerreiro B, Costa B. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos Produção de vacina contra a febre amarela por laboratório oficial durante epidemia: situação crítica. 2019.
148. Lim BH, Mahmood T. Clinicians in leadership and management in the National Health Service. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2013;23(5):160–1.
149. Martins RM, Maia LSM, Lima SMB, Noronha TG, Xavier JR, Camacho LAB, et al. Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. *Vaccine [Internet].* 2018;36(28):4112–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.041>
150. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5ª edição. 2019. Brasil.
151. Ministério da Saúde. Guia de tratamento da malária no Brasil. 1ª edição. 2020. Brasil

Anexo 1: Escala para avaliação da qualidade Newcastle-Ottawa para estudos de coorte analítica

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community*
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community*
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort*
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records)*
 - b) structured interview*
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes*
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor)*
 - b) study controls for any additional factor* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment*
 - b) record linkage*
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)*
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for*
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)*
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1: Planilha de extração de dados utilizada durante a leitura dos títulos e resumos

Identificação	Autor	Título	Resumo	Selecionado (Sim ou Não)	Se excluído: indique critério¹:

¹(1) Não era estudo com seres humanos, (2) Estudo qualitativo, (3) Pesquisa Clínica Básica, (4) Boletim Epidemiológico, Tese ou Dissertação, (5) Estudo entomológico, (6) Ensaio para desenvolvimento de vacinas ou medicamentos, (7) Validação de teste diagnóstico, (8) Tratar de outro tema, (9) Outro critério - Explicar

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Vacinação simultânea contra Hepatite A e FA ¹ em paciente em uso de terapia imunossupressora	Slifka et al, 2013 Estados Unidos	Relato de caso	N=1 Homem, 55 anos, em uso de supressor imunológico de manutenção devido a transplante renal	PRNT ²	Sujeito recebeu a vacina hepatite A e FA ¹ simultaneamente. Desfecho foi avaliado 20 dias após a vacinação	PRNT ² = TMG ³ (226 (80 – 320))	Não disponível	Embora o indivíduo tivesse imunidade celular deprimida, houve produção de títulos de anticorpos protetores para o vírus da FA ¹ após a vacinação
Vacinação simultânea Hepatite A e FA ¹	Bock et al, 2000 Alemanha	Série de casos	N=71 (soronegativos: N=63) Qualquer idade, de ambos os sexos sem sinais clínicos de doença aguda (viajantes)	PRNT ²	Pessoas que receberam a vacina hepatite A e outra vacina de viajantes (entre elas a VFA ⁴) simultaneamente. O desfecho foi avaliado 14 dias após a vacinação.	100% (n=71/71) dos sujeitos soropositivos após a vacinação	Não disponível	Não houve comprometimento da resposta de anticorpos para ambas as vacinas quando administradas simultaneamente
Vacinação simultânea Hepatite B e FA ¹	Coursaget et al, 1995 Senegal	Coorte descritiva	N=220 forneceram duas amostras de sangue n=176; soronegativos n=172). Bebês de 9 meses de idade, de ambos os sexos	PRNT ²	Crianças receberam a vacina hepatite B e FA ¹ simultaneamente. Desfecho foi avaliado 30 dias após a vacinação	PRNT ² 95,9% (n=165/172) TMG ³ : 16 - 17,7	Não disponível	As respostas imunes à VFA ³ injetadas simultaneamente com a vacina hepatite B foram comparáveis àquelas observadas após a administração separada de cada vacina
Vacinação simultânea FA ¹ , Febre Tifoide, Paratifoide Tétano (TABT), Poliomielite e Variola	Mloss-Blundell et al, 1981, Inglaterra	Coorte descritiva	N=668 (soronegativos n=600) 17 e 29 anos de idade, homens do exército britânico, recrutados em três centros no Reino Unido	TMG ³ (≥1:10 - protetor)	O desfecho foi avaliado entre 2 a 11 semanas após a vacinação.	Soroconversão 96,0% (n=600) (nos três centros de estudo) TMG ³ - 2,19(0,04 - >3,47) Vacinas combinadas: FA + TABT (tifoide, paratifoide e tétano) + pólio: Soroconversão de 98% (n=49/50)-TMG ³ - 2,008 FA + TABT + pólio + variola: Soroconversão de 92,0% (n=199/216) TMG ³ - 1936	Não disponível	Diferenças entre as taxas de soroconversão não foram estatisticamente significantes

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Vacinação simultânea ou com intervalo de 28 dias contra FA e varíola	Tauraso et al, 1972 Estados Unidos	Coorte descritiva	N=494 (sendo n=171 da fase 1 e n=198 da fase 2) Voluntários marinheiros, de ambos os sexos da Academia de Marinha Mercante dos Estados Unidos, Nova Iorque	PRNT ¹	Fase 1 - Grupo 1 a 6 (N=171); VFA foi administrada simultaneamente ou 3, 7, 14 ou 28 dias <u>após</u> a vacinação contra varíola. TMG ² antes da vacinação - 1,14 (1,08 - 1,19) Fase 2 - Grupo 7 a 12 (N=198); Vacina contra a FA foi administrada simultaneamente ou 3, 7, 14 ou 28 dias <u>antes</u> da vacina contra a varíola. TMG ² antes da vacinação - 1,09 (1,01 - 1,19)	Fase 1: TMG ² após 28 dias da vacinação - 10,3 (7,7 - 13) Fase 2: TMG ² após 28 dias da vacinação - 8,13 (5,1 - 13)	Não disponível	A antigenicidade das vacinas da varíola e FA ¹ não são afetadas pelo intervalo entre elas ou administração simultânea
Vacinação com intervalo de 21 dias contra herpes zoster (viva atenuada) e FA ¹	Stier et al, 2012 Estados Unidos	Relato de caso	N=1 60 anos, mulher saudável, sem histórico de infecção por flavivírus ou VFA ou encefalite japonesa, ou viagem para área endêmica de FA ¹	PRNT ² (1≥20 - protetor)	Recebeu vacinação contra herpes zoster (viva atenuada) 21 dias antes de receber VFA ⁴ . Desfecho foi avaliado 35 dias após a vacinação.	TMG ³ de 1.280 (35 dias após a vacinação)	Não disponível	Houve resposta imune protetora à VFA ⁴ 21 dias após o recebimento de outra vacina viral viva

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Tempo após a VFA	Santos et al, 2005 Brasil	Série de casos	N=17 (n=8 vacinados pela primeira vez, n=9 revacinados). 18 e 55 anos, Voluntários saudáveis	PRNT ²	Desfecho foi avaliado antes da vacinação, no dia 0 e após a vacinação nos dias 2, 4, 7, 10, 15, 30 e 60	<p>- Vacinados pela primeira vez (N=8): Antes da vacinação: n=0 apresentou TAN⁵ DIA 4: baixos níveis de TAN⁵ foram detectados em 37,5% (n=3/8) com média de 698 mUI/ml, DIA 15: níveis de TAN⁵ foram detectados em 100% (n=8/8). DIA 30: altos níveis de TAN⁵ foram detectados em 100% (n=8/8) com média de 30.321 mUI/ml) e DIA 60: ligeira queda, com média de 22.756 mUI/ml.</p> <p>- Revacinados (N=9): Antes da vacinação: TAN⁵ persistentes com média de 5840 mUI/ml. DIA 30: níveis de TAN⁵ aumentaram, com média de 28.526 mU /ml. DIA 60: com média de 21.598 mUI/ml.</p> <p>Apenas um voluntário não mostrou alterações nos níveis de anticorpos Realizada comparação dentro do grupo de vacinados - quem se vacinou pela primeira vez com a vacina (n=8) e quem estava sendo revacinado (n=9) - A indução de anticorpos neutralizantes foi significativamente diferente entre os dois grupos estudados entre o dia 0 e o dia 15 após a vacinação (p <0,05)</p>	Não disponível	Os revacinados apresentaram altos títulos de anticorpos antes mesmo da nova vacinação e os níveis de anticorpos neutralizantes dos vacinados pela primeira vez foram semelhantes aos apresentados pelos revacinados.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Tempo após a VFA ⁴	Andeesson et al, 1946 Colômbia	Coorte descritiva	N=623 Indivíduos de ambos os sexos a partir dos seis anos de idade	PRNT ²	Desfecho foi avaliado 5 anos após a vacinação	Soroconversão de 92,9% (n=579/623)	Não disponível	A resposta imunológica de crianças menores de 3 anos não difere da resposta de crianças maiores ou de adultos
Tempo após a VFA	Gómez e Ocazonez, 2008 Colômbia	Seccional descritivo	N=218 (Grupo A: n=100 indivíduos com vacina documentada em cartão; Grupo B: n=116 indivíduos que relataram ter sido vacinados Um a 76 anos de idade, de ambos os sexos	PRNT ² (≥ 1:10 - protetor)	Desfecho foi avaliado até 1 ano após a vacinação, 1,1 a 2 anos, 2,1 a 3,9 anos e 4 anos e mais Grupo A: Vacinados contra FA com registro de vacina em cartão Grupo B: relato de vacinação contra a FA	Grupo A: 90% (n= 90/100) TAN ⁵ em relação ao tempo de vacinação Até 1 ano (n=35) - 34(97,1%) 1,1 a 2 anos (n=32) - 31 (96,9%) 2,1 - 3,9 anos (n=14) - 12 (85,7%) 4 e mais (n=19) - 13 (68,4%) Grupo B: 81% (n= 94/116). TAN ⁵ - N=90 (Grupo A) (aqueles que apresentaram títulos protetores >1:10) Título - n(%) 10 - 40: 26(28,9%) 41 - 80: 21(23,3%) 81-150: 16(17,8%) 200-700: 13(14,4%) 900-9000: 10(11,1%) >9.000: 4(4,5%) Houve correlação entre diminuição da frequência de títulos soroprotetores para FA ¹ e aumento do tempo de imunização (r = 0,95; p = 0,04).	Não disponível	Indivíduos imunizados com a vacina 17D podem não ser protegidos contra a FA ¹ : até 31% de crianças e 10% de adultos

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Tempo após a VFA ⁴	Kareko et al, 2019 Estados Unidos	Seccional descritivo	N=92 18 anos ou mais de idade. Indivíduos vacinados com a VFA ⁴ selecionados a partir de um estudo de imunidade a longo prazo vivendo na área metropolitana de Portland, Oregon.	PRNT ² (≥10 - protetor)	Os sujeitos relataram vacinação entre 1 mês e 61 anos antes da inscrição no estudo	77,1% (n=71/92) eram soropositivos no momento da inscrição no estudo 85,0% (n=45/53) entre os indivíduos confirmados por cartão de vacina com média de 5,6 anos após a vacinação 67,0% (n=26/39) entre os sujeitos que falaram que receberam a vacina verbalmente/com histórico de viagens com média de 14,8 anos após a vacinação Análise de subgrupos conforme tempo após a vacinação (N=82) 0-3 anos - 92,3% (n=12/13) OR 8,8(0,6-1392) 3 a 12 anos - 75,7% (n=28/37) OR 1,75(1,12-2,73) mais que 12 anos - 66,7% (n=22/32) OR 0,99(0,94 - 1,04) p=0,0062 (comparação dos subgrupos - tempo após a vacinação)	Não disponível	Os resultados sugerem que 1 em cada 5 vacinados com a VFA ⁴ 17D não terá anticorpos neutralizantes em 10 anos após a vacinação, e uma vacinação de reforço deve ser considerada
Tempo após a VFA ⁴	Melo et al, 2011 Brasil	Coorte descritiva	N=260 > 10 anos de idade, indivíduos saudáveis que foram imunizados pela primeira vez com a VFA ⁴	PRNT ²	Amostra antes e 30 dias após a VFA ⁴	100% (n=238/238) desenvolveram imunidade protetora com TMG ³ de 892, 30 dias após a vacinação. Os valores de PRNT ² pós-vacinação flutuaram durante os primeiros 3 meses. O TMG ³ mais alto encontrado foi de 1.810 (intervalo de confiança de 95% [IC] = (744-3096), e o TMG ³ mais baixo encontrado foi de 452 (IC 95% = 160-640)	Não disponível	A análise da resposta imune à vacinação com a VFA ⁴ 17DD produziu um perfil imunológico idêntico ao da vacina 17D

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
VFA ⁴ em pacientes HIV+	Sidibe et al, 2012 Mali	Série de casos	N=115 18 anos ou mais, HIV+, com VFA ⁴ durante a campanha de vacinação de 2018 e com infecção pelo HIV documentada antes da campanha	PRNT ² (1: ≥20 - protetor)	Desfecho foi aferido 9 meses após a campanha de vacinação em 83 (72%) dos 115 participantes do estudo	TAN ⁵ – 91,5% (n=76/83) Quantificação dos títulos de anticorpos Mediana - 160 (0 - 640) Intervalo interquartil – (40 – 320)	Não disponível	A VFA ⁴ parece ser imunogênica em pacientes infectados pelo HIV
VFA ⁴ em pacientes HIV+	Receveur et al, 2000 França	Relato de caso	N=2 Pacientes HIV+ sem imunossupressão grave Paciente 1 – homem de 37 anos de idade Paciente 2 – mulher de 34 anos de idade	PRNT ² - 1:20 (protetor)	Um paciente viajou para o Quênia e o outro para o Senegal. Paciente 1 - O desfecho foi avaliado 1 ano e 7 meses após a vacinação. Paciente 2 -O desfecho foi avaliado 2 anos e 11 meses após a vacinação	Paciente 1: TAN ⁵ de 1:20 Paciente 2: TAN ⁵ de 1:20	Não disponível	A VFA ⁴ foi eficaz nos dois pacientes com HIV sem imunossupressão grave
VFA ⁴ em pacientes HIV+	Tattevina et al, 2004 França	Série de casos	N=12 Pacientes infectados pelo HIV, de ambos os sexos com média de idade de 39 anos (22-50) vacinados contra FA antes de uma viagem para África Subsaariana ou América do Sul	PRNT ²	Os desfechos foram avaliados com uma média de 20 meses (1 – 84 meses)	TMG ³ - 53,3 (20 - 80)	Não disponível	A VFA ⁴ parece eficaz em pacientes infectados pelo HIV

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
VFA ⁴ em paciente com doença de Crohn e uso de terapia imunossupressora	Ekenberg et al, 2016 Dinamarca	Relato de caso	N=1 Mulher, 56 anos, com doença de Crohn por 30 anos tratada com medicamentos imunossupressores, inadvertidamente vacinada para FA ¹	PRNT ²	O desfecho foi avaliado no dia 14 e 3 e 10 meses após a vacinação.	Presença de TAN ⁵ com títulos IgM e IgG positivos de 1:80 e 1:320, respectivamente. Após 3 meses, os anticorpos neutralizantes ainda estavam presentes com um TAN ⁵ IgG de 1:640. Soroproteção persistiu até 10 meses após a vacinação	Não disponível	Os anticorpos neutralizantes ao vírus FA ¹ foram detectados no dia 14 após a vacinação e permaneceram protetores pelo menos 10 meses após a vacinação
VFA ⁴ em paciente com doença de Crohn e uso de terapia imunossupressora	Nash et al, 2015 Estados Unidos	Relato de caso	N=1 Mulher, 63 anos, com doença de Crohn desde os 16 anos de idade e em terapia com adalimumabe, inadvertidamente vacinada para FA ¹ quatro dias antes da próxima dose de adalimumabe.	PRNT ² (≥20 - protetor)	As amostras de soro foram obtidas nos dias 18 e 26, e 24 meses após a vacinação	TAN ⁵ 18 dias após a vacinação = 80 26 dias após a vacinação = 640 24 meses após a vacinação = 160	Não disponível	Os testes de neutralização contra FA ¹ foram imunoprotetores no dia 18, 26 e 2 anos após a vacinação
VFA ⁴ e uso de terapia imunossupressora	Wieten et al, 2016 Holanda	Série de casos	N=15 Viajantes, idade média de 41,2 anos (22 e 62 anos), ambos os sexos, vacinados pela primeira vez com a VFA ⁴ , em uso de medicamentos imunossupressores	1) Ensaio de Imunofluorescência (IFA) (Títulos > 1: 100 para IgG - positivos). 2) PRNT ² (protetor 1:10)	O desfecho foi avaliado após 27 dias ou mais da vacinação	Ensaio de Imunofluorescência - 46,6% (n=7/15) PRNT ² - 100% (n=15/15)	Não disponível	Todos os pacientes imunocomprometidos apresentaram uma resposta adequada com níveis protetores de anticorpos neutralizantes de para FA ¹

