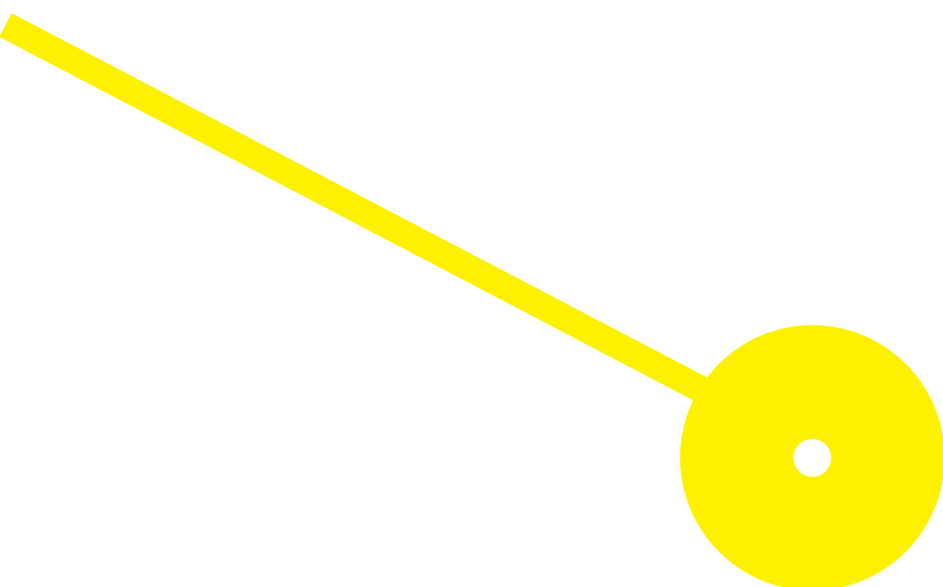




A efetividade da vacina da gripe Uma revisão sistemática com meta- análise de ensaios clínicos controlados aleatórios versus estudos observacionais.

André Miguel dos Santos de Castro Martins

07/2023





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



A efetividade da vacina da gripe
Uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos controlados aleatórios
versus estudos observacionais.

Autor

André Miguel dos Santos de Castro Martins

Orientadores

Professor Doutor João P. Martins

Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto

CEAUL – Centro de Estatística e Aplicações, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

Professora Doutora Marlene Santos

Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto

Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Instituto Politécnico do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Ramo/Área de Especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradecer ao Professor João Paulo Martins, pela ajuda e pela disponibilidade inexcedíveis. Sem ele este trabalho não seria, seguramente, possível.

Agradecer à Professora Marlene Santos por toda a disponibilidade e orientação.

A todos os Professores de ESS e da FFUC que contribuíram para a minha formação académica.

Agradecer também, à minha família. À Vânia que sempre me apoiou e incentivou na continuação da minha carreira académica, aceitando alguma ausência, sabendo que isso seria importante para a minha realização pessoal e bem-estar. Aos meus pais que foram sempre um porto de abrigo e que sempre incentivaram em todo o percurso académico. Aos meus tios que estiveram sempre lá. Ao meu irmão, que foi sempre o meu exemplo, pela sua brilhante carreira académica.

Resumo

Introdução: A gripe é uma doença respiratória causada pelo vírus influenza, altamente transmissível em humanos. Nesta tese, desenvolve-se uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados e de estudos observacionais, do tipo *test negative design* para avaliar a efetividade da vacina da gripe sazonal em seres humanos com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos.

Métodos: A revisão seguiu os critérios do PRISMA e a metodologia proposta foi registada no PROSPERO. Foi efetuada uma pesquisa eletrónica na MEDLINE e na biblioteca Cochrane para identificar todos os estudos relevantes. Os dados foram recolhidos e analisados utilizando os pacotes RISmed e metafor do software R.

Resultados: A pesquisa identificou um total de 2993 registos, dos quais 126 estudos de 73 artigos foram incluídos na meta-análise. Desses estudos, 9 eram ensaios clínicos aleatorizados e 117 eram *test negative design*. A efetividade global para os ensaios clínicos aleatorizados foi de 48% (IC 95%: 42-54). Para os estudos *test negative design* os valores de efetividade gerais ajustados foram de 39,9% (IC 95%: 31-48) e os não ajustados foram de 41% (IC 95%: 37-45). Discussão e Conclusão: A concordância entre as estirpes incluídas na vacina e as estirpes em circulação é o fator mais importante na efetividade da vacina. O método laboratorial de confirmação da gripe é uma possível fonte de viés na estimativa da efetividade da vacina.

Palavras-chave: Gripe, *test negative design*, ensaios clínicos aleatorizados, vacina da gripe, eficácia, efetividade, revisão sistemática, meta-análise.

Abstract

Introduction: Influenza is a respiratory disease caused by the influenza virus, which is highly transmissible in humans. This is a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies, the test negative design, to assess the vaccine effectiveness of seasonal influenza vaccines in humans aged 15 to 64 years.

Methods: The review adhered to the PRISMA criteria and the proposed methodology was registered on PROSPERO. An electronic search was conducted in MEDLINE and Cochrane's library to identify all relevant studies R software.

Results: The search identified a total of 2993 records, of which 126 studies from 73 papers were included in the meta-analysis. Of these studies, 9 were randomized controlled trials and 117 were test negative design. The randomized controlled trials pooled vaccine effectiveness was 48% (95% CI: 42-54). For the test negative design studies, the adjusted vaccine effectiveness was 39.9% (95% CI: 31-48) and the non-adjusted was 41% (95% CI: 37-45).

Discussion and Conclusion: The match between strains included in the vaccine and strains in circulation is the most important factor in the vaccine effectiveness. Laboratorial method for confirmation of influenza is a possible source of bias when estimating vaccine effectiveness.

Keywords: Influenza, test negative design, clinical trials, influenza vaccine, efficacy, effectiveness, systematic review, meta-analysis.

Índice

1.	Introdução.....	1
1.1.	Vacinação contra o vírus Influenza	2
1.2.	Efetividade da vacina da gripe.....	3
2.	Métodos.....	7
2.1.	Estratégia de procura de artigos	7
2.2.	Critérios de inclusão.....	7
2.3.	Medida de efeito	9
2.4.	Extração e análise de dados.....	9
2.5.	Análise estatística	9
2.6.	Avaliação da qualidade.....	10
3.	Resultados.....	11
3.1.	Avaliação do risco de viés.....	18
3.2.	Análise de Subgrupos.....	20
4.	Discussão.....	22
4.1.	Limitações do estudo.....	23
5.	Conclusão.....	24
	Referências Bibliográficas.....	25
	Anexos.....	40

1. Introdução

A gripe é uma doença respiratória resultante da infeção pelo vírus Influenza. É mais prevalente nos períodos frios, com picos de infeção entre novembro e abril no Hemisfério Norte e entre junho e outubro no Hemisfério Sul (1). O vírus Influenza é altamente transmissível em humanos (1). A transmissão do vírus ocorre por meio de partículas microscópicas expelidas durante actividades respiratórias, como a fala, tosse ou espirro (2). Os contactos mais próximos (a menos de 1 metro) com uma pessoa infetada podem representar, por isso, uma situação de risco (3). O contágio pode também verificar-se indiretamente quando há contacto com gotículas ou outras secreções do nariz e da garganta de uma pessoa infetada – por exemplo, através do contacto com maçanetas das portas, superfícies de utilização pública, etc (4). Os estudos demonstram que o vírus da gripe pode sobreviver durante algumas horas nas superfícies (5).

A infeção pelo vírus Influenza afeta, anualmente, cerca de 10% da população mundial (6). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que se verifiquem, um bilião de casos de gripe a nível mundial todos os anos, e que destes 3 a 5 milhões sejam casos severos. Trata-se, portanto de uma doença associada a uma elevada morbilidade e mortalidade significativa, estimando-se 650000 mortes anuais (7) resultantes da infeção por Influenza. A gravidade da doença pode variar significativamente. Para a maior parte da população saudável pode ter uma apresentação assintomática ou ligeira condicionando recuperações rápidas e pouco complicadas. Os sintomas mais comuns, nestes casos, são a febre, mialgias, e sintomas respiratórios tais como a tosse, sintomas estes de fácil resolução (8). Mais raramente, e em especial em grupos de risco, como doentes crónicos e imunodeprimidos, a infeção pode apresentar manifestações mais agressivas, associadas a uma morbilidade e mortalidade significativas (1). Os sintomas acima descritos verificam-se, mas evoluem para quadros mais graves como a pneumonia (9). Há risco de coinfeções com outros vírus e bactérias. A gripe pode agravar problemas de saúde crónicos como o enfisema pulmonar, bronquite crónica ou asma. A gripe pode ainda agravar a doença arterial coronariana ou a insuficiência cardíaca (10).

A gripe é causada por diversos vírus RNA da família Orthomyxoviridae. Os vírus da gripe são classificados em quatro tipos A, B, C e D (11). Os quatro géneros do vírus Influenza, são identificados por diferenças antigénicas nas suas nucleoproteínas e proteína de matriz (12). Apenas os tipos A, B, e C estão associados a infeções em humanos (13), e o tipo C muito raramente (14), daí que as vacinas da gripe incluam apenas Influenza A e Influenza B. O Influenza A é dividido

em subtipos baseado na presença de hemaglutininas específicas (HA) e proteínas neuroaminidases na superfície do vírus, sendo que os mais comuns em circulação são o A(H1N1) e o A(H3N2). O Influenza B compreende duas linhagens específicas, Victoria e Yamagata (1).

O tratamento da gripe difere consoante a gravidade da doença. Na grande maioria dos casos o tratamento centra-se no controlo sintomático. Recorre-se a anti-inflamatórios não esteróides como o ibuprofeno, o naproxeno, diclofenac, ou ácido acetilsalicílico ou a fármacos analgésicos e antipiréticos como o paracetamol para o controlo da febre e das dores musculares. Para que a evolução da sintomatologia seja o mais favorável possível, importa destacar a importância de uma boa hidratação (6). Só em situações mais graves se recorre a anti-víricos para controlar a evolução da doença. As duas classes de antivirais usadas no tratamento de gripe são os inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) e os inibidores da proteína M2, derivados de adamantano (estes últimos em desuso). Os inibidores da neuraminidase apresentam bons níveis de eficácia, e atuam impedindo a libertação do vírus pela célula infetada (15).

1.1. Vacinação contra o vírus Influenza

A forma mais eficaz de prevenir a infeção por Influenza é a vacinação (16). Existem dois tipos de vacinas contra o vírus da gripe, as vacinas inativadas e as vacinas de vírus vivos atenuados (LAIV) (17). As vacinas inativadas são de dois tipos, as trivalentes (TIV) que incluem dois subtipos do vírus Influenza A (H1N1 e H3N2) e um do vírus Influenza B, e as tetravalentes (QIV) que comparativamente com as TIV incluem mais um subtipo do vírus Influenza B. Ambas são administradas através de uma injeção intramuscular. Em Portugal apenas estão disponíveis as vacinas inativadas (18), as únicas vacinas recomendadas para crianças com idade inferior a 2 anos, mulheres grávidas e indivíduos com idade superior a 65 anos. As LAIV são administradas através de aplicação intranasal e são recomendadas para indivíduos saudáveis com idades entre os 2 e os 49 anos, exceto grávidas (7).

Desde os anos 40 do século passado que a técnica mais utilizada na produção da vacina na gripe se centra na replicação vírica em que ovos de galinha servem de substrato. Porém, esta utilização causa, em alguns casos, o desenvolvimento de reações alérgicas, sendo esta uma das limitações desta técnica de replicação. Por outro lado, em situações pandémicas a demanda de ovos pode representar um atraso no processo, que já de si não é o mais rápido. Recentemente, têm surgido novas técnicas como a cultura de células, quer de tecidos de mamíferos como de insetos que

vieram minimizar o tempo e maximizar a produção (1,19,20). O substrato utilizado na replicação vírica é apontado como um factor que pode influenciar a efetividade das vacinas da gripe (21). As campanhas de vacinação contra a gripe sazonal representam um grande investimento para os países desenvolvidos. Segundo informação do governo português aponta-se para um investimento de 15 milhões de euros na campanha de vacinação contra a gripe sazonal de 2022 (22). Torna-se, portanto, importante aferir a efetividade da vacina e perceber se os resultados obtidos, coincidem com os resultados esperados pelos ensaios clínicos aleatorizados (RCT).

1.2. Efetividade da vacina da gripe

Para avaliar a efetividade da vacina da gripe recorre-se essencialmente a dois tipos de estudos, os RCTs e estudos observacionais. De entre os estudos observacionais os mais utilizados são os estudos de Coorte e, principalmente, o estudo caso controlo mais conhecido como test negative design (TND) (23).

Os RCTs são sempre realizados para a autorização de introdução no mercado da vacina referente ao ano em questão (24,25). Pode dizer-se que este tipo de estudo é o procedimento experimental de referência (*gold standard*) no que concerne a estudos científicos (26,27). Para avaliar a eficácia de um dado medicamento ou neste caso vacina, dois grupos de pessoas são formados. A um grupo de indivíduos é inoculada a vacina e ao outro é administrado um placebo. A incidência da doença, num grupo e no outro, é comparada para avaliar a eficácia da vacina (VER). São ensaios, geralmente duplamente cegos, isto é, ensaios em que nem os participantes, nem o investigador, sabem em que grupo estão incluídos os primeiros. Estes testes são realizados de forma controlada e em que a administração e o controlo das condições do indivíduo são mais rigorosas (26,27). Isto pode explicar alguma diferença na eficácia esperada da vacina e na eficácia que posteriormente se verifica. Os resultados dos RCTs são apresentados como o risco relativo (28,29), em que se demonstra a diferença de probabilidade de desenvolver determinada condição, tendo ou não sido administrada a vacina. A fórmula de cálculo do risco relativo é apresentado na equação 1, em que I é uma dada intervenção e E um evento.

$$RR = \frac{p(E|I)}{p(E|\tilde{I})}$$

Equação 1 – Fórmula de cálculo do risco relativo.

Estes ensaios, além de muitos dispendiosos e demorados (30), têm uma aplicação mais limitada em algumas populações como grávidas e crianças daí que os estudos observacionais tenham, também eles, grande relevância no estudo de VER.

Nos últimos anos, a efetividade da vacina da gripe tem sido avaliada principalmente pelos TND (30–32). Pessoas com sintomas mais ou menos severos acorrem ao hospital ou outro local de prestação de cuidados de saúde e é-lhes realizado um teste para confirmar a presença do vírus. Indivíduos com resultado positivo serão os casos, os negativos os controlos. A efetividade da vacina (VE) é medida comparando a frequência com que os vacinados e os não vacinados contraem a infeção (33,34). Os resultados dos estudos de VE que utilizam a metodologia do tipo TND são apresentados sob a forma de risco de chances (35), que demonstram a diferença de probabilidade de desenvolver determinada condição, tendo ou não sido administrada a vacina. Este tipo de estudo controla bem os vieses e apresenta resultados robustos (36,37). A fórmula de cálculo do risco de chances é apresentado na equação 2, que demonstra a razão entre as chances de uma dada intervenção (I) nos grupos em que dado evento (E) se verifica ou não.

$$OR = \frac{p(I|E)}{p(\bar{I}|E)} / \frac{p(I|\bar{E})}{p(\bar{I}|\bar{E})}$$

Equação 2– Fórmula de cálculo do risco de chances.

Uma das grandes vantagens dos estudos TND é poder ser aplicado com facilidade a qualquer população, independentemente de pertencer ou não a um grupo de risco, além de determinar se diferentes vírus da gripe que circulam em condições de mundo real podem influenciar a VE da gripe (27). Além disso, é uma forma de avaliação mais rápida e barata que outros estudos observacionais como os estudos de Coorte (38). Os estudos TND são, no entanto, estudos que não estão isentos de viés. São estudos indicados sobretudo para doentes em ambulatório, não apresentando resultados tão robustos para doentes em internamento (39). Outra das fontes de viés mais mencionada na literatura é o facto de utilizar apenas informação sobre doentes com sintomas gripais que impliquem o recurso aos sistemas de saúde. Dado que a maioria dos casos de gripe não exigem tratamento hospitalar, alguns dados serão difíceis de generalizar (40). No sentido de serem obtidos resultados mais fiáveis e completos sobre uma dada população, será útil a utilização de estudos do tipo TND associados a estudos de Coorte, em que informação sobre

doentes assintomáticos, que contraíram a doença, e que não tiveram de recorrer aos serviços de saúde não seja perdida e tenhamos dados de efetividade na prevenção da doença mais próximos da realidade (40,41).