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴ Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios
*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
VFA ⁴ em pacientes HIV+ (pré e pós-vacinação)	Pistone et al, 2010 França	Coorte descritiva	N=23 Pessoas de ambos os sexos, sem restrição de idade, HIV+.	PRNT ² (≥10 UI/L - protetor)	As amostras de soro estavam armazenadas na clínica de viagens do Departamento de Medicina Interna e Doenças Tropicais do Hospital Universitário de Bordeaux da França. Para o grupo com história de vacinação prévia, o desfecho foi avaliado antes da vacinação e com uma variação entre 4 a 136 dias após a vacinação. Para o grupo com história de não vacinação, o desfecho foi avaliado antes da vacinação e entre 14 e 777 dias após a VFA ⁴ .	História de vacinação prévia Pré-Vacinação - 75% (n=9/12) Pós-vacinação - 91,6% (n=11/12) (variando de 4 a 136 dias) - primeira amostra Segunda amostra - a pessoa que não havia soroconvertido, continuou sem soroconverter - 74 dias: TMG ³ - 37,9 História de não vacinação - Pré-vacinação – 0% (n=0/11) Pós - vacinação Primeira amostra - 63,3% (n=7/11) Segunda amostra - os 4 que não haviam respondido, soroconverteram TMG ³ - 20	Não disponível	A VFA ⁴ foi eficaz na grande maioria da coorte infectada pelo HIV
Revacinação FA ¹ e doenças autoimunes	Oliveira et al, 2015 Brasil	Série de casos	N=31 Mulheres, idade média de 46,77 (11–74) na revacinação, com doenças tais como: artrite reumatóide (n=23), lúpus (n=5), esclerose (n=2), espondilite anquilosante (n=1); receberam VFA ⁴ (revacinação) inadvertidamente.	PRNT ² - TAN ⁵ (794 mUI/ml - protetor)	O desfecho foi avaliado em um tempo médio de 39,6 meses (34 – 64 meses)	N=31: Soroconversão geral 87,1% (n=27/31) TMG ³ - 2.865,58 mUI / ml n=23 Pacientes com artrite reumatoide TM ⁶ - 2.535,4 mUI/ml, TMG ³ - 1.543,5 mUI/ml, Títulos medianos - 2.015,0 mUI/ml Intervalo interquartil - (923-3.353) n=5 lúpus eritematoso sistêmico TM ⁶ - 1.934 mUI/ml, TMG ³ - 2.066,9 mUI/ml, Títulos medianos - 1.668 mUI / mL, Intervalo interquartil (1.208,5-2.792,5).	Não disponível	Embora os TAN ⁵ tenham sido menores entre os pacientes com doença reumática do que entre indivíduos saudáveis, permaneciam altos o suficiente para conferir uma proteção contra FA ¹ apesar do uso de drogas imunossupressoras

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
VFA ⁴ e diagnóstico de leucemia mieloide crônica	Yax et al, 2009 Estados Unidos	Relato de caso	N=1 Homem, 62 anos, diagnosticado com leucemia mieloide crônica	PRNT ² (1:20 - protetor)	O desfecho foi avaliado seis semanas após a vacinação	TAN ⁵ - 1:1280	Não disponível	A imunização foi bem sucedida
VFA ⁴ em pacientes receptores alogênicos de transplante de células-tronco hematopoiéticas após retirada de terapia imunossupressora	Fontbrune et al, 2017 França	Série de casos	N=21 Pacientes com idade mediana de 15,1 (5,1–61) anos,	PRNT ² (10 U/L - protetor)	Os sujeitos foram identificados retrospectivamente em seis unidades de transplantes. n=18 foram avaliados quanto ao TAN ⁶ com mediana de 30 meses após a vacinação n=5 foram avaliados quanto ao TAN ⁶ por mais de 5 anos após a vacinação	100% (n=18/18) tinham TAN ⁶ de FA ¹ em uma mediana de 30 meses após a vacinação (mediana TAN ⁶ , 80 U/L [Intervalo interquartil 40-80 U/L]). 100% (5/5) houve persistência de um nível protetor por mais de 5 anos após a vacinação contra a FA (6-10 anos).	Não disponível	Dezoito pacientes tiveram imunidade protetora para FA ¹ após vacinação
VFA ⁴ em grávidas	Suzano, 2005 Brasil	Série de casos	N=441 Mulheres inadvertidamente vacinadas para FA ¹ durante a gravidez em uma campanha de massa na região de Campinas	PRNT ² (≥ 630 mUI/ml (2,8 log ₁₀) - protetor)	O desfecho foi avaliado em um tempo médio de 14,4 (IC 95%: 13,8 a 15,0) semanas após a vacinação	N=433 Resultados do PRNT ² -IgG Positivas = 98,2% (n=425/433) (Positiva $\geq 2,8$ (log) Negativas = 1,8% (n=8/433) (Negativa $\leq 2,6$ (log)	Não disponível	A soroconversão materna foi muito alta quando a imunização foi realizada no início da gravidez

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Dose fracionada da VFA ⁴ , por via intradérmica em indivíduos com alergia ao ovo	Roukens et al, 2009 Holanda	Série de casos	N=11 Indivíduos com idade média de 21 (1 – 53 anos) anos, de ambos os sexos, imunocompetentes e alérgicos ao ovo	PRNT ²	O desfecho foi avaliado com tempo mediano após a vacinação de 9,4 semanas (3 a 32 semanas).	TMG ³ - 5,3 UI/mL [99% IC: 2,0–8,6 UI/mL]	Não disponível	A injeção intradérmica de 1/5 da dose da VFA ⁴ parece ser suficiente, tanto em pessoas não alérgicas quanto alérgicas, e não inferior à dose completa subcutânea
Dose fracionada da VFA ⁴	Casey et al, 2019 República Democrática do Congo	Coorte descritiva	N=716 Indivíduos acima de dois anos de idade, de ambos os sexos, que receberam dose fracionada da VFA ⁴	PRNT ² (≥10 - protetor)	O desfecho foi avaliado nos dias 0 e 30 e um ano após a VFA ⁴	DIA 0: 68,8% (n=493/716) soronegativos DIA 0: 31,2% (n=223/716) soropositivos Dia 30: 98,4% (n=705/716) soropositivos Um ano: 97,0% (n=666/684) soropositivos	Não disponível	Uma dose fracionada da VFA ⁴ 17DD foi eficaz na indução de soronegativos e os títulos permaneceram acima do limiar de soropositividade 1 ano após a vacinação
VFA ⁴ durante eventos adversos pós-vacinação	Bae et al, 2008 Reino Unido, Bélgica, Espanha, Alemanha	Relato de caso	N=6 Pacientes de ambos os sexos, com idade média de 49,8 (26 a 67) anos, previamente vacinados para FA ¹	PRNT ²	O desfecho foi avaliado 8 e 16 dias após a vacinação	100% (n=6/6)	Não disponível	Pacientes apresentaram títulos de anticorpos protetores mesmo na presença de eventos adversos pós-vacinação

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Reforço da VFA ⁴	Collaborative group for studies on yellow fever vaccines, 2014 Brasil	Seccional descritivo	N=691 Indivíduos com idade entre 18 e 83 anos, ambos os sexos, servindo no Exército na cidade do Rio de Janeiro e voluntários civis vacinados com uma dose da VFA ⁴ pelo menos 1 ano antes do estudo	PRNT ² Primovacinados. Títulos $\geq 2,9$ log ₁₀ IU / mL ou recíproca da diluição ≥ 50 sorologia positiva	O desfecho foi avaliado entre 30 a 45 dias, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 11 anos e 12 anos e mais após a VFA ⁴	N= 651 TAN ⁶ (%) segundo tempo desde a vacinação prévia: 30 a 45 dias (n=125) 1) $<2,5 = 2,4\%$ (n=3) 2) $2,5$ a $2,89 = 4,0\%$ (n=5) 3) $\geq 2,9 = 93,6\%$ (n=117) 1 a 4 anos (n=114) 1) $<2,5 = 0,9\%$ (n=1) 2) $2,5$ a $2,89 = 5,3\%$ (n=6) 3) $\geq 2,9 = 93,9\%$ (n=107) 5 a 9 anos (n=83) 1) $<2,5 = 6,0\%$ (n=5) 2) $2,5$ a $2,89 = 10,8\%$ (n=9) 3) $\geq 2,9 = 83,1\%$ (n=69) 10 a 11 anos (n=138) 1) $<2,5 = 8,0\%$ (n=11) 2) $2,5$ a $2,89 = 15,9\%$ (n=22) 3) $\geq 2,9 = 76,1\%$ (n=105) 12 anos e mais (n=191) 1) $<2,5 = 5,8\%$ (n=11) 2) $2,5$ a $2,89 = 8,9\%$ (n=17) 3) $\geq 2,9 = 85,3\%$ (n=163)	TMG ³ e IC95% 30 - 45 dias = n=125 (8762,8 - 10903,1) 1 - 4 anos = n=114 (3007,5 (2535,7 - 3567,8) 5 - 9 anos = n=83 (2194,8 (1725,4 - 2791,3) 10 - 11 anos = n=138 (1661,9 (1362,4 - 2026,7) 12 e mais = n=191 (2123,1 (1787,0 - 2522,5) Total = n=651 (2824,6 (2558,7 - 3118,1)	A recomendação de abolir a vacinação subsequente a cada 10 anos parece mais segura se a administração de 2 doses é adotada em áreas endêmicas, particularmente naquelas em que a primovacinação é realizada rotineiramente em crianças menores de 2 anos de idade

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão	
Reforço da VFA ⁴	Hepburn et al, 2006 Estados Unidos	Coorte descritiva	(N=1029) Ambos os sexos, trabalhadores de laboratório, vacinados para FA ¹	PRNT ²	A resposta inicial ao reforço foi examinada comparando-se os TMG ³ pré-reforço e pós-reforço (dentro de 365 dias após a vacinação) e a razão dos TMG ³ pré e pós reforço. Os grupos foram divididos de acordo com os valores dos TAN ⁶ contabilizados na sorologia pré-reforço Grupo 1 (TAN ⁶) - 1:10 Grupo 2 (TAN ⁶) - 1:20 ou 1:40 Grupo 3 (TAN ⁶) - > 1:40	Grupo 1 - sorologia pré-reforço - 1:10 80,5% (n=829/1029) ≥ aumento de quatro vezes nos títulos Grupo 1 (78% (n=646/829) p<0,0001). Diferença entre grupos 1 e 2 estatisticamente significativa (p=0,002). Grupo 2 - sorologia pré-reforço - 1:20 ou 1:40 (n=121) Grupo 2 (65% (n=79/121), p<0,0001) Grupo 3 - sorologia pré-reforço - >1:40 (n=79) Não teve diferença para o grupo 3 Grupo 1 TMG ³ - 10.00 Grupo 1 - pós-reforço TMG ³ e IC - 100.72 (92.62 - 109.52) Razão pré e pós reforço - 10.07 - (9.26-10.95) Grupo 2 - pré-reforço TMG ³ e IC - 25.64 (24.39 - 26.95) Grupo 2 - pós-reforço TMG ³ e IC - 109.35 IC(94.06 - 127.13) Razão pré e pós reforço - 4.26 (3.63 - 5.01) Grupo 3 - pré-reforço TMG ³ e IC - 152.19 (134.79 - 171.84) Grupo 3 - pós-reforço TMG ³ e IC - 176.83 (146.20 - 213.88) Razão pré e pós reforço - 1.16 (0.98 - 1.37)	Grupo 1 - sorologia pré-reforço - 1:10 80,5% (n=829/1029) ≥ aumento de quatro vezes nos títulos Grupo 1 (78% (n=646/829) p<0,0001). Diferença entre grupos 1 e 2 estatisticamente significativa (p=0,002). Grupo 2 - sorologia pré-reforço - 1:20 ou 1:40 (n=121) Grupo 2 (65% (n=79/121), p<0,0001) Grupo 3 - sorologia pré-reforço - >1:40 (n=79) Não teve diferença para o grupo 3 Grupo 1 TMG ³ - 10.00 Grupo 1 - pós-reforço TMG ³ e IC - 100.72 (92.62 - 109.52) Razão pré e pós reforço - 10.07 - (9.26-10.95) Grupo 2 - pré-reforço TMG ³ e IC - 25.64 (24.39 - 26.95) Grupo 2 - pós-reforço TMG ³ e IC - 109.35 IC(94.06 - 127.13) Razão pré e pós reforço - 4.26 (3.63 - 5.01) Grupo 3 - pré-reforço TMG ³ e IC - 152.19 (134.79 - 171.84) Grupo 3 - pós-reforço TMG ³ e IC - 176.83 (146.20 - 213.88) Razão pré e pós reforço - 1.16 (0.98 - 1.37)	Geral para os três grupos Pré-reforço - 13.85 IC(13.19 - 14.54) Pós reforço - 117.56 IC (106.94 - 129.23) Razão pré e pós reforço - 8.48 IC (7.66 - 9.38)	A revacinação com a VFA ⁴ produz um aumento mais pronunciado em pacientes com baixas sorologias pré- vacinais Os achados levantam questões sobre se o reforço de 10 anos é a melhor estratégia para todos os pacientes com risco contínuo

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/Pais	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Vacinação primária, vacinação secundária e vacinação múltipla com a VFA ⁴	Campi-Azevedo et al, 2019 Brasil	Coorte descritiva	N=326 Indivíduos saudáveis, de ambos os sexos entre 18 e 77 anos de idade	PRNT ² (1:50 - protetor)	Os desfechos foram avaliados entre 30 a 45 dias e 10 anos após a vacinação. Vacinação primária (n=228) – nunca haviam sido vacinados ou haviam recebido uma única dose da VFA ⁴ Vacinação secundária (n=183) receberam 1 ou 2 doses da VFA ⁴ Vacinação múltipla (n=5) receberam 2 ou mais doses da VFA ⁴	Vacinação primária - (96% 219/228) - p<0,0001). Diminuição progressiva nos níveis de PRNT ² e nas taxas de soropositividade ao longo do tempo em comparação com a amostra inicial (d30-45). Queda na taxa de soropositividade = 71% após 10 anos. Vacinação secundária: Aumento significativo dos níveis de PRNT ² (p <0,0001) e aumento da taxa de soropositividade de 69% para 100%. Maior taxa de soropositividade após 10 anos da dose de reforço - independentemente da diminuição nos níveis de PRNT ² - (p <0,0001) observada ao longo do tempo em comparação com a amostra entre os dias 30-45. Vacinação múltipla: aumento de titulação de anticorpos com fator acima de 4, mostrando a relevância de uma dose de reforço.	Não disponível	As vacinas secundárias ou múltiplas melhoraram os correlatos de proteção desencadeados pela vacinação primária 17DD-FA, indicando que os regimes de reforço são necessários para obter imunidade eficiente em áreas com alto risco de transmissão do vírus da FA ¹
Vacinação primária FA ¹	Kay et al, 2011 Estados Unidos	Coorte descritiva	N=30 Viajantes, de ambos os sexos, entre 18 e 49 anos de idade, saudáveis, nunca vacinados para FA ¹	PRNT ² Soroconversão foi considerada pelo aumento de pelo menos quatro vezes o valor do TAN ⁵ antes da VFA ⁴	O desfecho foi avaliado antes, 21 dias e oito meses após a VFA ⁴	30 indivíduos forneceram amostras antes da vacinação e no dia 21 86,6% (n=26/30) indivíduos forneceram amostras no oitavo mês Dia 0 (antes) – 100% (n=30/30) não tinham TAN ⁵ protetores Dia 21 – 100% (n=30/30) soroconversão com TMG ³ de 6.451 Mês 8 - 100% (n=30/30) ainda eram soroconvertidos com TMG ³ de 1.246.	Não disponível	A vacina 17D atinge soroconversão rápida em indivíduos sem anticorpos prévios e mantém níveis muito altos de anticorpos 8 meses após a vacinação
VFA ⁴ com lote de vacina vencido	Allen et al, 1999 Reino Unido	Série de casos	N=101 Homens e mulheres vacinados com um lote de VFA ⁴ vencido	Ensaio de imunofluorescência (Títulos protetores: ≥1:16) Ensaio de inibição da hemaglutinação (Títulos protetores: ≥10)	n=72 = desfecho foi avaliado dentro de 8 horas após a vacinação n=23 = desfecho foi avaliado dentro de 10 dias após a vacinação	100% (n=99/99)		A VFA ⁴ mostrou-se imunogênica mesmo com prazo de validade expirado.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 3: Principais características e resultados dos estudos descritivos (Continuação)

Fatores descritos	Autores/Ano/País	Tipo de estudo	População de estudo e número de sujeitos	Desfecho e método de sorologia	Detalhamento do método	Resultados	Intervalo de confiança	Conclusão
Tempo após a VFA ⁴ , E Idade e status de revacinação	Wieten et al, 2016 Holanda	Série de casos	N=105 18 anos ou mais de idade, Voluntários recrutados nos centros de medicina de viagens do Academic Medical Center, Amsterdã (AMC), Leiden University Medical Center (LUMC) e Havenziekenhuis, Roterdã.	PRNT ² - (1:10 – protetor)	Desfecho foi aferido segundo tempo da vacinação (tempo médio após vacinação única de 16 anos (intervalo de 11 a 40 anos	% pessoas com níveis protetores: Análise de 99 indivíduos com tempo médio após a vacinação única de 16 anos (intervalo de 11 a 40 anos) - 89,9% (n=89/99) com TAN ⁵ acima do limiar de proteção Análise de um subgrupo após 35 – 40 anos da vacinação – 6 indivíduos 100% (n=6/6) (mediana de 60,5 UI/mL) (correlação negativa entre títulos de anticorpos e tempo da vacinação = p=0,040) <u>Reforço</u> : Uma vacinação de reforço: não resultou em títulos mais altos (mediana 5,1 vs. 9,4 UI/mL, p = 0,583). 90% (n=95/105) ainda apresentavam títulos de anticorpos com o envelhecimento (correlação negativa entre títulos de anticorpos e idade, p=0,037)	Não disponível	Os anticorpos específicos para FA ¹ foram detectáveis até 40 anos após a vacinação única. A vacinação de reforço não aumentou os títulos de anticorpos específicos para FA ¹

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos descritivos correspondem ao período de 1946 - 2019

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Osei-Kwasi et al 2001 Gana	N=420 Bebês entre seis e nove meses, saudáveis, que completaram as imunizações com BCG, Vacina oral Poliomielite e Difteria, tétano e coqueluche	1) Desnutrição (<80% do peso esperado para a idade) 2) Febril 3) Histórico prévio de sarampo (de acordo com o relato da mãe).	Vacinação simultânea (VFA ⁴ e Sarampo)	A) Grupo de exposição: receberam a VFA ⁴ aos 9 meses e a vacina sarampo aos 6 meses. B) Grupo controle: receberam a VFA ⁴ aos 6 meses e a vacina sarampo aos 9 meses	TAN ⁵ Dia 0 (antes da imunização) e aos 3 meses (após a vacinação) ≥1: 4 - protetor (PRNT ²)
LhuilZier et al, 1989 Costa do Marfim	N=410 Crianças de 6-9 meses, saudáveis	Não informado	Vacinação simultânea FA ¹ e Sarampo	Grupos exposição Grupo III - <= 7 meses idade - vacinas combinadas Grupo IV - >= 8 meses idade - vacinas combinadas Grupos controle Grupo I - <= 7 meses idade – VFA ⁴ somente Grupo II - >= 8 meses idade – VFA ⁴ somente	TAN ⁵ (PRNT ²) (1:5 soroprotetor) Inibição da Hemaglutinação (1:10) Desfechos aferidos antes e 45 dias após a VFA ⁴
Adu et al, 1996 Nigéria	N=1.177 (N=400 envolvendo VFA ⁴) Crianças de 6 a 8 meses e de 9 a 12 meses	Não informado	Vacinação simultânea (VFA ⁴ e Sarampo)	Grupo de exposição: VFA ⁴ somente Grupo controle: Vacinas combinadas	TAN ⁵ (PRNT ²) Ensaio de inibição da hemaglutinação ELISA
Silva et al, 2011 Brasil	N=1.943 Crianças saudáveis de 12 a 23 meses de idade identificadas na vacinação de rotina	Critérios de exclusão foram baseadas em contra-indicações para VFA ⁴ : 1) Desnutrição grave 2) Imunossupressão 3) Administração de imunoglobulina ou outros produtos sanguíneos dentro de 60 dias antes ou após a vacinação 4) Hipersensibilidade à gelatina ou ovo de galinha e derivados 5) Febre de 37,5 °C ou superior.	Vacinação simultânea VFA TAN ⁵ e tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola).	Grupo de exposição - Grupo A – Vacinas combinadas: VFA ⁴ e tríplice viral Grupo controle - Grupo B – VFA ⁴ somente, recebeu VFA ⁴ 30 + dias depois da vacina tríplice viral.	TAN ⁵ no dia da vacinação (dia 0) e após 30 dias (título maior que 2,7 log ₁₀ mUI/mL ou diluição recíproca maior que 10 - protetor); Soroconversão (quadruplicar os anticorpos pré-vacinais contra FA ¹) (PRNT ²).

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Clarke et al, 2016 Gambia	N=1504 (N=721 envolvendo VFA ⁴) Crianças, 9 a 10 meses de idade, sem VFA ⁴ , atendidas em serviços de rotina para imunização.	Não disponível	Vacinação simultânea de VFA ⁴ , Poliomielite Inativada e Sarampo-Rubéola.	Grupo controle: N=180: Grupo 1: VFA ⁴ N=541: Grupos de exposição (vacinação simultânea): Grupo 2: VFA ⁴ e vacina inativada poliomielite; Grupo 3: VFA ⁴ e sarampo-rubéola; Grupo 4: VFA ⁴ , sarampo-rubéola e vacina inativada poliomielite.	TAN ⁵ avaliados no dia 0 e 4 ^a e 6 ^a semanas após a vacinação; 1≥8 protetor (PRNT ²)
Ruben et al, 1973 Nigéria	N=278 Crianças, 6 meses a 2 anos de idade, saudáveis, sem vacinação prévia para o sarampo, sem cicatriz de vacinação da varíola e com duas amostras de sangue satisfatórias	Crianças <6 meses, com doenças agudas ou crônicas, histórico de sarampo ou imunização contra sarampo, varíola ou cicatriz vacinal de varíola	Vacinação simultânea (VFA ⁴ , Varíola, Difteria, Tétano e Coqueluche (DTP), Poliomielite e Sarampo)	Grupo de exposição Grupo SMY - recebeu VFA ⁴ e vacinas da varíola e sarampo. Grupo SMYT - recebeu VFA ⁴ e vacinas da varíola, sarampo e DPT Grupo controle Grupo 0 - recebeu placebo	Título de anticorpos neutralizantes (PRNT ²)
Haidara et al, 2018 Mali	N=600 Bebês, 9 a 11 meses de idade, saudáveis e haviam sido totalmente vacinados de acordo com o esquema local de imunização.	1) Histórico de qualquer um dos seguintes itens: recebimento prévio da VFA ⁴ , vacina sarampo ou Meningocócica conjugada A 2) Recebimento da vacina rotavírus nos últimos 90 dias 3) Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente das vacinas do estudo e/ou após a administração de vacinas anteriores 4) Qualquer condição médica crônica ou medicamentos que possam comprometer o bem-estar do participante 5) Doença aguda moderada ou grave no momento da inscrição era uma exclusão temporária, a critério do investigador.	Vacinação simultânea VFA ⁴ e Sarampo, VFA ⁴ e Meningocócica Conjugada, com ou sem a vacina rotavírus.	Grupo de exposição Grupo B: VFA ⁴ , Sarampo, meningocócica A e Rotavírus Grupo controle Grupo A: VFA ⁴ , Sarampo e meningocócica A	TAN ⁵ (Dia 0 e 28 dias após a vacinação) Uma resposta ≥4 vezes nos títulos do vírus da FA ¹ pós-vacinação, em comparação com o vírus da FA ¹ pré-vacinação, independentemente do estado basal, foi usado para definir resposta sorológica à vacinação. ≥1:8 - protetor (PRNT ²)

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Thai et al, 1986 Estados Unidos	N=32 Voluntários do Peace Corps que estavam programados para receber a VFA ⁴ e iniciar a profilaxia de malária com cloroquina antes de viagem à África	Não disponível	Vacinação simultânea VFA ⁴ uso de cloroquina	Grupo A (expostos): recebeu a VFA ⁴ e a primeira dose semanal de 500 mg de cloroquina simultaneamente. Grupo B (controle): não iniciou a profilaxia com cloroquina até nove semanas após a imunização com VFA ⁴	TAN ⁵ (≥1:4 - protetor) (PRNT ²). Desfecho foi aferido antes e sete semanas após a vacinação
Kayser et al, 1985 Alemanha	N=29 Homens e mulheres, com idade entre 22 e 61 anos.	Não disponível	Vacinação simultânea VFA ⁴ e vacina Encefalite Japonesa	Grupo de exposição: Grupo 1: Pacientes pré-vacinados com a VFA ⁴ 17D e vacinados contra a Encefalite transmitida por carrapatos (TBE); Grupo controle: Grupo 2: Pacientes sem exposição prévia a flavivírus e vacinados contra Encefalite transmitida por carrapatos (TBE).	Inibição de Hemaglutinação PRNT ² Desfecho foi aferido antes da vacinação e nos dias 14, 28, 360 e 374 após a vacinação.
Ambrosch et al, 1994 Áustria	N=157 (VFA ⁴) Adultos jovens e saudáveis, principalmente estudantes de medicina, com idade média de 23,5 anos.	1) Pessoas com doenças agudas ou crônicas, 2) Alergia à proteína do ovo, 3) Histórico de infecção ou vacinação específica ou permanência prévia em área endêmica de FA ¹ , 4) Gestantes.	Vacinação simultânea VFA ⁴ e vacina Febre Tifoide	Grupo Controle (Grupo A): VFA ⁴ Grupos de Exposição: Grupo B: VFA ⁴ e Febre Tifoide (em locais de aplicação diferentes). Grupo C: VFA ⁴ e Febre Tifoide (mesmo local de aplicação). Grupo D: Vacina de Febre Tifoide exclusivamente (não analisada aqui)	TAN ⁵ (PRNT) Radioimunoensaio. Desfecho foi aferido no dia 0 e 35 dias após a vacinação.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴ Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Nasveld et al, 2010 Estados Unidos, Austrália e França	N=108 Indivíduos entre 18 e 55 anos de idade em bom estado de saúde	1) Histórico de infecção ou imunização por flavivírus, 2) Imunidade comprometida, 3) Histórico de reações adversas graves a vacinas anteriores ou ovos de galinha, 4) Transfusão de sangue dentro de seis meses da visita de triagem ou durante o tratamento ou administração de outra vacina dentro de 28 dias da imunização do estudo, 5) Febre (temperatura corporal > 38,1 ° C) ou doença aguda dentro de três dias da imunização planejada, 6) Intenção de viajar para fora da área durante o período de tratamento, 7) Anticorpos para o vírus da hepatite C 8) HIV+ 9) Antígeno de superfície do vírus da hepatite B na amostra de sangue para triagem, 10) Lactação ou gravidez pretendida, 11) Consumo excessivo de álcool, abuso de drogas 12) Doença psiquiátrica significativa ou histórico de danos a barreira hematoencefálica.	Vacinação simultânea ou sequencial da VFA ⁴ e vacina Encefalite japonesa.	Grupo de exposição (vacinação sequencial) N=72: Grupo 1: Vacina Encefalite Japonesa seguida da VFA ⁴ (N=36) Grupo 2: VFA ⁴ seguida da vacina Encefalite Japonesa (N=36) Grupo controle (vacinação simultânea) N=36: Grupo 3: Vacina da Encefalite Japonesa e VFA seguidas de placebo (N=18) Grupo 4: Placebo seguido das VFA e da Encefalite Japonesa (N=18)	TAN ⁵ (≥1: 20 ou 4 vezes maior que a linha de base) (PRNT ²). Desfecho foi aferido nos dias 30 ou 60 após a primeira imunização
Costa-Rocha et al, 2019 Brasil	N=98 Homens adultos (Exército RJ) com níveis negativos de PRNT ² antes da vacinação e não revacinados. Idade média de 19,4 anos	1) Soropositividade para PRNT ² na linha de base em 2009, 2) Soronegatividade de PRNT ² entre 30 e 45 dias ou 1 ano após a vacinação primária e a nova VFA ⁴ 3) Que participaram de missões militares ou viajaram para áreas com circulação viral de FA ¹ após 2009	VFA ⁴ em doses fracionadas	Grupos de exposição Grupo 2: 10.447 UI Grupo 3: 3.013UI Grupo 4: 587UI Grupo 5: 158UI Grupo 6: 31UI Grupo controle Grupo 1: 27.476UI	TAN ⁵ (> 2,7 log ₁₀ miU / mL (501,2 miU / mL) ou cerca de 1/20 em diluição - protetor) (PRNT ²)