Assim, RCT e TND são utilizados em contextos diferentes. Os RCTs continuam a ser o *gold standard* para o licenciamento de utilização, mas os estudos observacionais são a principal ferramenta para o controlo da efetividade anual das diferentes vacinas (24).

Conceitos de eficácia e efetividade são vistos como sinónimos na expressão de resultados da vacinação. Importa referir que eficácia está associada a resultados de ensaios clínicos enquanto que a efetividade está associada a resultados dos estudos observacionais (24), sendo que os dados serão avaliados em conjunto dado tratar-se dos mesmos tipos de resultados.

A VE da gripe depende de um complexo conjunto de interações entre o hospedeiro que incluem a vacinação e a infeção natural, o vírus e fatores ambientais (42), tais como o período do ano, a exposição a locais de maior risco e contacto com portadores da doença.

Existem um conjunto de fatores que interferem na VE da gripe e que podem introduzir viés nas estimativas. Uma das maiores fontes de viés é a falta concordância das linhagens de vírus incluídas na vacina e aquelas que se encontram em circulação em determinada temporada de vacinação. A OMS possui sistemas de vigilância e monitorização da gripe com o objetivo de perceber quais as linhagens em circulação a nível mundial. Cinco centros de referência localizados nos EUA, Reino Unido, Austrália, Japão e China são responsáveis por compilar a informação emitida por cada país, apontar as linhagens que, previsivelmente, serão mais prevalentes no ano seguinte, e essas são as que devem constar na próxima vacina de gripe sazonal (43). Em fevereiro de cada ano os peritos da OMS definem as estirpes a incluir nas vacinas sazonais do hemisfério norte. (44). A grande taxa de mutação vírica, que incluem processos menos marcados como o *drift* antigénico e alterações profundas chamadas de *shift* antigénico, fazem com que nem sempre as linhagens sejam as esperadas, com notório prejuízo na VE. No *drift* antigénico, glicoproteínas da membrana sofrem alterações em áreas expostas aos anticorpos, mas sem grande alteração estrutural, enquanto que no *Shift* antigénico há alterações em segmentos genéticos a modificações estruturais profundas levando à mudança de subtipo, de H1 para H3, por exemplo. *Shift* antigénico está, normalmente associado a crises pandémicas mundiais, como ocorreu em 1918, a gripe espanhola ou mais recentemente a gripe das aves provocada pelo vírus da gripe H1N1 (11).

Outro fator a ter em conta é a vacinação prévia. Muitos estudos pretendem perceber se, e em que medida a vacinação prévia interfere na VE sazonal. A infeção natural e a vacinação vão interferir no sistema imunológico do indivíduo. No plano teórico, é expectável que possa haver alguma imunidade pré-existente, quer por infeção prévia quer por vacinação (45) e com isso poderá favorecer-se resistência à doença. Os resultados não são consensuais e todos apontam para uma grande dificuldade em controlar todas as variáveis que podem interferir com os resultados (46).

Também as comorbilidades são determinantes (47), especialmente tendo em conta que os principais grupos aos quais se recomenda a vacinação são aqueles que têm mais problemas de saúde associados. Pode-se analisar a influência das comorbilidades em duas vertentes, a capacidade de a interação com vacina ser suficientemente robusta para uma boa capacidade de proteção e as comorbilidades como influência determinante na resistência à infeção mesmo que atenuada pelo uso da vacina. A presença de doença e condição que degrade física e psicologicamente o indivíduo interfere com a capacidade do sistema imunológico, quer na resposta à vacina, quer na resistência à doença.

Por último, fatores como altura da administração da vacina (48), características individuais como a idade (47,49), sexo (47), condições especiais como a gravidez (50) parecem poder condicionar a VE da gripe. Até mesmo o humor no momento na administração foi estudado como possível influência (51), não se verificando, no entanto, evidência de influência.

O objetivo desta meta-análise centra-se em rever as evidências científicas de artigos RCT e os estudos observacionais, TND. Os primeiros por, como referido anteriormente, serem os estudos mais valorizados e com resultados mais robustos. Por seu lado, os estudos de TND são selecionados por permitirem uma avaliação de resultados de efetividade de forma rápida, e por serem atualmente os mais utilizados na avaliação de VE (52).

A meta-análise debruçar-se-á na população adulta para evitar o risco de utilizar amostras onde a presença de comorbilidades tenha uma grande prevalência. As crianças foram excluídas porque não são, normalmente vacinadas, exceto quando apresentam comorbilidades. No caso dos idosos, grupo de risco, além de apresentarem mais vezes comorbilidades, os dados relativos à VE apresentam-se como efetividade relativa de diferentes esquemas vacinais e/ou tipos de vacinas. Este facto é facilmente explicável pela recomendação de vacinação de todos os indivíduos idosos. Isto impede a obtenção de dados absolutos de efetividade e consequentemente a comparação dos dados com os estudos observacionais.

2. Métodos

Esta meta-análise procurou reunir evidências de artigos publicados entre os anos de 2013 e 2023.

Foram seguidas as linhas de orientação PRISMA para meta-análises em saúde (53). Esta revisão, bem como o seu protocolo de pesquisa, foi registada no repositório de protocolos de pesquisa de revisões sistemáticas PROSPERO com o número CRD42023397974.

2.1. Estratégia de procura de artigos

Para identificar todos os artigos relevantes foi desenvolvida uma pesquisa eletrónica a partir das bases de dados de artigos, MEDLINE (via PubMed) e Cochrane. No caso da pesquisa PubMed recorreu-se ao package RISmed (54),  software (55). A última pesquisa foi realizada em março de 2023. Também foram pesquisados artigos incluídos em meta-análises relevantes. A estratégia de pesquisa detalhada está disponível no registo PROSPERO. Foram apenas incluídos artigos em inglês para evitar qualquer tipo de erro relacionado com traduções.

2.2. Critérios de inclusão

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise cumprem os seguintes critérios de inclusão:

- Informação suficiente para o cálculo da eficácia/efetividade.
- Artigos publicados entre 2013 e 2023.
- Casos de gripe confirmados laboratorialmente.
- Artigos que incluam população humana com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos.
- Participantes nos estudos do tipo TND devem ter sido vacinados há pelo menos 14 dias para serem considerados vacinados.
- Comparador foi o placebo para os RCTs e não vacinados no caso dos TND's.
- Artigos publicados em inglês.
- Artigos com dados isolados para cada temporada.

(ver Figura 1 –PRISMA).