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Jong et al, 1998 Estados Unidos	N=240 Adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos, sem histórico de infecção clínica pelo vírus da hepatite A	<ol style="list-style-type: none"> 1) Grávidas, Lactantes ou esperando engravidar durante o período do estudo 2) Não estavam dispostos a usar um método aceitável de controle da natalidade durante o período do estudo (mulheres com potencial para engravidar) 3) Alérgicos a qualquer componente da vacina 4) Doença febril moderada ou grave (temperatura $\geq 38^{\circ}$ C por via oral); 5) Havia recebido outras vacinas: hepatite A, Febre Tifoide ou VFA⁴ no passado; 6) Recebeu imunoglobulina ou produtos derivados do sangue nos 6 meses anteriores ou planejava receber esses produtos nos 7 meses seguintes; 7) Estavam recebendo tratamento imunossupressor; 8) Teve trombocitopenia grave ou qualquer distúrbio de coagulação que contraindicasse a injeção intramuscular 	Vacinação simultânea com VFA ⁴ , Hepatite A e Febre Tifoide	<p>Grupo de exposição:</p> <p>Grupo 1: Recebeu as vacinas VFA⁴, Hepatite A e Febre Tifoide no dia 0 e outra dose de Hepatite A na semana 24</p> <p>Grupo controle:</p> <p>Grupo 2: Recebeu a VFA⁴ e Febre Tifoide no dia 0 e uma dose opcional de Hepatite A 1 mês depois</p>	<p>TAN⁵ para FA¹. Título > 0,27 UI/ mL - protetor (PRNT).</p> <p>Desfecho foi aferido no dia 0 e quatro semanas após a vacinação.</p>
Alberer et al, 2015 Alemanha e República Tcheca	N=301 Adultos saudáveis, homens e mulheres entre 18 e 60 anos.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Histórico de infecção por <i>N. meningitidis</i>, febre tifoide, raiva ou qualquer infecção por flavivírus, 2) Vacinação anterior com vacinas do estudo ou antígenos relacionados a qualquer uma das vacinas do estudo nos últimos 5 anos, 3) Teve alguma doença grave, 4) Comprometimento da função imunológica, 5) Reação vacinal grave anterior, 6) Teve uma diátese hemorrágica ou qualquer condição que possa ter sido associada a um tempo prolongado de sangramento, 7) Havia experimentado uma infecção aguda recente ou febre ($\geq 38^{\circ}$C), 8) Havia recebido um medicamento antimalárico até 2 meses antes do estudo, 9) Estavam grávidas ou amamentando, 10) Uso rotineiro de corticosteroides inalatórios ou sistêmicos, qualquer tratamento antibiótico sistêmico e terapia antiviral ou terapia imunossupressora. 	Vacinação simultânea VFA ⁴ , Febre Tifoide e Meningocócica quadrivalente (MenACWY-CRM).	<p>Grupo I: recebeu VFA⁴, Febre Tifoide, e MenACWY-CRM</p> <p>Grupo II: recebeu VFA⁴ e Febre Tifoide.</p>	<p>TAN⁵ (PRNT²) Elisa</p> <p>Desfecho foi aferido nos dias 1 e 29 após vacinação.</p>

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Chowdhury et al, 2015 Mali e Gana	N=2.700 Crianças (9 meses) do Gana e Mali. Estudo 1 (Gana): N=1.153 recebeu VFA ⁴	Não disponível	Dois estudos (Vacina Meningocócica conjugada A - PsA-TT): A) Fase 2 (Gana; avaliação de segurança da PsA-TT): N=1.200, divididos em 6 grupos de n=200: Todos receberam VFA ⁴ + sarampo isoladamente ou em combinação com PsA-TT (diferentes doses) (exceto Grupo 4) B) Fase 3: (Mali; avaliação de segurança e imunogenicidade PsA-TT) N=1.500, divididos em 5 grupos de n=300: Todos receberam VFA ⁴ + sarampo isoladamente ou em combinação com PsA-TT (diferentes doses) (exceto Grupo 3).	Dois estudos: A) Fase 2 (Gana; avaliação de segurança da PsA-TT): Grupo 4= (N=200) grupo controle (não recebeu vacinas) B) Fase 3: (Mali; avaliação de segurança e imunogenicidade PsA-TT) Grupo 3 (N=300) = grupo controle.	TAN ⁵ (0 e quatro semanas após a vacinação) Soroconversão (28 dias após a vacinação): título neutralizante com aumento de ≥ 2 vezes o valor basal. Sorooproteção foi definida como um título neutralizante ≥ 1 : 8). (PRNT ²)
López et al, 2016 Colômbia e Peru	N=792 Crianças de 12 meses (ou até o primeiro dia do 13 ^o mês após o nascimento), com boa saúde e nascidas a termo (gestação ≥ 37 semanas) com peso $\geq 2,5$ kg e tinham que ter recebido todas as vacinas do esquema nacional de imunização, com exceção da vacina sazonal influenza.	1) Histórico prévio de infecção por FA ¹ ou dengue 2) Se tivessem VFA ⁴ anterior (incluindo VFA ⁴ materna anterior), sarampo, caxumba, rubéola e hepatite A. 3) Imunodeficiência adquirida ou congênita 4) Recebimento de sangue ou produtos derivados de sangue nos últimos 3 meses 5) Recebimento de terapia imunossupressora, como quimioterapia anticâncer ou radioterapia nas 6 semanas anteriores, ou corticoterapia sistêmica a longo prazo (por mais de 2 semanas consecutivas nos 3 meses anteriores) 6) HIV+ 7) História de distúrbio ou doença do sistema nervoso central 8) Hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes das vacinas.	Vacinação simultânea, VFA ⁴ e Dengue	Grupo de exposição - Grupo 1: Dia 0 (12 meses de idade): VFA e 1 ^a dose Dengue; 6 ^o mês (18 meses de idade): 2 ^a dose Dengue; 12 ^o mês (24 meses de idade): 3 ^a dose Dengue. Grupo controle - Grupo 2: Dia 0: VFA ⁴ e placebo; 6 ^o mês: 1 ^a dose Dengue; 12 ^o mês: 2 ^a dose Dengue.	TAN ⁵ ≥ 10 = soroconversão (PRNT ²) Desfecho foi aferido antes e 28 dias após a primeira vacinação.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaio clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaio clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaio clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Crítérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Roukens et al, 2018 Holanda	N=155 Adultos	1) Receberam uma vacina de reforço (por exemplo, para fins de viagem, se perderam o certificado de vacinação)	VFA ⁴ doses fracionadas	Grupo de exposição (dose fracionada- um quinto da dose padrão (0,1 mL)) Grupo controle (dose padrão – 0,5mL)	TAN ⁵ (PRNT ²) Desfecho aferido 10 anos após a vacinação.
Lopes et al, 1988 Brasil	N=239 Homens saudáveis (Militares do RJ) Idade variou de 18 a 47 anos	Não informado	VFA ⁴ doses fracionadas	Grupo de exposição (N=46) Vacina não estabilizada Dose padrão N=15 Vacina estabilizada Dose padrão(N=31) Grupo controle (N=193) Vacina não estabilizada 1:10 - N=17 1:60 N=18 1:100 N=19 1:1000 N=17 Vacina estabilizada 1:10 - N=32 1:60 N=38 1:100 N=36 1:1000 N=16	TAN ⁵ (Antes e 28 dias após a vacinação) 1: 32 - protetor (PRNT ²)
Martins et al, 2013 Brasil	N=749 Homens saudáveis, adultos jovens (exército do RJ) com vacinação prévia VFA ⁴ , sem histórico de doenças que pudessem aumentar o risco de eventos adversos pela VFA ⁴ e que concordaram e assinaram um termo de consentimento.	Não disponível	VFA ⁴ em doses fracionadas	Grupos de exposição (doses fracionadas): Grupo 2 - 10,447 IU Grupo 3 - 3013 IU Grupo 4 - 587 IU Grupo 5 - 158 IU Grupo 6 - 31 IU Grupo controle (dose padrão): Grupo 1 - 27,476 IU	TAN ⁵ (PRNT ²)

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Belmusto-Wom et al, 2005 Peru	N=1.107 Crianças saudáveis entre 9 meses e 10 anos de idade, região costeira do norte do Peru	1) Crianças fora dos parâmetros etários, 2) Doentes ou com crescimento deficiente, 3) Aquelas que receberam outra vacina nos últimos 30 dias ou que documentaram a vacinação contra FA ¹ nos seus registros de imunização pessoal ou clínica, 4) Aquelas que tinham imunossupressão, ou tomavam medicamentos imunossupressores, 5) Aquelas que apresentavam histórico confiável de alergias aos ovos.	Tipos de VFA ⁴ : ARILVAX™ e YF-VAX	Grupo de exposição - Vacina 1 - ARILVAX™ (n=738) Grupo controle - Vacina 2 - YF-VAX ^R (n=369)	TAN ⁵ Soroconversão foi definida como um índice de neutralização log ₁₀ (LNI) 0,7. (PRNT ²) Desfecho foi aferido no dia 1 e 31 dias após a vacinação.
Camacho et al, 2004 Brasil	N=1.087 Indivíduos, de ambos os sexos, acima de 18 anos de idade não vacinados previamente com a VFA ⁴	1) Gravidez; 2) Imunossupressão devido a doenças ou terapia imunossupressora; 3) História de hipersensibilidade aos ovos de galinha; 4) Administração de qualquer vacina 30 dias antes desta vacinação; 5) Outra doença grave ou febre de 38°C ou superior.	Tipos de VFA ⁴ (subcepas): FA 17DD-Brasil FA 17D-WHO. - VFA-Brasil: 17DD-013Z e FA 17DD-102/842 - VFA-WHO: FA 17D-213/77	Os participantes receberam 0,5 ml de um dos quatro produtos abaixo: Grupo de exposição Grupos 1 e 2: Vacinas FA 17DD-Brasil (FA 17DD-013Z e FA 17DD-102/84) Grupo 3: Vacina FA 17D-WHO (17D -213/77) Grupo controle: Grupo 4 - Placebo (não recebeu nenhuma vacina)	TAN ⁵ (0, 30º dia após a vacinação) Equivalência foi definida como uma diferença de não mais de cinco pontos percentuais nas taxas de soroconversão e razão entre TMG ³ maiores que 0,67. (PRNT ²)
Collaborative Group for Studies with Yellow Fever Vaccine, 2015 Brasil	N=1.966 Crianças entre 9-23 meses saudáveis, elegíveis para a 1ª vacinação VFA ⁴	Não disponível	Tipos de VFA ⁴ (subcepas): 17DD-Brasil e 17D WHO (17D-213/77 i)	Grupo de exposição: VFA 17D-213/77 i Grupo controle: vacina 17DD-Brasil	TAN ⁵ - aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos comparados com o período pré-vacinação Soro positividade - título de anticorpo ≥ 2,8 log ₁₀ mUI (PRNT ²) Desfecho foi aferido na pré-vacinação e 30 dias ou mais

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Pfister et al, 2005 Suíça	N=304 Adultos saudáveis, com idade entre 18 e 60 anos de idade, não vacinados com a VFA ⁴ .	<ol style="list-style-type: none"> 1) Grávidas e lactantes 2) Participação em outro ensaio clínico 3) Doença febril aguda (temperatura corporal 38,0 °C) 4) Sensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina, histórico de alergia às proteínas do ovo 5) Atopia grave 6) Anormalidades na coagulação do sangue ou nos três meses anteriores ao estudo 7) Recebido transfusão de sangue ou tratamento com imunoglobulina 8) Imunodeficiência conhecida (incluindo leucemia, câncer ou HIV) 9) Recebendo tratamento com drogas imunossupressoras, como corticosteroides sistêmicos (equivalente a > 20 mg de prednisona por dia). 	Tipos de VFA ⁴ : VFA-Berna, VFA-RKI VFA AP	Grupo de exposição - Grupo 1: VFA-Berna Grupos controle Grupo 2: VFA-RKI Grupo 3: VFA-AP	TAN ⁵ 1:10 - protetor (PRNT ²). Desfecho aferido no dia 1 (pré-vacinação) e 29 dias após a vacinação.
Monath et al, 2002 Estados Unidos	N=620 Indivíduos adultos saudáveis.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Alguma condição médica significativa, 2) Contraindicação à VFA⁴ (gravidez, imunossupressão e hipersensibilidade ao ovo), 3) Teste positivo para Hepatite B ou C ou HIV, 4) Vacinação anterior para FA¹ ou outro flavivírus, e viagem a área endêmica de FA¹. 	Tipos de VFA ⁴ : VFA-EUA (YF-VAX) VFA -Reino Unido (ARILVAX)	Grupo de exposição: VFA-EUA (YF-VAX) Grupo controle: VFA-Reino Unido (ARILVAX)	TAN ⁵ , Índice de neutralização de log igual ou superior a 0,7 - protetor (PRNT ²). Desfecho foi aferido 30 dias após a vacinação.
Lang et al, 1999 Reino Unido	N=211 Adultos (18 anos ou mais), saudáveis, que nunca haviam recebido doses VFA ⁴	<p>Critérios de exclusão</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Hepatoesplenomegalia 2) Febre 3) Doença infecciosa aguda 4) Doença crônica, doença maligna, coagulopatia 5) Alergia conhecida a ovos, polimixina ou neomicina. 6) Em terapia imunossupressora ou que recebeu imunoglobulina humana durante os seis meses anteriores. 7) Uso de imunoglobulina, agentes imunossupressores ou inibidores ou indutores conhecidos de enzimas hepáticas 8) Grávidas e lactantes 9) Não uso métodos contraceptivos confiáveis por pelo menos três meses antes do estudo. 	Tipos de VFA ⁴ : PM-YF e W-YF	Grupo de exposição: PM-YF Grupo controle: W-YF	TAN ⁵ Títulos de anticorpos protetores ≥10 - protetor (PRNT ²) Desfecho aferido nos dias 0, entre 10-14 dias e um mês após a vacinação.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaos clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaos clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaos clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Campi-Azevedo et al, 2014 Brasil	N=900 Homens adultos (exército RJ), saudáveis, média de idade = 19,4 anos, sem VFA ⁴ anterior.	1) Ausência de coleta de sangue na linha de base 2) Volume de amostra sérica insuficiente 3) Soropositividade na linha de base 4) Intervalo de linha do tempo da coleta de sangue >34 dias	VFA ⁴ (vacinação primária) em diferentes doses	Grupos de exposição (diferentes doses da VFA 17DD-YF): Grupo 2) 10,447 IU - 19,953PFU Grupo 3) 3,013 IU - 5,754PFU Grupo 4) 587 IU - 1,122PFU Grupo 5) 158 IU - 302PFU Grupo 6) 31 IU - 59PFU Grupo 1) controle (dose usual 17DD-YF): 27,476 IU - 52,480PFU.	TAN ⁵ (30º dia após a vacinação) O ponto de corte de 2,7 log ₁₀ mUI / mL foi aplicado a segregar soropositivos de amostras soronegativas (PRNT ²) O desfecho foi aferido no dia 30 após a vacinação
Jia et al, 2018 China	N=2.411 Soldados (chineses) que foram para África pela primeira vez no período de 2016 a 2017, sem e com VFA ⁴ prévia.	Não disponível	VFA ⁴ (vacinação primária) com a 17D (YFV-17D) segundo tempo e idade	Grupo de exposição: Amostras de coletas antes da vacinação e 21 dias ou mais após a vacinação. Grupo controle - Amostras de coletas de 1 a 11 anos após a vacinação com o YFV-17D Análise feita segundo idade.	TAN ⁵ ≥1: 10 considerado positivo; <1:10 considerado negativo (PRNT ²) Desfechos foram aferidos antes da vacinação, dia 21, 1 ano e 11 anos após vacinação.
Roukens et al, 2008 Holanda	N=165 Voluntários saudáveis primariamente vacinados e voluntários previamente vacinados, com idade igual ou superior a 18 anos.	1) Imunidade comprometida devido a doença subjacente ou medicação imunossupressora, 2) Grávidas 3) Alergia ao ovo de galinha As crianças cujas concentrações de anticorpos antes da vacinação sugeriram exposição prévia foram excluídas das análises	VFA ⁴ (vacinação primária e revacinação), com dose intradérmica (fracionada) e subcutânea (padrão)	Grupo de exposição: Vacina intradérmica (dose fracionada) Grupo controle: Vacina subcutânea (dose padrão)	TAN ⁵ 80% de neutralização do vírus = protetor (PRNT ²) Desfecho foi aferido 2, 4 e 8 semanas e 1 ano após a vacinação

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Autores/ Ano/ País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e grupos controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Monath et al, 2005 Estados Unidos	N=1.440 Indivíduos saudáveis com 18 anos ou mais de idade	Não disponível	VFA ⁴ e faixa etária	Idade Grupo de exposição (idosos): 60-69 (n=28); 70e+ (n=19). Grupo controle (jovens): 18 -29 (n=185); 30-39 (n=140); 40-49 (n=141); 50-59 (n=70).	TAN ⁵ (PRNT ²) O desfecho foi aferido 30 dias após a vacinação
Slifka et al, 2014, Estados Unidos	N=82 27 a 43 anos de idade, com testes clínicos laboratoriais normais e sem histórico de VFA ⁴ ou infecção por flavivírus e que não haviam viajado para a África ou a América do Sul	1) Indivíduos com alergia a ovo ou hipersensibilidade aguda aos componentes da vacina 2) Gestantes	VFA ⁴ segundo via de administração: subcutânea e transcutânea	Grupo de exposição: VFA ⁴ transcutânea Grupo controle: VFA ⁴ subcutânea	Índice de neutralização log ₁₀ (LNI) Título de neutralização 50 (NT50)
Bary et al, 1991 Estados Unidos	N=61 Indivíduos entre 18 e 60 anos	Não disponível	VFA ⁴ e uso de cloroquina como profilaxia	Grupo de exposição: Indivíduos que receberam cloroquina (500MG) e VFA ⁴ (17D): N=28 Grupo controle: Indivíduos que receberam somente a VFA (17D): N=22	TAN ³ (PRNT ²) Elisa Desfecho foi aferido nos dias 0, 14, 35 e 210 após a vacinação
Crawley et al, 2012 Gana, Tanzânia, Moçambique e Quênia	N=136 Crianças matriculadas em cinco ensaios clínicos randomizados que buscaram a segunda dose da vacinação contra difteria-tétano-pertussis (administrada entre 8 e 10 semanas de idade e crianças que receberam a vacinação contra sarampo (com 9 meses de idade)	1) História conhecida de alergia a medicamentos com sulfa, doença que requer internação hospitalar (todos os ensaios); 2) Profilaxia com co-trimoxazol para infecção por HIV (Kisumu); e peso menor que 4,5 kg com infecção pelo HIV (Kilimanjaro).	VFA ⁴ e uso de Pirimetamina + Sulfadoxina preventivo.	Grupo de exposição: VFA ⁴ e Pirimetamina + Sulfadoxina (N=72) Grupo controle: VFA ⁴ (N=64)	TAN ⁵ (antes e após a vacinação) (PRNT ²) Desfecho foi aferido três meses após a vacinação

Brown e Katz, 1996 Uganda	N=14 Crianças com idade média de 3 anos	Não informado	VFA (17D) e Kwashiorkor	Grupo de exposição: Crianças diagnosticadas com Kwashiorkor e a VFA Grupo controle: Crianças saudáveis e a VFA	TAN ⁵ (PRNT ²) Ensaio de inibição da hemaglutinação Desfecho foi aferido no dia 35 após vacinação
------------------------------	--	---------------	----------------------------	---	--

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos

Exposição/ Intervenção estudada	Autores/ Ano/ País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea da VFA ⁴ e Sarampo	Osei-Kwasi et al, 2001 Gana	N=139	N=150	Dia 0 - 0% Aos 3 meses: 98,6% (n=137/139) de soroconversão.	Dia 0 - 0% Aos 3 meses: 98,0% (n=147/150) de soroconversão.	158,8	129,8	Valor de p= 0,92 (taxas de soroconversão). Valor de p=0,99 (TMG ²)	Não foi observada diferença significativa entre os grupos comparados (VFA ⁴ antes ou após a vacina sarampo).
Vacinação simultânea VFA ⁴ e Sarampo Idade da criança	LhuilZier et al, 1989 Costa do Marfim	Grupo III - (N=44) Grupo IV - (N=41)	Grupo I - (N=35) Grupo II - (N=39)	<u>Vacina Combinada:</u> Hemaglutinação Grupo III: <=7 meses - 77,2% (n=34/44) soronegativos; 88,0% (n=39/44?) de soroconversão. Grupo IV: >8 meses – 85,3% (n=35/41) eram soronegativos; 91,0% (n=37/41) de soroconversão. Hemaglutinação e PRNT ² : Grupo III: <=7 meses - 90,0% (28/31) HI anticorpos e 97,0% (30/31) anticorpos neutralizantes. Grupo IV: >= 8 meses - 89,0% (24/27) HI anticorpos e 96,0% (26/27) anticorpos neutralizantes.	<u>VFA⁴ somente:</u> Hemaglutinação Grupo I: <=7 meses - 85,7% (n=30/35) soronegativos; 90,0% (n=32/35) de soroconversão. Grupo II: >=8 meses – 92,3% (N=36/39) soronegativos; 92,0% (N=36/39) soroconversão. Hemaglutinação e PRNT Grupo I: <=7 meses - 87,0% (20/23) HI anticorpos e 91,0% (21/23) anticorpos neutralizantes. Grupo II: >=8 meses - 89% (24/27) HI anticorpos e 96% (26/27) anticorpos neutralizantes.	Grupo III - 15 Grupo IV - 13,8	Grupo I - 14,5 Grupo II - 14,5	Título de anticorpos inibidores da hemaglutinação sem efeito da idade da criança (P>0,05), nem efeito relacionado à combinação da VFA ⁴ com a vacina sarampo (P>0,05)	Não foi observada diferença significativa entre os grupos comparados (VFA ⁴ antes ou após a vacina sarampo; idade da criança <=7 meses ou >=8 meses). Nem a idade e nem a combinação com a vacina sarampo influenciaram a resposta sorológica.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: %(n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea VFA ⁴ e Sarampo e Idade da criança	Adu et al, 1996 Nigéria	N=197	N=203	N=186	N=193	6-8 meses de idade = 163 9-12 meses de idade = 181	6-8 meses de idade = 130 9-12 meses de idade = 148	Não disponível	Não tiveram diferenças significativas na vacinação isolada contra a FA ¹ e vacinação combinada. A taxa de soroconversão foi insignificamente mais baixa no grupo de seis a 8 meses do que no grupo de 9 a 12 meses (anticorpos maternos)
Vacinação simultânea VFA ⁴ e tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola).	Silva et al, 2011 Brasil	N=884 VFA 17D-213: N=452 VFA 17DD: N=432	N=885 VFA 17D-213: N=428 VFA 17DD: N=457	Grupo A: Vacinas combinadas: Dia 0: soropositivos VFA 17D-213: 9,9% (N=45/452) Vacina 17DD: 9,7% (N=42/432) Dia 30+: soropositivos: VFA 17D-213: 67,3% (62,7–71,6) Vacina 17DD – 65,7% (61,0–70,2) Total: 66,5% (63,3–69,6).	Grupo B: VFA ⁴ somente (Recebeu VFA ⁴ 30 ou + dias depois da vacina tríplice viral). Dia 0: soropositivos: VFA 17D-213: 7,8% (N=36/428) VFA 17DD: 12,03% (N=55/457) Dia 30+: soropositivos: VFA 17D-213: 80,8% (76,8–84,5) Vacina 17DD – 84,7% (81,0–87,9) Total: 82,8% (80,2–85,2)	Grupo A: VFA 17D-213: 1019.4 VFA 17DD: 1105.9 Total: 1060.2	Grupo B VFA 17D-213: 3115.8 VFA 17DD: 3652.5 Total: 3381.3	Comparação da soroconversão: p<0,001 Grupo A: 66.5% (63.3–69.6) Grupo B: 82.8% (80.2–85.2) OR = 4,53 (soroconversão) OR = 7,60 (soropositividade)	Foi observada diferença significativa entre os grupos comparados: a proporção de soroconversão e a magnitude da resposta imune foram maiores no grupo B (vacinados com intervalo de 30 ou + dias após a vacina tríplice viral) do que no grupo A (vacinação simultânea)

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea VFA ⁴ , Poliomielite Inativada e Sarampo-Rubéola.	Clarke et al, 2016 Gambia	N=541 Grupo 2: n=175 Grupo 3: n=182 Grupo 4: n=184 Grupo 2: N=VFA ⁴ e vacina inativada poliomielite; Grupo 3: VFA ⁴ e sarampo-rubéola; Grupo 4: VFA ⁴ , sarampo-rubéola e vacina inativada poliomielite.	N=180 (Grupo 1)	Dia 0: soropositivos Grupo 2: 1,7% (n=3/175) Grupo 3: 2,7% (n=5/182) Grupo 4: 1,6% (n=3/185) Pós-vacinação: Soroconversão: Grupo 2: 96.6% (IC95%: 92.7 a 98.4) (n=169/175) Grupo 3: 95.1% (IC95%: 90.9 a 97.4) (n=173/182) Grupo 4: 97.3% (IC95%: 93.8–98.8) (n=179/184). Soroconversão: /aumento de 4 vezes no título de anticorpos Grupo 2: 96.5% (n=166/172) Grupo 3 - 94.9% (n=168/177) Grupo 4 - 97.2% (n=176/181)	Dia 0: soropositivos 2,2% (n=4/180) Pós vacinação: Soroconversão: 96,1% (IC95%: 92.2–98.1) (n=173/180) Soroconversão: 96.0% (IC95%: 92.0 a 98.1) (n=169/176) Aumento de 4 vezes: 75.0% (IC95%: 30.1 a 95.4) (n=3/4) Resposta total: 95.6% (IC95%: 91.5 a 97.7) (n=172/180)	Grupo 2 - 91 Grupo 3 - 64 Grupo 4 - 64	Grupo 1 - 128	Comparação na soroconversão 1.2% [-2.9 a 5.5]).	Os resultados deste estudo demonstram que, embora a co-administração da vacina sarampo-rubéola e VFA ⁴ esteja associada a uma redução nos níveis de anticorpos contra rubéola e FA ¹ , que são ainda mais comprometidos com a adição de IPV (Vacina inativada poliomielite), as taxas de soroconversão são mantidas em ambos os antígenos. Tendo em vista a não inferioridade global das taxas de resposta demonstradas, os resultados apoiam a futura co-administração das vacinas IPV, sarampo-rubéola e FA ¹

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea (Variola, Difteria, Tétano e Coqueluche (DTP), Poliomielite, FA ¹ e Sarampo)	Ruben et al, 1973 Nigéria	N= 165 (Total) Grupo SMY: n=88 Grupo SMYT: n=77	N=94	Grupo SMY: 96,6% (N=85/88) Grupo SMYT: 94,8% (N=73/77)	Grupo 0 (controle): 5,3% (N=5/94)	Não apresentado	Não apresentado	Não disponível	Crianças que receberam VFA ⁴ com variola e sarampo, ou com variola, sarampo e DPT simultaneamente, responderam adequadamente à VFA ⁴
Vacinação simultânea (VFA ⁴ , Sarampo, Meningocócica Conjugada, com ou sem a vacina rotavírus)	Haidara et al, 2018 Mali	N=293	N=293	Grupo B (simultânea VFA ⁴ , Sarampo, meningocócica A e Rotavírus): Soroconversão para a VFA ⁴ : 48,1% (N=141/293)	Grupo A (simultânea VFA ⁴ , Sarampo e meningocócica A, mas sem Rotavírus): Soroconversão para a VFA ⁴ : 52,2% (N=153/293)	Linha de base: 2.49 Dia 28: 15.03	Linha de base: 2.40 Dia 28: 16.82	Diferença de soroconversão: -4,1% (CI95%: -12.2% a 4.0%). TMG ³ foram semelhantes nos dois grupos e a proporção do TMG ³ para a VFA ⁴ no dia 28 no grupo que recebeu a rotavírus comparada ao grupo que não recebeu (controle) foi de 0,92 (IC 95%, 0,77-1,09; P = 0,3150). Diferença para TMG ³ dos dois grupos - 0.92 (0.77 a 1.09) p=0,3150	Aumento de 4 vezes ou mais nos títulos de anticorpos para FA ¹ era o critério principal para estabelecer a não inferioridade da resposta, e não foi atendido para a VFA ⁴
Vacinação simultânea da VFA ⁴ uso de cloroquina	Thai et al, 1986 Estados Unidos	N=13	N=19	Soroconversão: 100% (N=13/13)	Soroconversão: 100% (N=19/19)	TMG ³ = 93	TMG ³ = 50	Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os títulos de anticorpos, e o % de soroconversão foi idêntico	Profilaxia de cloroquina não afeta negativamente a resposta de anticorpos da VFA ⁴