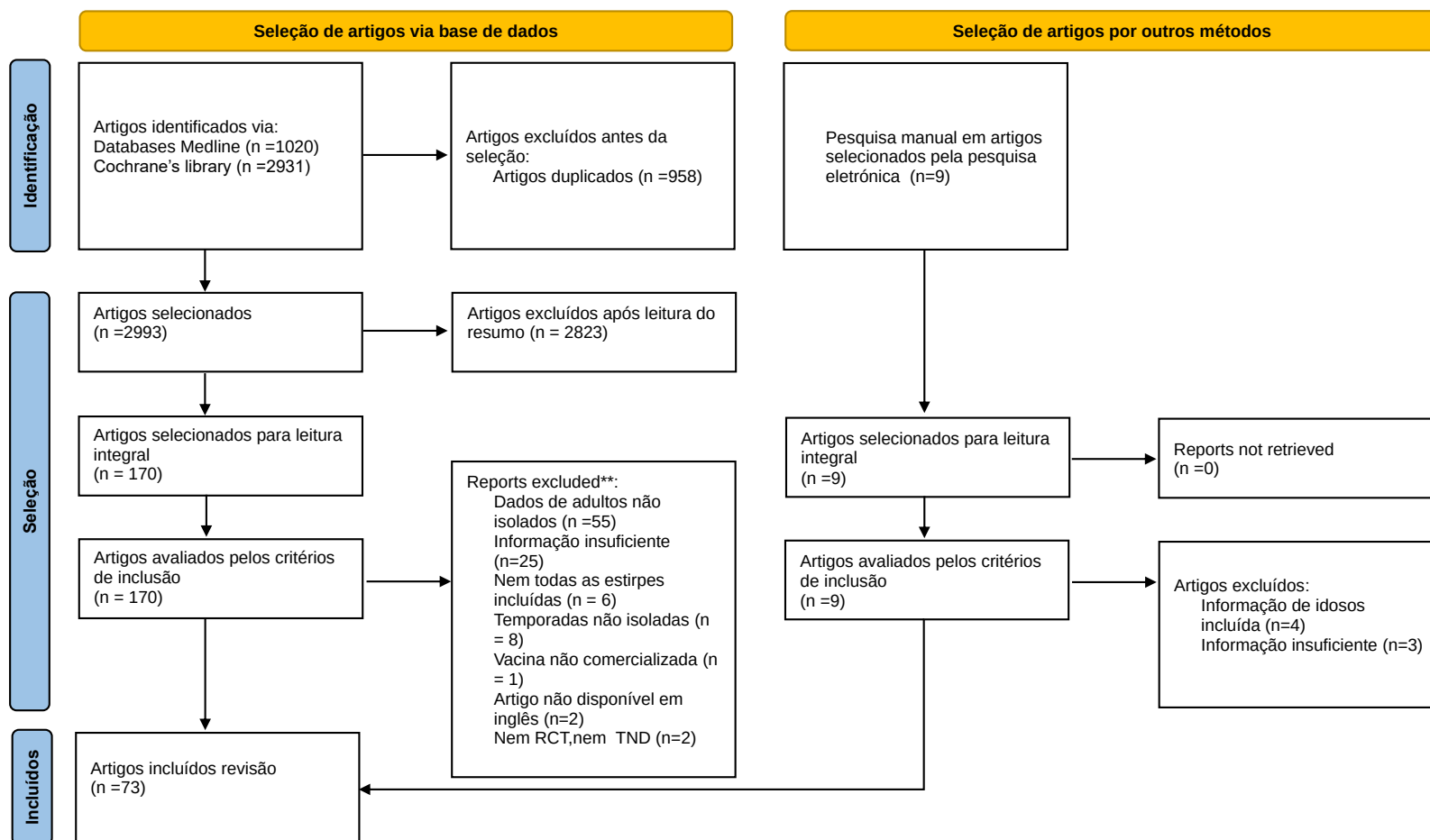


Figura 1 – Prisma de seleção de artigos.

2.3. Medida de efeito

Nesta meta-análise estão incluídos dados em que não há controlo da percentagem de vacinados, daí que seja necessário a utilização da fórmula do Risco de Chances em detrimento do risco relativo característico dos RCTs. A VE será, portanto, calculada pela seguinte forma, e em que o OR foi definido pela equação 2:

$$VE = 1 - OR$$

Equação 3 – Fórmula de cálculo da efetividade da vacina.

2.4. Extração e análise de dados

Dois autores avaliaram independentemente a elegibilidade dos estudos. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro autor.

Após seleção por leitura do título e resumo, procedeu-se à leitura integral do artigo para avaliação da elegibilidade tendo em conta os critérios de inclusão.

Toda a informação de interesse dos artigos selecionados foi extraída independentemente por cada um dos autores. Os números de vacinados positivos, vacinados negativos, não vacinados positivos e não vacinados negativos foram registados segundo método de referência do artigo, avaliação por PCR ou teste de antigénio. Quando mais do que um método de referência foi utilizado num mesmo artigo, esse mesmo artigo tem mais do que uma linha de recolha de dados. Foi retirada informação adicional, que inclui, ano da publicação do artigo, população em estudo, e o método de referência de avaliação escolhido. Informação sobre estirpes e linhagens da vacina e do vírus em circulação também é registada desde que disponível no artigo. Todos estes dados foram introduzidos no software Microsoft Excel®.

Após a revisão sistemática foi desenvolvida a meta-análise com recurso ao package metafor (56),  software.

2.5. Análise estatística

A apresentação gráfica dos resultados dos estudos selecionados foi realizada através de gráficos de floresta de acordo com o tipo de estudo (RCT e TND) e tipo de vacina (TIV, QIV e LAIV). Valores

de efetividade de vacina inferiores a -200 são omitidos. Os intervalos de confiança para o OR são baseados na transformação logarítmica com base e , o que acelera a convergência com a normalidade (57). Todas as estimativas foram obtidas de acordo com um modelo de efeitos fixos ou aleatórios através da metodologia da máxima verossimilhança restrita (REML). Quando aplicável, as estimativas de heterogeneidade τ^2 entre estudos foram, igualmente, obtidas segundo a metodologia REML (56). Quando qualquer resultado obtido foi zero foi-lhe adicionado 0,5.

A estatística I^2 foi calculada para avaliar a percentagem da variância total que se deve à variância dos estudos. Valores acima de 0,75 foram considerados como excessivamente elevados e a qualidade da evidência produzida, neste caso, foi considerada baixa. No caso de valores inferiores a 0,25, aplicou-se um modelo de efeitos fixos. Para valores compreendidos entre os 0,25 e os 0,75 foi usado o modelo de efeitos aleatórios. Os intervalos de confiança foram calculados usando o ajustamento de Knapp and Hartung (35).

O gráfico em funil foi utilizado para a avaliação visual de possível viés de publicação. O método *trim and fill* (58) e o teste de Egger foram igualmente aplicados para avaliar possível viés de publicação (35).

A estimativa global da efetividade foi calculada com base no logaritmo do RR/OR e respetivo desvio padrão. A VE e VER resultam de exponenciação desses valores.

2.6. Avaliação da qualidade

Dois autores avaliaram os estudos incluídos na meta-análise no que toca ao risco de viés usando instrumentos de avaliação apropriados. As inconsistências foram resolvidas pelo terceiro autor. A ferramenta de risco de viés da *Cochrane database* (RoB2) foi usado para os RCT (59). A informação foi introduzida na ferramenta Excel RoB2 para efetivação da ferramenta (disponível no site riskofbiasinfo.org).

Os artigos que utilizaram o TND foram avaliados para o risco de viés pela ferramenta de avaliação Robins-I para Non-randomized Studies of intervention (60), tendo em conta sete domínios de avaliação. Quando foram utilizadas estimativas de efetividade não ajustadas, por dados ajustados indisponíveis ou não aplicáveis, há um risco claro de viés associado à estimativa não ajustada que foi tido em conta na avaliação do domínio, *confounding bias*.

Uma análise de sensibilidade foi efetuada para controlo do efeito dos artigos com alto risco de viés. A ferramenta de avaliação Robins-I aplicada aos estudos TND, com avaliação de cada um dos sete domínios está disponível em anexo.

3. Resultados

A pesquisa identificou um total de 2993 artigos, depois de excluídos os duplicados (ver Figura. 1). Foi feita a leitura integral de 172 artigos para avaliar elegibilidade tendo em conta os critérios de inclusão. Um total de 126 estudos, retirados de 73 artigos foram incluídos na meta-análise. Destes, 9 são RCT e 117 são do tipo TND. O processo de seleção está detalhado no fluxograma PRISMA (Figura 1). Os artigos selecionados contemplam 82 estudos do hemisfério norte e 41 estudos do hemisfério sul. Seis estudos englobam informação de ambos os hemisférios. Nos estudos desenvolvidos em mais que um país da Europa, o país é descrito como Europa (ex. estudos I-MOVE).

As principais características de cada estudo RCT são apresentadas na Tabela 1. As mesmas características dos estudos TND são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 1 – Características dos estudos RCT.