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea (VFA ⁴ e vacina Encefalite Japonesa)	Kayser et al, 1985 Alemanha	N=19	N=10	Soroconversão 100% (N=19/19)	Anticorpos detectáveis contra os flavivirus testados ou contra Encefalite transmitida por carrapatos (TBE): Antes da vacinação: 0% (N=0/10) Dia 14: 80% (N=8/10), anticorpos IgM Dia 28: 62,5% (N=5/8) ainda tinham um título sérico anti-TBE IgM detectável, e 100% (N=8/8) tinham anticorpos anti-TBE IgG significativos. Após 360 dias: IgM não eram mais detectáveis (ELISA), somente em 1 indivíduo. Apenas 6/10 soros permaneceram positivos para os anticorpos anti-TBE IgG (ELISA).	Não disponível	Não disponível	Não disponível	A reatividade contra diferentes membros do grupo flavivirus (determinado pelo teste HI) mostrou uma reatividade cruzada HI mais pronunciada e títulos mais altos no grupo pré-vacinado 17D FA em comparação com o grupo controle. A resposta imune dos indivíduos pré-vacinados com 17D FA foi uma reação do tipo secundária, ou seja, em sete dos nove casos, apenas os anticorpos anti-TBE IgG foram encontrados em títulos que tendiam a ser mais altos se comparados aos do grupo controle. Esta observação indica que uma porção significativa da resposta de anticorpos contra a vacina TBE e FA ¹ é direcionada contra antígenos de flavivirus específicos do grupo.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção estudada	Autores/Ano/ País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea ou sequencial (VFA ⁴ e vacina Encefalite japonesa)	Nasveld et al, 2010 Estados Unidos, Austrália e França	Grupo vacinação sequencial: Grupo 1: Vacina Encefalite Japonesa seguida da VFA ⁴ (N=17); Grupo 2: VFA ⁴ seguida da vacina Encefalite Japonesa (N=23).	Grupo da vacinação simultânea: Grupo 3: VFA ⁴ e vacina Encefalite Japonesa seguidas de placebo (N=13) Grupo 4: Placebo seguido das VFA ⁴ e Encefalite Japonesa (N=10)	Soroconversão para FA ¹ : Grupo 1: Dia 30: 0% (n=0/17) Dia 60: 100% (n=17/17) Grupo 2: Dia 30: 100% (n=23/23) Dia 60: 100% (n=23/23)	Soroconversão para FA ¹ : Grupo 3: Dia 30: 100% (n=13/13) Dia 60: 100% (n=13/13) Grupo 4: Dia 30: 10% (n=1/10) Dia 60: 100% (n=10/10)	Não disponível	Não disponível	p<0,05 Grupo 1: IC95% (81 a 100) Grupo 2: IC95% (85 a 100) Grupo 3 e 4: IC95% (85 a 100)	Todos os participantes soroconverteram para VFA ⁴ e mantiveram anticorpos neutralizantes acima do ponto de corte do ensaio (>=1:20) no 6º mês. Os resultados sugerem que ambas as vacinas podem ser administradas simultaneamente ou com 30 dias de intervalo com sucesso
Vacinação simultânea (VFA ⁴ e febre tifoide)	Ambrosch et al, 1994 Áustria	N=41	N=54 N=62	N=41 (100%)	52 de 54 (grupo B - 96%) 58 de 62 (grupo C - 94%)	Grupo A - 26,6	Grupo B - 33,7 Grupo C - 39,1	TAN ⁵ Grupo A e Grupo B (p = 0,056) Grupo A e Grupo C (p = 0,04) Grupo A e grupos B e C (p = 0,025) TMG ³ Grupo A - 26,6 (21,1 - 33,7) Grupo B - 33,7 (25,5 - 44,7) Grupo C - 39,1 (2,5 -2,8)	A resposta imune para a VFA ⁴ foi significativamente maior em grupos que receberam a vacina simultaneamente ou combinada, sugerindo um potencial efeito adjuvante das vacinas polissacarídicas.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea (VFA ⁴ . Hepatite A e febre tifoide)	Jong et al, 1998 Estados Unidos	Grupo 1 (n=71)	Grupo 2 (n=73)	Grupo 1 Taxas de soroconversão: 98,6% (n=70/71) IC95%: 92,4% a 100%	Grupo 2 Taxa de soroconversão: 100% (n=73/73) IC95%: 96% a 100%	TMG ³ 21,6 IC95%: 16,9 a 27,6	TMG ³ 20,2 IC95%: 15,8 a 25,6	TMG ³ -1,4 (IC95%: -7,6 a - 3,7) p<0,001	Quando a VFA ⁴ foi aplicada simultaneamente com a vacina febre tifoide (com ou sem a vacina Hepatite A), a resposta imune para a FA ¹ foi geralmente semelhante
Vacinação simultânea (VFA ⁴ , febre tifoide e Meningocócica quadrivalente (MenACWY-CRM).	Alberer et al, 2015 Alemanha e República Tcheca	N=99	N=100	Títulos de anticorpos protetores para FA ¹ no dia 29: Grupo 1: 97%, N=96/99	Títulos de anticorpos protetores para FA ¹ no dia 29: Grupo 2: 100%, N=100/100	Grupo 1 Dia 1 - 12 Dia 29 - 5,022	Grupo 2 Dia 1 - 9,05 Dia 29 - 5,244	Razão de concentração média geométrica para FA entre Grupo 1 - Grupo 2 (dia 29) 0,96 (IC95%: 0,65 a 1,41) Indicando não inferioridade da VFA nos grupos	A VFA ⁴ pode ser administrada junto com a MenACWY-CRM sem comprometer a resposta de anticorpos
Vacinação simultânea (VFA ⁴ e Dengue)	López et al, 2016 Colômbia e Peru	N=381	N=377	Soroconversão: Dia 0: 8,9% (n=34/381) Dia 28: Análise por protocolo: 100% (n=296/296) Análise intenção de tratar: 98,7% (n=373/378)	Soroconversão: Sai 0: 9,0% (N=34/377) Dia 28: Análise por protocolo: 99,7% (n=298/299) Análise intenção de tratar: 99,7% (n=375/376)	Não disponível	Não disponível	Diferença de soroconversão: Análise por protocolo: 0,334 (IC95%: -0,976, 1,87) (sim - não inferioridade) Análise intenção de tratar: -1,06 (IC95%: 2,81, 0,383) (sim - não inferioridade)	Administração simultânea de VFA ⁴ e Dengue (CYD-TDV) não teve impacto relevante na imunogenicidade da VFA ⁴

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea (VFA ⁴ + Sarampo com a Vacina meningocócica conjugada A - PsA-TT	Chowdhury et al, 2015 Mali e Gana	Crianças receberam a VFA ⁴ + Sarampo simultâneas com PsA-TT = Foram testados para FA ¹ nos diferentes grupos (expostos): Estudo A: N=174+162+177+160 Estudo B: N=60+60+61+59+60	Crianças não receberam vacina (controles): Estudo A: Grupo 4: N=168 Estudo B: Grupo 3: N=60	Título de FA ¹ ≥1: 8 %(IC95%) Estudo A Variou entre 67,8(60,4 a 74,6) a 79,3 (72,5 a 85,1). Estudo B Variou entre 95,1 (86,3 a 99,0) a 98,3 (91,1 a 100).	Título de FA ¹ NT ≥1: 8, % (IC95%) Estudo A: Controle-Grupo 4: 71.4 (64.0–78.1) Estudo B Controle-Grupo 3: 96.7 (88.5–99.6)	Estudo A Grupo 1A: 16.6 Grupo 1B: 15.0 Grupo 1C: 12.1 Grupo 2: 12.6 Estudo B Grupo 1A: 33.9 Grupo 1B: 33.3 Grupo 2A: 32.5 Grupo 2B: 31.6	Estudo A: Controle-Grupo 4 - 15.2 Estudo B: Controle: Grupo 3 - 29.1 (24.6–34.6)	Estudo A Comparação dos TMG ³ entre os grupos: P>0,05 (todos os grupos) Estudo B Comparação dos títulos médios geométricos entre os grupos: P>0,05 (todos os grupos) Estudo A: A diferença de ≥1: 8% Entre o grupo 4 e o grupo 1A (-7,9% (IC95%, -17,0 a 1,3)) Entre o grupo 4 e grupo 1B (-3,3% (IC95%, -12,8 a 6,4)) Entre o grupo 4 e grupo 1C (3,6% (IC 95%, -6,1 a 13,3)) Entre o grupo 4 e o grupo 2 (1,4% (IC 95%, -8,4 a 11,3)) A diferença em aumento ≥2 vezes percentual Entre o grupo 4 e grupo 1A (-1,3% (IC 95%, -11,2 a 8,6)) Entre o grupo 4 e o grupo 1B (-3,9% (IC 95%, -13,9 a 6,1)) Entre o grupo 4 e o grupo 1C 2,3% (IC 95%, -7,8 para 12,3) Entre o grupo 4 e o grupo 2 (-0,0% (IC 95%, -10,2 a 10,2))	A imunogenicidade da VFA ⁴ não foi afetada quando foi administrada simultaneamente com a vacina meningocócica conjugada A em crianças com 9 meses de idade.

								<p>Estudo B: A diferença na porcentagem ≥ 1: 8 Entre o grupo 3 e o grupo 1A (-1,7% (IC95%, -10,0 a 5,9) Entre o grupo 3 e o grupo 1B (0,0% (IC95%, -8,5 a 8,5)) Entre o grupo 3 e o grupo 2A (1,6% (IC 95%, -7,1 a 10,7)) Entre o grupo 3 e o grupo 2B e 0,1% (IC 95%, -8,5 a 8,7)</p> <p>Estudo B: A diferença no aumento ≥ 2 vezes Entre o grupo 3 e o grupo 1A (-8,3% (IC95%, -18,8 a 0,1)) Entre o grupo 3 e o grupo 1B (-1,7% (IC 95%, -13,1 a 9,6)) Entre o grupo 3 e o grupo 2A (-3,4% (IC 95% , -14,6 a 7,2)) Entre o grupo 3 e o grupo 2B (0,2% (IC 95%, -11,5 a 12,0))</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaio clínico) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaio clínico) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaio clínico) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ em doses fracionadas	Costa-Rocha et al, 2019 Brasil	Grupo 2: (n = 17) Grupo 3: (n = 19) Grupo 4: (n = 17) Grupo 5: (n = 18) Grupo 6: (n = 11)	N=16	Grupo 2: 10.447 UI 82%(n=14) Grupo 3: 3.013UI 83% (n=16) Grupo 4: 587UI 94% (n=16) Grupo 5: 158UI 80% (n=15) Grupo 6: 31UI 91% (n=10) Total - 71 de 82 (87%)	94%(N=15)	Resultados apresentados em gráfico (não foi possível identificar valores)	Resultados apresentados em gráfico (não foi possível identificar valores).	Não disponível	Sugere-se que a duração da imunidade na vacinação de adultos com subdoses de 17D é aceitável e comparável à observada para dose completa de referência, exceto para os grupos 158UI e 31UI que provocou menor proporção de soropositividade.
VFA ⁴ em doses fracionadas	Martins et al, 2013 Brasil	Grupo 2: n=115 Grupo 3: n=132 Grupo 4: n=131 Grupo 5: n=122 Grupo 6: n=118	Grupo 1 N=131	Soroconversão (%): Grupo 2: 99,1% (IC95%: 0.953; 1.000) Grupo 3: 97,7% (IC95%: 0.935; 0.995) Grupo 4: 96,9% (IC95%: 0.924; 0.992) Grupo 5: 88,5% (IC95%: 0.815; 0.936) Grupo 6: 66,9% (IC95%: 0.577; 0.753)	Soroconversão: Grupo 1: 97,7% (IC95%: 0.935; 0.995)	Grupo 2 - 12.190.6 Grupo 3 - 11.607.5 Grupo 4 - 12.145.0 Grupo 5 - 6837.3 Grupo 6 - 1970.2	Grupo 1 - 13,479.2	Razão dos TMG ³ em relação ao grupo de controle: Grupo 2 - 0.904 Grupo 3 - 0.861 Grupo 4 - 0.901 Grupo 5 - 0.507* Grupo 6 - 0.146* *p<0,001	Os resultados deste estudo indicam que a imunogenicidade de formulações de vacinas com 587 UI ou mais por dose é semelhante à dose de 27.476 UI (dose padrão)

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ doses fracionadas	Roukens et al, 2018 Holanda	N=40	N=35	Soroconversão: 97,5% (n=39/40)	Soroconversão: 97,1% (n=34/35)	10 anos após a vacinação: 54 (IC95%: 40 a 70)	10 anos após a vacinação: 55 (IC95%: 40 a 68)	Não disponível	A administração intradérmica de uma dose de um quinto da VFA ⁴ induziu uma resposta imune protetora que durou 10 anos após a vacinação. As pessoas que recebem uma dose fracionada da VFA ⁴ não precisam de uma dose de reforço para proteção a longo prazo contra a FA ¹
VFA ⁴ doses fracionadas	Lopes et al, 1988 Brasil	Doses fracionadas Vacina não estabilizada 1:10; n=17 1:60; n=18 1:100; n=19 1:1000; n=17 Vacina estabilizada 1:10, n=32 1:60; n=38 1:100; n=36 1:1000; n=16	Dose padrão Vacina não estabilizada: N=15 Vacina estabilizada: N=31	Soroconversão (segundo diluição): Vacina não estabilizada: 1:10 - 100% (n=17/17) 1:60 - 77,7% (n=14/18) 1:100 - 78,9% (n=15/19) 1:1000 - 58,8% (n=10/17) Vacina estabilizada: 1:10 - 100%(n=32/32) 1:60 - 89,4% (n=34/38) 1:100 - 86,1% (n=31/36) 1:1000 - 33,3% (12/36)	Soroconversão: Vacina não estabilizada: 100% (n=15/15) Vacina estabilizada: 100% (n=31/31)	Vacina estabilizada Padrão - 1790 1:10 - 2197 1:60 - 1987 1:100 - 1852 1:1000 -2214	Vacina não estabilizada Padrão - 1656 1:10 - 1955 1:60 - 1778 1:100 - 1636 1:1000 -1940	Não disponível	A adição à vacina de substâncias estabilizadoras não afetou a imunogenicidade e a antigenicidade das vacinas foi consistente, pois os quatro lotes da vacina estabilizada induziram resultados idênticos comparáveis com os da vacina em dose padrão.
Tipos de VFA ⁴ : ARILVAX TM e YF-VAX	Belmusto-Worn et al, 2005 Peru	N=652	N=329	Soroconversão Grupo vacina ARILVAX TM : 94,9% (n=619/652)	Soroconversão Grupo vacina YF-VAX ^R : 90,6% (n=298/329)	ARILVAX TM : 1,32	YF-VAX ^R : 1,26	Soroconversão: superior na ARILVAX do que na YF-VAX (IC95% da diferença das taxas de soroconversão) –12.8% a –2.5%; p<0,0001) no geral; assim como para todos os grupos de idade analisados (entre 9 meses e 10 anos de idade p<0,05). TMG ³ após 30 dias semelhantes: P =0,1404; (Diferença das médias=0,059; IC95%: -0,0194 a +0,1369).	O ARILVAX produziu uma taxa de resposta significativamente mais alta (taxa de soroconversão) do que o YF-VAX. As duas vacinas provocaram títulos de anticorpos neutralizantes equivalentes

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴ Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Tipos de VFA ⁴ (subcepas): FA 17DD Brasil e FA 17D-WHO. - VFA Brasil: 17DD- 013Z e FA 17DD- 102/84 - VFA WHO: FA 17D-213/77	Camacho et al, 2004 Brasil	N=543 N=270 (17DD- 013Z) N=273 (17DD- 102/84)	N=541 N=272 (FA 17D-WHO) N=272 (Placebo)	Soro positividade Dia 0: 17DD-013Z 22,6%(n=61/270) Dia 0: 17DD- 102/84 28,2% (n=77/273) Soro conversão: 17DD-013Z Intenção de tratar: 90,0% Por protocolo: 98,0% 17DD-102/84 Intenção de tratar: 90,8% Por protocolo: 99,5%	Soro positividade Dia 0: FA 17D-WHO 21,7% (n=59/272) Dia 0: Placebo 26,1% (71/272) Soro conversão FA 17D-WHO Intenção de tratar: 93,0% Por protocolo: 99,5% Placebo Intenção de tratar: 9,2% Por protocolo: 6,4%	17DD-013Z Por intenção de tratar: 14,059 Por protocolo: 14,536 17DD-102/84 Por intenção de tratar: 15,107 Por protocolo: 15,691	FA 17D- WHO Por intenção de tratar: 17,920 Por protocolo: 18,649 Placebo: Por intenção de tratar: 94 Por protocolo: 32	As diferenças entre as proporções de soro positividade pós-vacinação variaram de 0,35% a -1,95%, com limites de confiança inferiores a -5% (dados não mostrados) Diferenças na soro conversão variaram de -0,05% a -3,02% O limite inferior do intervalo de confiança de 90% da diferença entre as vacinas 17DD e a vacina 17D estava além do limite de equivalência	Foi descrita equivalência na imunogenicidade das vacinas das subcepas 17D WHO e 17DD brasileira
Tipos de VFA ⁴ (subcepas): 17DD-Brasil e 17D WHO. - VFA Brasil: 17DD - VFA WHO: 17D- 213/77 i	Collaborative Group for Studies with Yellow Fever Vaccine, 2015 Brasil	Grupo Exposição (VFA 17D- 213/77 i) N=981	Grupo Controle (VFA 17DD) N=985	Soro conversão: 81,9% (n=803/981)	Soro conversão: 83,2% (n=820/985)	2.516 mUI/mL (2.291-2.763) - exposição	3.223 mUI / mL (2.935- 3.540) - controle		As falhas na soro conversão após a vacinação apoiam a recomendação de uma dose de reforço em crianças dentro de 10 anos da primeira dose