Autor	País	Temporada	Vacina	Concordância de estirpe	Teste de diagnóstico
Liebowitz 2020 (61)	EUA	2012-2013	QIV	Concordante	PCR
Steinhoff 2017a (62)	Nepal	2011-2012	TIV	Desconhecido	PCR
Steinhoff 2017b (62)	Nepal	2012-2013	TIV	Concordante	PCR
Macbride 2017a (63)	Austrália	2008-2009	TIV	Concordante	PCR
Macbride 2017b (63)	Austrália	2008-2009	TIV	Desconhecido	PCR
Petrie 2016a (64)	EUA	2007-2008	TIV	Concordante	PCR
Petrie 2016b (64)	EUA	2007-2008	LAIV	Concordante	PCR
Madhi 2014a (65)	África do Sul	2011-2012	TIV	Discordante	PCR
Madhi 2014b (65)	África do Sul	2011-2012	TIV	Desconhecido	PCR

Tabela 2 – Características dos estudos TND

Autor	País	Temporada	Vacina	Concordância de estirpe	Teste de diagnóstico
Kissling 2023 (66)	Europa	2021-2022	QIV e LAIV	Discordante	PCR
Tenforde 2023 (67)	EUA	2021-2022	QIV	Discordante	PCR
Kim 2022 (68)	Canada	2021-2022	QIV	Discordante	PCR
Price 2022 (69)	EUA	2021-2022	QIV	Discordante	PCR
Richard 2022a (70)	EUA	2012-2013	LAIV	Discordante	PCR, RT
Richard 2022b (70)	EUA	2013-2014	LAIV	Discordante	PCR, RT
Richard 2022c (70)	EUA	2014-2015	LAIV	Discordante	PCR, RT
Richard 2022d (70)	EUA	2012-2013	TIV	Discordante	PCR, RT

Richard 2022e (70)	EUA	2013–2014	TIV	Discordante	PCR, RT
Richard 2022f (70)	EUA	2014–2015	TIV	Discordante	PCR, RT
Sominina 2021 (71)	Russia	2018–2019	TIV	Concordante	PCR
Hyder 2021b (72)	India	2018–2019	QIV	Discordante	PCR
Sturmann 2021a (73)	Europa	2019–2020	TIV e QIV	Discordante	PCR
Stuurman 2021b (73)	Europa	2019–2020	TIV e QIV	Discordante	PCR
Grijalva 2021a (74)	EUA	2019–2020	TIV e QIV	Discordante	PCR
Grijalva 2021b (74)	EUA	2019–2020	TIV e QIV	Discordante	PCR
Hu 2021 (75)	EUA	2019–2020	No	Discordante	PCR
Martin 2020a (76)	EUA	2016–2017	QIV	Concordante	PCR
Martin 2020b (76)	EUA	2017–2018	QIV	Concordante	PCR
Stuurman 2020a (77)	Europa	2018–2019	QIV	Concordante	PCR, RT
Stuurman 2020b (77)	Europa	2018–2019	QIV	Concordante	PCR, RT
Rizzo 2020 (78)	Itália	2018–2019	QIV	Discordante	PCR
Qahtami 2020 (79)	Arábia Saudita	2018–2019	TIV	Desconhecido	PCR
Redlberger–Fritz 2020a	Áustria	2016–2017	QIV, TIV,	Discordante	PCR
Redlberger–Fritz 2020b	Áustria	2017–2018	QIV, TIV,	Discordante	PCR
Redlberger–Fritz 2020c	Áustria	2018–2019	QIV, TIV,	Concordante	PCR
Rose 2020 (81)	Europa	2019–2020	QIV, TIV e	Discordante	PCR
Ando 2019 (82)	Japão	2018–2019	QIV	Desconhecido	RT
Segaloff 2019a (39)	EUA	2014–2015	TIV	Discordante	PCR
Segaloff 2019b (39)	EUA	2015–2016	TIV	Concordante	PCR
Flannery 2019 (83)	EUA	2018–2019	TIV e QIV	Discordante	PCR
Kissling 2019 (84)	Europa	2016–2017	TIV	Discordante	PCR
Blanchette 2019 (85)	Canadá	2010–2011	TIV	Desconhecido	PCR
Costantino 2019 (86)	Itália	2018–2019	QIV e TIV	Provável	PCR
Pebody 2019 (87)	Reino Unido	2017–2018	QIV e TIV	Desconhecido	PCR
Chon 2019 (88)	Japão	2015–2016	QIV	Desconhecido	PCR, RT
Molgaard–Nielsen 2019	Dinamarca	2010–2011	TIV	Desconhecido	Desconhecido
Regan 2019 (90)	Austrália	2016	QIV	Discordante	PCR
Kissling 2019a (91)	Dinamarca	2018–2019	QIV e TIV	Discordante	PCR
Kissling 2019b (91)	Europa	2018–2019	QIV e TIV	Discordante	PCR
Kissling 2019c (91)	Reino Unido	2018–2019	QIV e TIV	Discordante	PCR
Kissling 2019d (91)	Dinamarca	2018–2019	QIV e TIV	Discordante	PCR
Skowronski 2019 (92)	Canadá	2017–2018	Desconhecido	Concordante	PCR
Regan 2019a (93)	Austrália	2012	TIV	Desconhecido	PCR
Regan 2019b (93)	Austrália	2013	TIV	Desconhecido	PCR
Regan 2019c (93)	Austrália	2014	TIV	Desconhecido	PCR
Regan 2019d (93)	Austrália	2015	TIV	Desconhecido	PCR
Thompson 2018a (85)	EUA	2010–2011	No	Desconhecido	PCR
Thompson 2018b (94)	EUA	2011–2012	No	Desconhecido	PCR
Thompson 2018c (85)	EUA	2012–2013	No	Desconhecido	PCR
Thompson 2018d (85)	EUA	2013–2014	No	Desconhecido	PCR
Thompson 2018e (85)	EUA	2014–2015	No	Desconhecido	PCR
Thompson 2018f (85)	EUA	2015–2016	No	Desconhecido	PCR
Flannery 2018a (86)	EUA	2017–2018	QIV e TIV	Concordante	PCR
Flannery 2018b (95)	EUA	2017–2018	QIV e TIV	Concordante	PCR
Chan 2018 (96)	China	2017–2018	QIV e TIV	Desconhecido	PCR
Seki 2018 (97)	Japão	2016–2017	QIV	Concordante	RT
Wu 2018 (98)	China	2016–2017	TIV	Discordante	PCR
Yaron–Yakobi 2018a (99)	Israel	2014–2015	QIV, TIV, LAIV	Discordante	PCR
Yaron–Yakobi 2018b (99)	Israel	2015–2016	QIV, TIV, LAIV	Discordante	PCR
Skowronski 2018 (100)	Canadá	2017–2018	QIV e TIV	Desconhecido	PCR
Stein 2017a (101)	Israel	2016–2017	QIV e TIV	Concordante	PCR

Stein 2017b (101)	Israel	2016–2017	QIV e TIV	Concordante	PCR
Pebody 2017 (102)	Reino Unido	2017–2018	QIV e TIV	Discordante	PCR
Skowronski 2017a (94)	Canadá	2015–2016	TIV	Concordante	PCR
Skowronski 2017b (103)	Canadá	2015–2016	TIV	Concordante	PCR
Kuliese 2017 (104)	Lituânia	2015–2016	TIV	Desconhecido	PCR
Ma 2017	China	2014–2015	TIV	Discordante	PCR
Seki 2017a (105)	Japão	2013–2014	QIV	Desconhecido	RT
Seki 2017b (105)	Japão	2014–2015	QIV	Desconhecido	RT
Seki 2017c (105)	Japão	2015–2016	QIV	Concordante	RT
McAnerney 2016 (106)	África do Sul	2015	TIV	Desconhecido	PCR
Fielding 2016 (107)	Austrália	2015	TIV	Discordante	PCR
Petrie 2016a (108)	EUA	2014–2015	QIV	Discordante	PCR
Petrie 2016b (108)	EUA	2014–2015	QIV	Discordante	PCR
Rizzo 2016 (109)	Itália	2014–2015	TIV	Discordante	PCR
Lytras 2016 (110)	Grécia	2014–2015	TIV	Discordante	PCR
Rondy 2016 (111)	Europa	2013–2014	TIV	Concordante	PCR
Gherasim 2016 (112)	Espanha	2014–2015	TIV	Discordante	PCR
Redlberger-Fritz 2016	Áustria	2014–2015	TIV	Discordante	PCR
Kelly 2016a (114)	Austrália	2011	TIV	Concordante	PCR
Kelly 2016b (114)	Austrália	2011	TIV	Concordante	PCR
Kelly 2016c (114)	Austrália	2012	TIV	Discordante	PCR
Kelly 2016d (114)	Austrália	2012	TIV	Discordante	PCR
Kelly 2016e (114)	Austrália	2013	TIV	Discordante	PCR
Kelly 2016f (114)	Austrália	2013	TIV	Discordante	PCR
Bissielo 2016a (115)	Nova Zelândia	2015	TIV	Discordante	PCR
Bissielo 2016b (115)	Nova Zelândia	2015	TIV	Discordante	PCR
Cheng 2015 (116)	Austrália	2014	TIV	Concordante	PCR
Levy 2015a (117)	Tailândia	2009–2010	TIV	Discordante	PCR
Levy 2015b (117)	Tailândia	2010–2011	TIV	Concordante	PCR
Levy 2015c (117)	Tailândia	2011–2012	TIV	Concordante	PCR
Levy 2015d (117)	Tailândia	2012–2013	TIV	Discordante	PCR
McAnerney 2015a (118)	África do Sul	2010	TIV	Concordante	PCR
McAnerney 2015b (118)	África do Sul	2011	TIV	Concordante	PCR
McAnerney 2015c (118)	África do Sul	2012	TIV	Discordante	PCR
McAnerney 2015d (118)	África do Sul	2013	TIV	Concordante	PCR
McAnerney 2015e (118)	África do Sul	2014	TIV	Discordante	PCR
Rondy 2015 (119)	Europa	2012–2013	TIV	Discordante	PCR
Filipovic 2014 (120)	Croácia	2010–2011	TIV	Concordante	PCR
Turner 2014a (121)	Nova Zelândia	2014	TIV	Desconhecido	PCR
Turner 2014b (121)	Nova Zelândia	2014	TIV	Desconhecido	PCR
Levy 2014a (122)	Austrália	2010	TIV	Concordante	PCR
Levy 2014b (122)	Austrália	2011	TIV	Concordante	PCR
Levy 2014c (122)	Austrália	2012	TIV	Concordante	PCR
Yang 2014 (123)	China	2012–2013	TIV	Concordante	Isolamento
Sullivan 2014 (115)	Austrália (124)	2012	TIV	Discordante	PCR
Skowronski 2014a (125)	Canadá	2011–2012	TIV	Discordante	PCR
Skowronski 2014b (126)	Canadá	2013–2014	TIV	Concordante	PCR
Skowronski 2014c (127)	Canadá	2012–2013	TIV	Discordante	PCR
Kavanagh 2013 (128)	Escócia	2010–2011	TIV	Concordante	PCR
Castilla 2013 (129)	Espanha	2011–2012	TIV	Concordante	PCR

As amostras presentes nos nove estudos RCT variam entre os 85 e os 7515 participantes. A VER varia entre os -2 e os 70%. A heterogeneidade entre estudos é baixa: $I^2 = 9.9\%$ e a estatística Q de Cochrane é igual a 11.5 (p value 0.18). As vacinas trivalentes (TIV) foram as mais usadas (7 estudos). Vacinas QIV e LAIV são usadas em apenas um dos estudos cada. Todos os indivíduos que participam num dos estudos (65) são HIV positivos. O contacto com o vírus da gripe no artigo (61) é provocado deliberadamente. Foi encontrada concordância entre as estirpes incluídas na vacina e aquelas que são mais prevalentes em circulação em seis estudos (61–64). Em dois dos três estudos (63,65), verifica-se discordância entre as estirpes incluídas na vacina e as mais prevalentes em circulação. Os estudos extraídos de (62), incluem apenas mulheres grávidas. O estudo (61) apresenta resultados positivos para o vírus influenza em indivíduos que apresentam *Doença-tipo-gripe* (ILI) e indivíduos que não apresentam os sintomas. O objetivo definido para o trabalho é comparar os resultados de efetividade de RCT e TND quando há presença dos sintomas (ILI). Os estudos extraídos de (62,63) incluem duas temporadas consecutivas. Na Figura 2 é apresentado o gráfico de floresta para a VE nos estudos RCT.

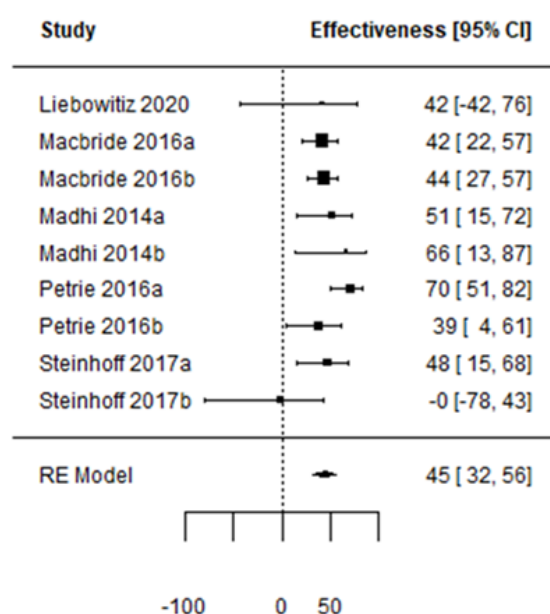


Figura 2 – Gráfico de floresta para efetividade da vacina (estudos RCT)

Nos estudos TND o tamanho das amostras varia entre os 62 e os 59150 participantes. A efetividade das vacinas varia entre os -19 e os 70%. A heterogeneidade entre os artigos é muito elevada: $I^2 = 93.4\%$ e Q de Cochran's =247 (p-value <0.001).

No que toca aos estudos TND em que foram apenas usados um tipo de vacina, as vacinas TIV foram as mais utilizadas (62 estudos), seguidas pelas QIV (19 estudos). Vacinas LAIV foram apenas utilizadas em três estudos. Seis estudos usaram os três tipos de vacinas. Em oito estudos, o tipo de vacina utilizada não é claro. O gráfico de floresta, para a efetividade ajustada das vacinas TIV com concordância entre as estirpes incluídas na vacina e aquelas que são mais prevalentes em circulação é apresentada na Figura 3 ao passo que os valores de efetividade ajustada quando não se verifica concordância são apresentados na Figura 4. As Figuras 5 a 8 apresentam resultados de efetividade para os outros tipos de vacina.

A efetividade global das vacinas TIV quando se verifica concordância das estirpes é de 48%, descendo esta mesma efetividade para 39% quando há discordância. Para as vacinas QIV a efetividade global estima-se de 34%. Quando são usadas vacinas TIV e QIV no mesmo estudo a efetividade cifra-se nos 37%. Em estudos que usam vacina LAIV a efetividade apresentada é muito reduzida, na ordem dos 5%. Por último, verifica-se uma efetividade de 33% nos estudos em que são usados os três tipos de vacina.

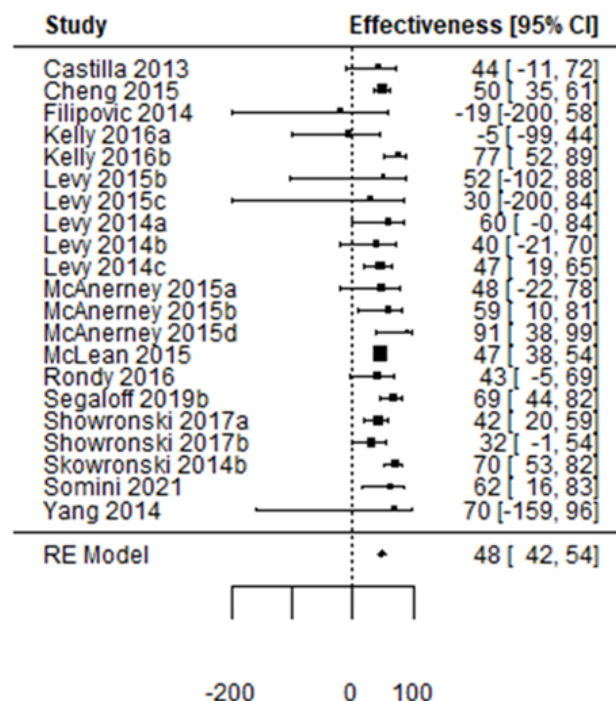


Figura 3 – Gráfico de floresta para efetividade da vacina (Vacinas TIV e quando há concordância das estirpes)