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Tipos de VFA ⁴ : VFA-Berna, VFA-RKI VFA AP	Pfister et al, 2005 Suíça	Grupo 1, VFA- Berna: N=150	Grupo 2, VFA RKI: N=76 Grupo 3, VFA-AP: N=76	Grupo 1, VFA- Berna: Dia 1: 4,6% Dia 29: 100%	Grupos 2 e 3: Dia 1: Grupo 2: 3,9% Grupo 3: 5,2% Dia 29: Grupo 2: 100% Grupo 3: 100%	Dia 29 VFA-Berna (N=143) 1,184 IC(982-1426)	Dia 29 RKI (N=73) 1,050 IC (795-1,386) AP (N=72) 612 IC(474-791)	Não disponível	A vacina BERNA-YF mostrou-se ser tão segura e eficaz quanto as outras duas vacinas (RKI-YF) e AP-YF.
Tipos de VFA ⁴ : VFA-EUA (YF- VAX) VFA-Reino Unido (ARILVAX)	Monath et al, 2002 Estados Unidos	Grupo YF-VAX N=291	Grupo ARILVAX N=283	Grupo YF-VAX Soroconversão: 99,3% (n=289/291)	Grupo ARILVAX Soroconversão: 98,6%(n=279/283)	2,21	2,06	Comparação das taxas de soroconversão: p= 0,001. Comparação dos títulos médios de anticorpos: diferença = 0,15 (IC95%: 0,04, 0,26), p=0,010	Ambas as vacinas provocaram respostas médias de anticorpos bem acima do nível mínimo de proteção para a FA ¹
Tipos de VFA ⁴ : PM-YF e W-YF	Lang et al, 1999 Reino Unido	Grupo PM-YF: N=93	Grupo W-YF: N=92	Grupo PM-YF: Soroconversão: Dia 10 a14: 86% (n=80/93) Dia 28: 100% (n=93/93)	Grupo W-YF: Soroconversão: Dia 10 a14: 88% (n=81/92) Dia 28: 99% (n=91/92)	Grupo PM-YF: Título médio geométrico: Dia 10a14: 26(20- 33,6) Dia 28: 124(99,4-155)	Grupo PM-YF: Título médio geométrico: Dia 10a14: 18,4(14,8-22,8) Dia 28: 90,9 (71,9-115)	Anticorpos neutralizantes p=0,001	As duas vacinas FA 17D de diferentes fabricantes europeus de vacinas eram altamente imunogênicas e seguras e forneciam soroproteção equivalente.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ (vacinação primária) em diferentes doses (doses fracionadas)	Campi-Azevedo et al, 2014 Brasil	Grupo exposição: N=728 Grupo 2: N=144 Grupo 3: N=150 Grupo 4: N=140 Grupo 5: N=145 Grupo 6: N=149	Grupo 1) controle: N=157	Grupos exposição: Soroconversão: Total: 88,8% (N=642/728) Grupo 2: 100% (n=144/144) Grupo 3: 98% (n=147/150) Grupo 4: 97% (n=136/140) Grupo 5: 89% (n=130/145) Grupo 6: 57% (n=85/149)	Grupo 1) controle: Soroconversão: 98% (n=154/157)	88,8%	98,0%		Os resultados demonstraram que uma dose cinquenta vezes menor da vacina 17DD-YF (587 UI) é capaz de desencadear imunogenicidade semelhante, como evidenciado por títulos significativos de PRNT ² para FA ¹
VFA ⁴ e faixa etária	Monath et al, 2005 Estados Unidos	N=28 (60 a 69 anos) N=19 (70 anos ou mais)	Jovens: N=536	Soroconversão 100% (n=28/28) 100% (n=19/19)	Jovens: Soroconversão: 18-29=98% (n=182/185) 30-39=99% (n=138/140) 40-49=99% (n=139/141) 50-59=100% (n=70/70)	Idosos: 60-69 anos: 2.12 70e+: 2.54	Jovens: 59 anos ou menos: Entre 2.035 e 2.247	TAN ³ Todas as comparações de grupos de idade: p>0,05	Não foram identificadas diferenças nas respostas de anticorpos neutralizantes entre diferentes grupos de idade
VFA ⁴ segundo via de administração: subcutânea e transcutânea	Slifka et al, 2014, Estados Unidos	VFA ⁴ transcutânea N=39	VFA ⁴ subcutânea N=38	Soroconversão 82% (n=32/39)	Soroconversão 97% (n=37/38)	Não disponível	Não disponível	Vacinação transcutânea x vacinação subcutânea (p = 0,059)	A vacinação subcutânea resultou em taxas de soroconversão mais altas que a vacinação transcutânea

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ (vacinação primária) com a 17D (YFV-17D) segundo tempo de vacinação e idade	Jia et al, 2018 China	N=349	N=961	Soroconversão: 21 dias: 100% (n=349/349) IC95%: 98,95 a 100%	Não foi apresentado resultado de soroconversão, somente TMG ³ com o passar dos anos	Mediana de 237	2005 - 13.634 2006 - 18.441 2007 - 24.339 2008 - 30.750 2009 - 40.843 2010 - 54.270 2011 - 67.595 2012 - 85.330 2013 - 107.307 2014 - 149.672 2015 - 352.101	O anticorpo para FA ¹ foi regredido linearmente em relação à idade no momento da vacinação (X): Y = 1,093 + 0,059X (R2 = 0,9582)	Foi encontrada alta resposta imunogênica 21 dias após a vacinação no grupo 1 e em relação ao tempo de vacinação, observou-se um declínio nos TMG ³ com o passar dos anos, estando de acordo com a exigência de revacinação em intervalos de 10 anos
VFA ⁴ (vacinação primária e revacinação) Vacina intradérmica (dose fracionada) e vacina subcutânea (dose padrão)	Roukens et al, 2008 Holanda	N=77 (primovacinados - vacinação intradérmica) N=10 (revacinados - vacinação intradérmica)	N=78 (primovacinados - vacinação subcutânea)	N=77 Quatro semanas após a vacinação - 100% (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação - 91% (90% neutralização do vírus) N=10 (vacinação intradérmica) Antes da vacinação - 77% Duas semanas após a vacinação - 100%	N=78 (vacinação subcutânea) Quatro semanas após a vacinação - 100% (80% de neutralização do vírus) Quatro semanas após a vacinação 89% (90% de neutralização do vírus)	Não disponível	Não disponível		A administração intradérmica de 1/5 da dose da vacina convencional para FA ¹ não foi inferior à vacinação subcutânea padrão da dose completa no que diz respeito à resposta imune protetora: 2, 4 e 8 semanas após a administração, bem como um ano depois, os TAN ⁵ para FA ¹ eram idênticos nos indivíduos que receberam a vacina primária por via intradérmica ou subcutânea

				Um ano após a vacinação - 100%					
--	--	--	--	-----------------------------------	--	--	--	--	--

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 4: Principais resultados dos estudos analíticos – ensaios clínicos (continuação)

Exposição/ Intervenção	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ e uso de cloroquina como profilaxia	Bary et al, 1991 Estados Unidos	VFA ⁴ +Cloroquina: N=28	VFA ⁴ : N=22	VFA ⁴ +Cloroquina: Soroconversão: 100% (N=28/28)	VFA ⁴ : Soroconversão: 100% (N=22/22)	1,43 ± DP 0,60 (pico logarítmico médio)	1,21 ± 0,55 (pico logarítmico médio)	Não disponível	Doses rotineiras de cloroquina contra a malária não afetam a resposta de anticorpos à VFA ⁴ 17D.
VFA ⁴ e uso de Pirimetamina + Sulfadoxina preventivo	Crawley et al, 2012 Gana, Tanzânia, Moçambique e Quênia	VFA ⁴ e Pirimetamina+Sulfadoxina N=72	VFA ⁴ : N=64	VFA ⁴ e Pirimetamina+Sulfadoxina Soroconversão: 95,9% (n=69/72)	VFA ⁴ : Soroconversão: 100% (n=64/64) -	Não disponível	Não disponível	Não disponível	A administração simultânea de medicamentos antimaláricos e imunização de rotina para FA ¹ f não afeta a soroproteção
VFA ⁴ (17D) e Kwashiorkor	Brown e Katz, 1996 Uganda	VFA ⁴ e Kwashiorkor: N=8	VFA ⁴ : N=6	VFA ⁴ e Kwashiorkor: Soroconversão 12,5% (n=1/8)	VFA ⁴ : Soroconversão: 66,6% (n=4/6)	Não disponível	Não disponível	Soroconversão p<0,05	Crianças com Kwashiorkor não desenvolveram anticorpos adequados para FA ¹ quando comparados com crianças saudáveis.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (ensaios clínicos) correspondem ao período de 1973- 2019

(b) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 5: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – estudos de coorte analíticos

Autor/Ano/País	População de estudo e N de sujeitos	Crítérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Michel et al, 2015 Senegal e Guiana Francesa	N=284 Crianças de 9 a 15 meses de idade, ambos os sexos, sem VFA ⁴	1) Contraindicação a uma das vacinas utilizadas, uma doença crônica conhecida ou uma infecção aguda presente no dia da vacinação	Vacinação simultânea da VFA ⁴ e Sarampo	Grupo de exposição: Vacina sarampo 7 a 28 dias antes de receber VFA ⁴ . Grupo controle: Vacina sarampo e VFA ⁴ simultâneas	TAN ⁵ título \geq 1:10 - protetor (PRNT ²) Desfecho foi aferido 28 e 60 dias após VFA ⁴
Goujon et al, 2017 França e Senegal	N=131 Crianças de 6 a 24 meses, de pais não endêmico para a FA ¹ e que receberam VFA ⁴ e sarampo antes de viajar para uma área endêmica para FA ¹	1) Relato de vacina sarampo (sozinha ou em combinação com caxumba e rubéola) em seu cartão de imunização 2) Com infecção conhecida pelo HIV	Vacinação simultânea VFA ⁴ e sarampo	Grupo de exposição: Grupo 3: Vacina sarampo e VFA ⁴ intervalo de 1 a 27 dias Grupos controle: Grupo 1: Vacina sarampo e VFA ⁴ intervalo < 24 horas Grupo 2: Vacina sarampo e VFA ⁴ intervalo >27 dias.	TAN ⁵ 1:10 - protetor (PRNT ²)
Sibailly et al, 1997 Costa do Marfim	N=75 Crianças (não informado a idade)	Não informado	VFA ⁴ e HIV	Grupo de exposição – Crianças que apresentaram resultado positivo para HIV-1 Western blot com > = 15 meses de idade foram consideradas infectadas pelo HIV Grupo controle – Crianças com um imunoenensaio enzimático negativo para o HIV-1/2 com > = 15 meses de idade foram consideradas não infectadas pelo HIV.	TAN ⁵ (Aumento nos títulos de febre amarela de <10 na pré-vacinação para > = 10 na amostra pós-vacinação) (PRNT ²) Desfechos foram avaliados no dia 0 da vacinação e em média 5 meses após a vacinação

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (coorte) correspondem ao período de 1986 - 2017

(b) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 5: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – estudos de coorte analíticos (continuação)

Autor/Ano/País	População de estudo e N de sujeitos	Crítérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Yvonne et al 1986 Senegal	N=183 Crianças (Não informado a idade)	Não disponível	Vacinação simultânea VFA ⁴ e Hepatite B	Grupos de exposição: Grupo I. VFA ⁴ , hepatite B, DTP-Pólio e sarampo – três sessões – intervalo de seis meses Grupo II. VFA ⁴ , hepatite B, DTP-Pólio e sarampo – intervalo de três meses Grupo controle: Grupo III. VFA ⁴ , DTP-Pólio e sarampo (intervalos de dois ou seis meses)	TAN ⁵ (Uma redução de 90-100% nas placas, em comparação com os controles, foi considerada positiva) (PRNT ²) Desfecho foi avaliado em dois meses após a vacinação
Roukens et al, 2011 Holanda	N=58 Viajantes idosos saudáveis que tinham indicação de VFA ⁴ com base em seu destino de viagem Voluntários saudáveis jovens	Crítérios de exclusão 1) Haviam recebido anteriormente a VFA ⁴ 2) Apresentavam imunidade comprometida devido à alguma doença 3) Em uso de medicação imunossupressora 4) Grávidas.	VFA ⁴ e idade (>60 anos e 18 a 40 anos)	Grupo de exposição: >60 anos Grupo controle: 18 a 40 anos	TAN ⁵ (PRNT ²) Desfecho foi aferido nos dias 0, 10, 14 e 28 após a vacinação
Veit et al, 2009 Suíça	N=102 Pessoas com relato de uma viagem a um destino tropical entre 1996 a 2005 e com pelo menos uma dose da VFA ⁴	Não disponível	VFA ⁴ e HIV	Grupo de exposição: VFA ⁴ após o diagnóstico de HIV Grupo controle: VFA ⁴ sem diagnóstico de HIV	TAN ⁵ 1) 1:≥ 10 - protetor 2) 1: < 10 - não protetor (PRNT ²) Desfecho foi aferido dentro de 1 ano após a vacinação, entre 1 a 10 anos e após os 10 anos

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (coorte) correspondem ao período de 1986 - 2017

(a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 5: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – estudos de coorte analíticos (continuação)

Autor/Ano/País	População de estudo e N de sujeitos	Critérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Silva et al, 2016 Brasil	N=63 Indivíduos com 18 anos ou mais, encaminhados para receber a VFA ⁴	1) pessoas com condições imunossupressoras que não a infecção pelo HIV (diabetes, doenças crônicas do fígado ou rins, câncer e uso de terapia imunossupressora sistêmica nos últimos 3 meses). 2) Grávidas	VFA ⁴ e HIV	Grupo de exposição: pacientes vacinados VFA ⁴ , infectados pelo HIV com uma contagem de células T CD4 acima de 350/ml, medida nos 4 meses anteriores. Grupo controle: pacientes vacinados VFA ⁴ não infectados pelo HIV	TAN ⁵ (PRNT ²) Desfecho foi aferido nos dias 7, 14, 28, 56, 84 e 365 após VFA ⁴
Wieten et al, 2016 Holanda	N=45 Indivíduos identificados retrospectivamente, contatados via correio que receberam a VFA 17D por motivos de viagem Indivíduos saudáveis haviam sido vacinados há 0 e 22 anos.	Não disponível	VFA ⁴ , terapia imunossupressora e resposta imunológica a longo prazo	Grupo de exposição: VFA ⁴ + terapia imunossupressora Grupo controle: VFA ⁴ (tempo de vacinação (0 e 22 anos)	TAN ⁵ (ocorrência de pelo menos 80% de neutralização do vírus, em uma diluição sérica de 1:10) (PRNT ²) Desfecho foi aferido 30 dias após a vacinação
Nasidi et al, 1992 Nigéria	N=101 Mulheres, agricultoras, pequenas comerciantes ou donas de casa, com idade entre 15 e 50 anos	Não disponível	VFA ⁴ em gestantes	Grupo de exposição: VFA ⁴ em gestantes Grupo controle: VFA ⁴ em não gestantes	Título positivo para IgM e presença de anticorpos neutralizantes. (PRNT ²) Elisa Desfecho foi avaliado antes e 24 semanas após a VFA ⁴
Guerra et al, 1997 Brasil	N=228 Estudantes matriculados no primeiro grau	Não disponível	VFA ⁴ (vacinação primária em massa)	Grupo de exposição: Vacinação primária em massa da VFA ⁴ Grupo controle: não vacinados VFA ⁴	TAN ⁵ (PRNT ²) Desfecho aferido seis meses após a VFA ⁴ em massa

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (coorte) correspondem ao período de 1986 - 2017

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 5: Principais resultados dos estudos analíticos – estudos de coorte analíticos

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
Vacinação simultânea da VFA ⁴ e Sarampo	Michel et al, 2015 Senegal e Guiana Francesa	VFA ⁴ e sarampo simultâneas: N=54	Vacina sarampo 7 a 28 dias antes da VFA ⁴ : N=225	VFA ⁴ e sarampo simultâneas: PRNT ² positivo: 90,7% (n=49/54)	Vacina sarampo 7 a 28 dias antes da VFA ⁴ : PRNT ² positivo: 92,9% (n=209/225)	Não disponível	Não disponível	Comparação dos PRNT ² não mostrou diferença significativa entre os grupos (p = 0,6). Não foram observadas diferenças significativas nos valores de PRNT ² segundo local de inclusão dos sujeitos da pesquisa, ou segundo o tempo entre a VFA ⁴ e a coleta de sangue	Não houve diferença significativa na resposta de anticorpos para FA ¹ entre o teste e os grupos controle
Vacinação simultânea VFA ⁴ e sarampo	Goujon et al, 2017 França e Senegal	N=62	Grupo 1: N=50 Grupo 2: N=19	100% (n=62/62)	Grupo 1: 92% (n=46/50) Grupo 2: 100% (n=19/19)	3697	Grupo 1 - 2872 Grupo 2 - 4076	Soroconversão: A comparação entre o grupo exposto e o grupo 1 mostrou uma diferença de 8% (IC95%: 0,4–15,5)	Os resultados podem apoiar uma revisão das recomendações atuais de vacinação relativas à administração dessas duas vacinas vivas atenuadas no mesmo dia ou com pelo menos 28 dias de intervalo. Os achados não mostram diferença estatisticamente significante se o intervalo entre as duas vacinas for superior a 24 horas, mas a resposta imune parece ser reduzida quando as duas vacinas são administradas ao mesmo tempo.