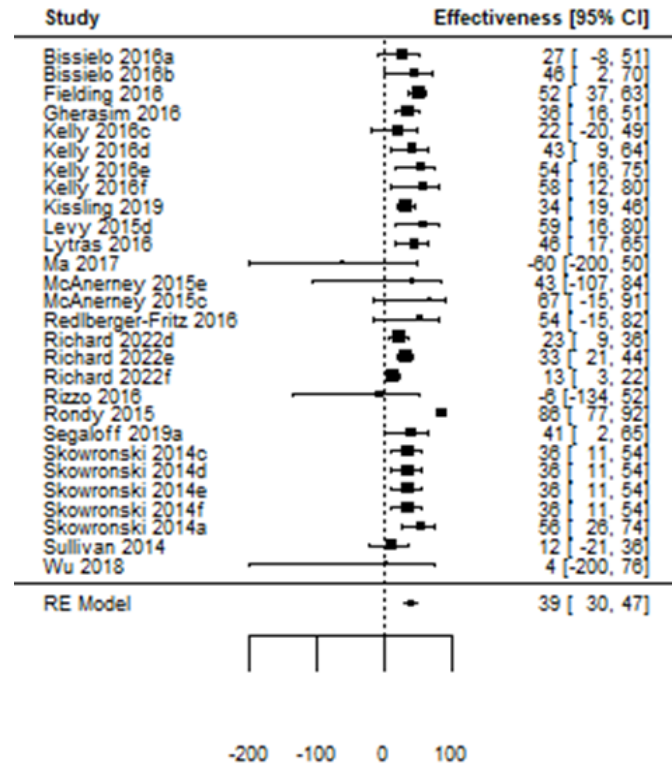


Figura 4 – Gráfico de floresta para efetividade da vacina (Vacinas TIV quando há discordância das estirpes)

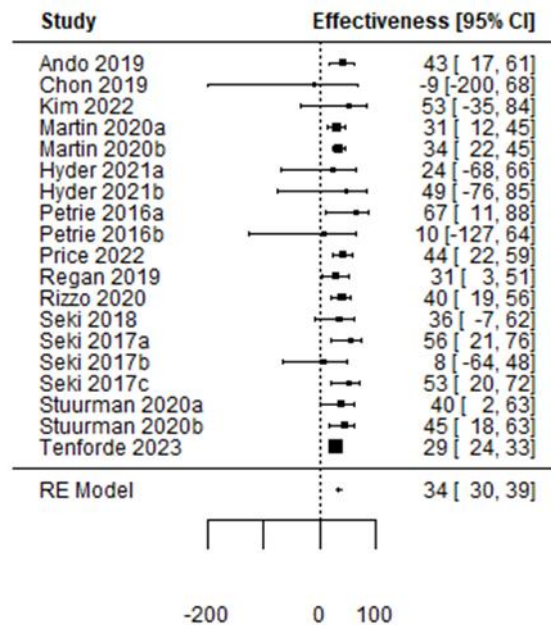


Figura 5 – Gráfico de floresta para efetividade da vacina (Vacinas QIV)

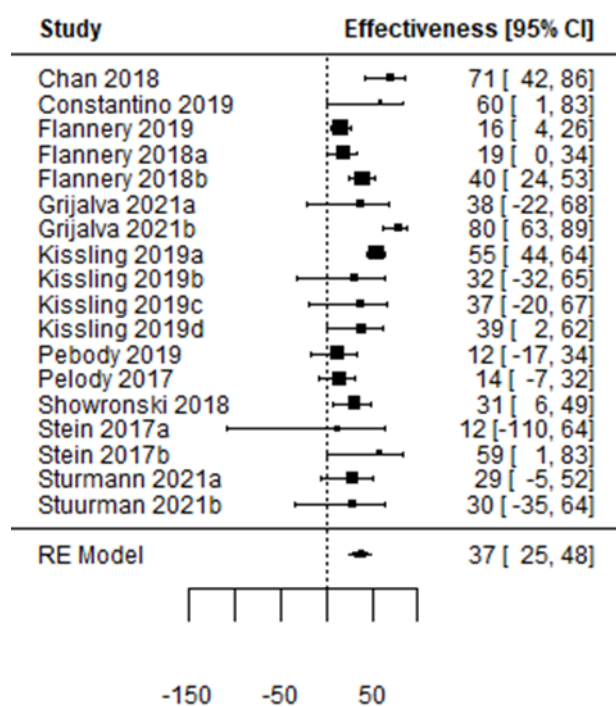


Figura 6 – Gráfico de floresta para efetividade da vacina (Vacinas TIV e QIV usadas em simultâneo)

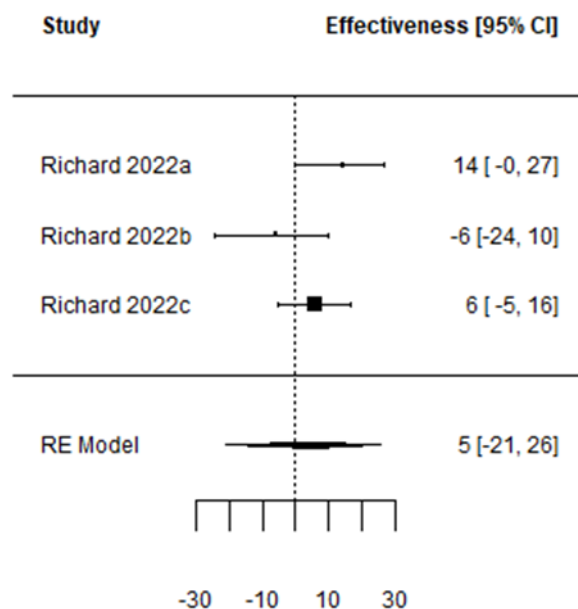


Figura 7 – Gráfico de floresta para efetividade da vacina (Vacinas LAIV)

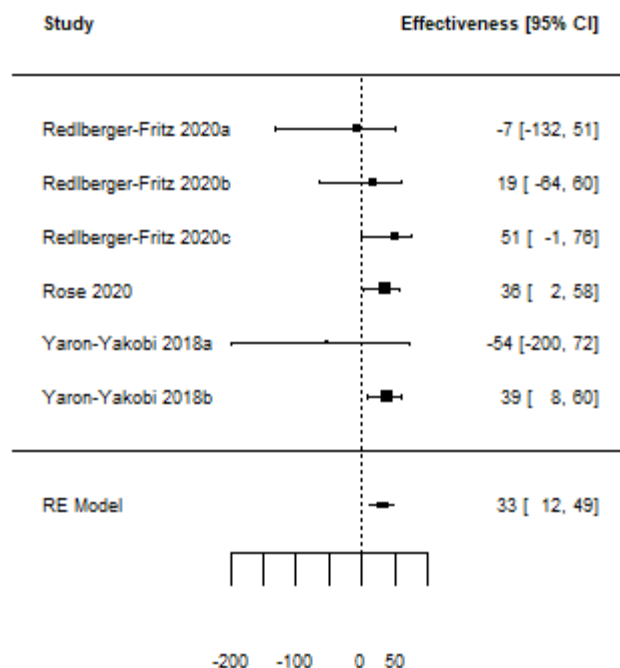


Figura 8 – Gráfico de floresta para efetividade da vacina (Vacinas TIV, QIV e LAIV usadas em simultâneo)

3.1. Avaliação do risco de viés

Nos estudos RCT não há evidência de viés de publicação quando avaliamos o gráfico de funil (Figura 9).

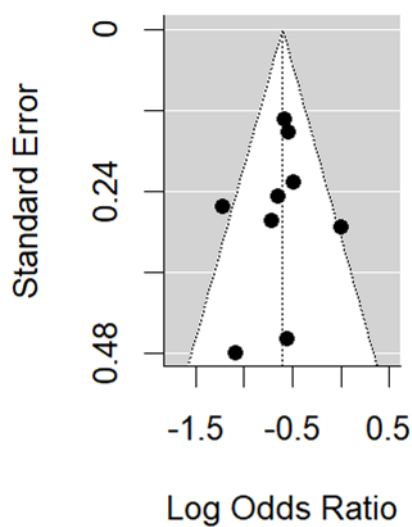


Figura 9 – Gráfico de funil para estudos RCT.

O método de *Trim e Fill* e o teste de Egger (p value 0.19) apontam para a ausência de viés de publicação nos estudos RCT.