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (coorte) correspondem ao período de 1986 - 2017

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 5: Principais resultados dos estudos analíticos – estudos de coorte analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ e HIV	Sibailly et al, 1997 Costa do Marfim	N=18	N=57	Soroconversão 16,6% (n=3/18)	Soroconversão 73,6% (n=42/57)	32	33	Soroconversão p<0,0001 (0,1-0,6) RR=0,2	Crianças infectadas pelo HIV podem responder menos à VFA do que as crianças não infectadas pelo HIV
Vacinação simultânea VFA ⁴ e Hepatite B	Yvonnet et al, 1986 Senegal	Grupo I. N=59 Grupo II. N=46	Grupo III. N=78	Soroconversão: Grupo I: 91,5% (n=54/59) Grupo II: 93,4% (n=43/46)	Soroconversão Grupo III: 93,5% (n=73/78)	Grupo I - 19,4 Grupo II - 23,6	Grupo III - 31,8	TMG ³ p=0,02 Comparação entre os grupos I e II com o grupo III	Anticorpos contra a FA ¹ foram detectados em uma proporção semelhante em lactentes imunizados com a VFA ⁴ isoladamente ou com uma associação da VFA ⁴ e hepatite B. No entanto, uma proporção mais baixa de altos níveis de anticorpos contra a FA ¹ foi observada quando as vacinas foram injetadas ao mesmo tempo
VFA ⁴ e idade (>60 anos e 18 a 40 anos)	Roukens et al, 2011 Holanda	N=28	N=30	Soroconversão 100% (n=28/28)	Soroconversão 100% (n=30/30)	Não disponível	Não disponível	Diferença média no título de anticorpos (entre grupo controle e exposto): Dia 0: + 1,7 UI/ml Dia 10: +2,9 UI/ml Dia 14: +1,8 UI / ml Dia 28: +1,5 UI / ml	Indivíduos idosos apresentaram resposta tardia de anticorpos. Postula-se que, com a idade avançada, uma resposta imunológica mais fraca à VFA ⁴ permite que o vírus atenuado cause níveis mais altos de viremia

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (coorte) correspondem ao período de 1986 - 2017

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 5: Principais resultados dos estudos analíticos – estudos de coorte analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ e HIV	Veit et al, 2009 Suíça (dados referentes ao N divergentes)	Grupo: VFA ⁴ e HIV+ N=78: até 1 ano após a VFA N=70: 1 a 10 anos após a VFA N=11: > 10 anos de VFA ⁴	Grupo: VFA ⁴ N=66: até 1 ano após a VFA ⁴ N=70: 1 a 10 anos após a VFA ⁴ N=92: >10 anos após a VFA ⁴	Grupo: VFA ⁴ e HIV+ Títulos não protetores: Até 1 ano: 16,6% (n=13/78) 1 a 10 anos: 22,8% (n=16/70)	Grupo: VFA ⁴ Títulos não protetores: Até 1 ano: 3,0% (n=2/66) 1 a 10 anos: 13,0% (n=12/ 92)	Não disponível	Não disponível	Soroconversão p=0,01 (dentro de 1 ano após a vacinação) p=0,07 (entre 1 ano e 10 anos após a vacinação)	Comparados com indivíduos não infectados pelo HIV, os pacientes infectados pelo HIV respondem a VFA com TAN mais baixos, demonstram mais frequentemente TAN não protetores e podem experimentar um declínio mais rápido destes durante o acompanhamento
VFA ⁴ e HIV	Silva et al, 2016 Brasil	Grupo: VFA ⁴ e HIV+: N=12	Grupo VFA ⁴ : N=45	Grupo VFA e HIV+: Soroconversão Dia 0: 33% (n=4/12) Dia 28: 100% (n=12/12) 1 ano: 91,6% (n=11/12)	Grupo VFA: Soroconversão Dia 0: 38% (n=17/45) Dia 28: 100% (n=45/45) 1 ano: 95,5% (n=43/45)	Não disponível	Não disponível	Infecção por HIV e imunogenicidade p=0,021 (0,13-0,83) OR ajustada:0,32 Medida de associação ajustada Idade: p=0,57 (0,96-1,07) OR: 1,01 Sexo: p=0,42 (0,12-2,50) OR:0,54 VFA ⁴ prévia: p=0,77 (0,25-6,48) OR:1,27	A infecção pelo HIV parece diminuir a durabilidade das respostas de anticorpos neutralizantes ao vírus da FA ¹

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (coorte) correspondem ao período de 1986 - 2017

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 5: Principais resultados dos estudos analíticos – estudos de coorte analíticos (continuação)

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado: % (n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ , terapia imunossupressora e resposta imunológica a longo prazo.	Wieten et al, 2016 Holanda	VFA ⁴ + terapia imunossupressora N=15	VFA ⁴ N=30	VFA ⁴ + terapia imunossupressora: Soroconversão 100% (n=15/15)	VFA ⁴ : Soroconversão 96,7% (n=29/30)	23,9 UI/ml	21,7 UI/ml.	Encontrou-se um declínio no título de anticorpos ao longo do tempo entre os indivíduos saudáveis (p=0,001)	O uso de medicação imunossupressora de baixa dose não influencia a resposta imune à vacina 17D. Com o tempo, teve-se um declínio de anticorpos específicos para FA ¹ no grupo controle.
VFA ⁴ em gestantes	Nasidi et al, 1992 Nigéria	VFA ⁴ em gestantes: N=101	VFA ⁴ em não gestantes: N=404	VFA ⁴ em gestantes: Soroconversão -Antes da VFA ⁴ : 21,8% (n=22/101) 17,8% (n=18/101) anticorpos neutralizantes -Após 24 semanas VFA ⁴ : 30,7% (n=31/101) IgM 49,5% (n=50/101) anticorpos neutralizantes.	VFA ⁴ em não gestantes: Soroconversão -Antes da VFA ⁴ : 14,8% (n=60/404) 50,4% (n=204/404) anticorpos neutralizantes - Após 24 semanas VFA ⁴ : 86,9% (n=351/404) IgM 93,1% (n=376/404) anticorpos neutralizantes.	Não disponível	Não disponível	Comparação das taxas de soroconversão em mulheres grávidas e não grávidas: p<0,0001	A taxa de soroconversão foi significativamente mais baixa em mulheres grávidas
VFA ⁴ (vacinação primária em massa)	Guerra et al, 1997 Brasil	VFA ⁴ N=173	Não vacinados: N=55	VFA ⁴ Soroconversão Soropositivos: 75% (n=131/173) Soronegativos: 17% (n=30/173) Inconclusivos: 7% (n=12/173)	Não vacinados: Soropositivos: 9% (n=5/55) Soronegativos: 87% (n=48/55) Inconclusivos: 4% (n=2/55)	Não disponível	Não disponível	p=0,001 para a comparação de resultados da sorologia para o vírus entre vacinados e não vacinados Razão de soropositividade em vacinados (situação vacinal validada) e controles: Resultado bruto: 8,7 (3,8 a 20,2) Resultado ajustado pela idade: 7,7 (3,5 a 17,3)	A efetividade da vacinação, definida pela soropositividade para o vírus, ficou abaixo dos níveis esperados para a vacina 17D

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (coorte) correspondem ao período de 1986 - 2017

(a) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 6: Principais características metodológicas dos estudos analíticos – estudos transversal analíticos

Autor/Ano/País	População de estudo e N de sujeitos	Crítérios de exclusão	Exposição ^(a)	Grupos de exposição ^(a) e controle ^(b)	Desfecho e método de sorologia
Noronha et al, 2019 Brasil	N=1.138 Crianças entre 9 meses e 12 anos, que receberam a VFA ⁴ na rotina das unidades de imunização básica nos primeiros dois anos de vida e não foram revacinadas.	1) doenças autoimunes, imunossupressão transitória ou permanente, hemoglobinopatias, 2) histórico de transfusão de sangue ou tratamento com soro hiperimune até 90 dias antes da coleta de sangue	VFA ⁴ e tempo de vacinação	Grupos de exposição (tempo desde a VFA ⁴): Grupo 2: 1 ano Grupo 3: 2 anos Grupo 4: 4 anos Grupo 5: 7 anos Grupo 6: 10 anos Grupo 1 (controle): 30 a 45 dias (até 6 meses)	TAN ⁵ (i) soropositivos - maior ou igual a 10; (ii) indeterminado - maior ou igual a 5 e menor que 10; (iii) soronegativo - abaixo de 5 (PRNT ²) Desfecho foi aferido em diferentes momentos.
Lindsey et al, 2018 Estados Unidos	N=221 Viajantes que receberam a VFA ⁴	Não informado	VFA ⁴ e tempo de vacinação	Grupo de exposição Vacinação há 10 anos ou mais Grupo controle Vacinação há menos de 10 anos	TAN ⁵ 1≥10 - protetor (PRNT ²) Desfecho foi aferido com mais ou com menos que 10 anos após a VFA ⁴
Miyaji et al, 2017 Brasil	N=94 Pessoas saudáveis com idade ≥ 18 anos previamente vacinadas VFA ⁴ , independentemente do número de doses e do tempo desde a última vacinação	1) Gestantes 2) Pacientes imunocomprometidos 3) Portadores de quadro febril agudo 4) Pessoas com testes positivos ou indeterminados para HIV e gravidez	VFA ⁴ e idade	Grupo de exposição: Grupo 1: ≥ 60 anos de idade (N=46) Grupo controle: Grupo 2: 18 a 59 anos de idade (N=48)	TAN ⁵ (PRNT ²)

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (transversal) correspondem ao período de 2017 - 2019

(c) "Grupo exposto" corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) "Grupo controle" corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)

Apêndice 6: Principais resultados dos estudos analíticos – estudos transversal analíticos

Exposição/Intervenção estudada	Autores/Ano/País	N		Resultado:%(n) com o desfecho		Resultado: Título médio de anticorpos		Valor de p ou IC95% na comparação	Conclusão
		Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)	Exposto ^(a)	Controle ^(b)		
VFA ⁴ e tempo de vacinação	Noronha et al, 2019 Brasil	Tempo desde a VFA ⁴ (controle): 30 a 45 dias: N=165	Tempo desde a VFA ⁴ (expostos): 1 ano: N=140 2 anos: N=136 4 anos: N=122 5 anos: N=135 6 anos: N=126	Tempo desde a VFA ⁴ (controle): 30 a 45 dias: Soroconversão 86,7% (n=143/165)	Tempo desde a VFA ⁴ (expostos) Soroconversão 1 ano: 76,4% (n=107/140) 2 anos: 71,3% (n=97/136) 4 anos: 59% (n=72/122) 5 anos: 42,2% (n=57/135) 6 anos: 46% (n=58/126)	47,9 (38,3 – 59,9)	1 ano: 33,2 (IC 95% 25,9 – 42,5) 2 anos: 25,0 (IC 95% 20,0 - 31,2) 4 anos: 14,8 (IC 95% 11,6 – 19,1) 5 anos: 8,6 (IC 95% 7,1 – 10,5) 6 anos: 10,0 (IC 95% 8,2 – 12,1) Total: 20,2 (IC 95% 18,3 – 22,3)	Medidas de associação entre soropositividade para FA ¹ e tempo desde a vacinação 30-45 dias (referência para comparação): OR=1,00 1 ano: OR=0,50 2 anos: OR=0,38 4 anos: OR=0,22 5 anos: OR=0,11 6 anos OR=0,13	Os dados apoiam a necessidade de revacinação de crianças que vivem em áreas com circulação do vírus da FA ¹ em humanos ou em outros primatas. Os dados também apoiam a mudança de uma dose de reforço para 4 anos de idade para aqueles que foram vacinados principalmente contra a FA ¹ nos primeiros dois anos de vida
VFA ⁴ e tempo de vacinação	Lindsey et al, 2018 Estados Unidos	VFA ⁴ há >10 anos: N=66	VFA ⁴ há <10 anos: N=155	VFA ⁴ há >10 anos: Soroconversão: 10 a 19 anos: 81% (n=34/42) 20 a 29 anos: 81% (n=13/16) 30 anos ou mais: 88% (n=7/8)	VFA ⁴ há <10 anos: Soroconversão: 0 a 4 anos: 94% (n=128/136) 5 a 9 anos: 95% (n=18/19)	0 a 4 anos: 298 5 a 9 anos: 84	10 a 19 anos: 62 20 a 29 anos: 58 30 anos ou mais: 24	Títulos de anticorpos comparados entre aqueles que foram vacinados há > 10 anos e < 10 anos - p=0,01	Embora a porcentagem de vacinados com PRNT ² positivo e títulos de anticorpos tenha diminuído com o tempo, uma única dose da VFA ⁴ forneceu proteção duradoura para a maioria dos viajantes.
VFA ⁴ e idade	Miyaji et al, 2017 Brasil	≥ 60 anos de idade N=46	18 a 59 anos de idade: N= 48	≥ 60 anos de idade Soroconversão 87% (n=40/46)	18 a 59 anos de idade: Soroconversão 93,8% (n=45/48)	Não disponível	Não disponível	Comparação ≥ 60 anos e os 18 a 59 anos de idade: Soroprevalência: p=0,263 TMG ³ p=0,022	Não houve diferença na soropositividade entre idosos e jovens e nenhuma correlação entre o tempo desde a vacinação e os títulos de anticorpos contra o vírus da FA ¹

¹Febre amarela; ²Teste de neutralização por redução de placas; ³Título médio geométrico; ⁴Vacina Febre Amarela; ⁵Título de anticorpo neutralizante; ⁶Título médios

*Para a busca dos artigos na literatura não houve delimitação de período. Os estudos analíticos (transversal) correspondem ao período de 2017 - 2019

- (a) “Grupo exposto” corresponde ao grupo de intervenção (ensaios clínicos) ou expostos/casos (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle). (b) “Grupo controle” corresponde ao grupo de comparação (ensaios clínicos) ou grupo não exposto/controle (estudos observacionais analíticos: coortes ou caso-controle)