A avaliação RoB2 aponta um estudo (65) como estudo com alto risco de viés. Na figura 10 é apresentado um resumo da avaliação dos estudos RCT.

Author	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Liebowitz 2020	+	+	!	+	+	!
Madhi 2014	+	+	-	+	+	-
Mcbride 2016	+	+	+	+	+	+
Petrie 2016	+	+	+	+	+	+
Steinhoff 2017	+	+	+	+	+	+

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

Figura 10 – Avaliação Rob 2.0 de cinco domínios dos estudos RCT incluídos na meta-análise (D1: Processo de aleatorização, D2: Desvios das intervenções pretendidas, D3: falta de informação de resultados; D4: Medida dos resultados, D5: Seleção dos dados apresentados)

Na Figura 11 está apresentado o gráfico de funil referente aos estudos TND. Neste caso há evidência de assimetria, facto este confirmado pelo método de Trim e Fill (10 estudos em falta) e pelo teste de Egger (p value<0.001).

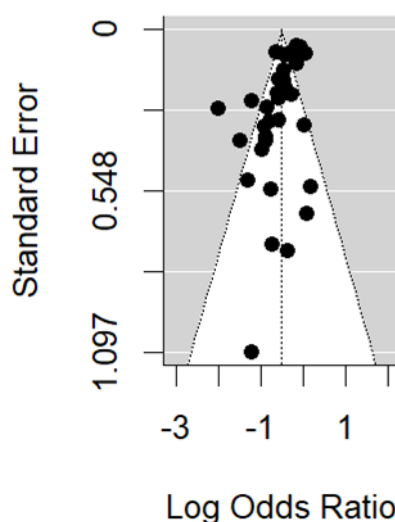


Figura 11 – Gráfico de funil para os estudos TND

Contudo, se avaliarmos apenas os estudos em que há concordância entre as linhagens incluídas na vacina e as mais prevalentes em circulação, não se verificam estudos em falta pelo método de *Trim e Fill* embora o teste de Egger aponte no sentido contrário (p-value 0.04). Quando se verifica discordância, as conclusões são semelhantes às obtidas para a totalidade dos estudos.

A ferramenta de avaliação Robins-I foi aplicada aos estudos TND. A maioria dos estudos apresentam baixo risco de viés. Doze artigos apresentam risco moderado de viés, o mesmo número de artigos com risco crítico. Nenhum artigo tem risco sério de viés (nível máximo). Quinze estudos não apresentavam informação suficiente para serem avaliados em pelo menos um dos sete domínios da ferramenta. Os resultados da avaliação do risco de viés dos estudos TND estão apresentados na Figura 12 e no Anexo 1 os resultados são apresentados com a avaliação em cada domínio da ferramenta.

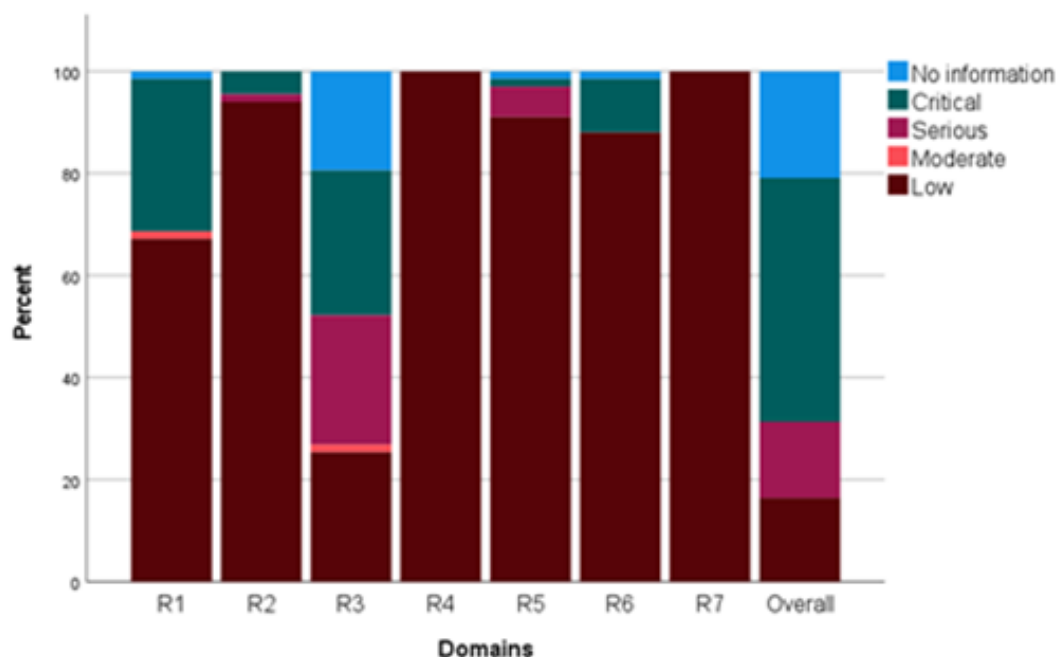


Figura 12 - Avaliação ROBINS-I global e por domínio dos estudos TND incluídos na meta-análise (R1: Confundimento, R2: Seleção, R3: Classificação, R4: Desvio das intervenções pretendidas; R5: Informação perdida; R6: Medida de resultado; R7: Resultados reportados).

3.2. Análise de Subgrupos

Foi feita a análise de sensibilidade retirando o estudo com alto risco de viés (62). A eficácia relativa da vacina aumentou 1.4% e a VE menos de 0.5% (resultados não apresentados).

Na Tabela 3 estão apresentados os resultados de efetividade dos estudos quando se verifica concordância ou discordância, separadamente. Verifica-se um aumento de 15% na efetividade quando há concordância das linhagens. Quando avaliamos exclusivamente as vacinas TIV (único tipo de vacinas com mais de um estudo em ambos os tipos de estudo) esse aumento tem, ainda, uma maior magnitude, com um aumento de efetividade superior a 20%.

Tabela 3 – Comparação da efetividade da vacina de acordo com a concordância das estirpes incluídas na vacina e as mais prevalentes em circulação nos estudos RCT.

	Match	Mismatch	p-value	I ² (%)
All vaccines	55.4 (43.2–64.9)	39.3 (23.5–51.9)	0.068*	0.01
TIV	59.4 (46.4–69.2)	39.3 (23.5–51.9)	0.035**	0

(Valores de intervalos de confiança 95% entre parêntesis; P-value inferior a 0.10, 0.05 é identificado com *ou ** respetivamente)

Na Tabela 4 é apresentada a análise de subgrupo dos estudos TND. As vacinas TIV apresentam resultados de efetividade superiores aos verificados nos outros tipos de vacina (p-value 0.010). Concordância entre as estirpes incluídas na vacina e as mais prevalentes em circulação melhoram a VE em mais de 10%. A utilização do teste PCR para avaliar a presença do vírus está associada a melhores resultados de VE (p-value 0.012).

Não se verificam diferenças significativas entre as estimativas ajustadas e não ajustadas globais de efetividade. O mesmo acontece quando avaliamos a efetividade tendo em conta os sintomas, ILI ou não apenas ILI, o facto de estarmos a falar de doentes internados ou não exclusivamente doentes internados, ou quando falamos de efetividade no hemisfério norte ou sul.

Tabela 4 – Comparação da efetividade da vacina da gripe observada nos estudos TND de acordo com diferentes fatores

	Sim	Não	p-value	I ² (%)
Estimativa ajustada	39.9 (30.5–47.9)	41.0 (36.8–44.9)	0.419	77.9
TIV ^a	44.9 (39.1–50.1)	30.3 (22.0–37.7)	0.010**	76.9
Concordância (TIV) ^b	48.3 (41.7–54.2)	39.2 (29.8–47.4)	0.080*	61.4
QIV ^c	34.3 (29.6–38.7)	42.7 (36.4–48.3)	0.454	80.8
LAIV ^d	5.4 (–20.7–25.9)	41.4 (37.1–45.4)	0.001***	78.5
Concordância	45.1 (38.7–50.8)	35.1 (29.0–40.7)	0.017**	69.8
Não exclusivamente ILI	38.7 (33.5–43.5)	43.9 (37.7–49.5)	0.176	73.9
Não só ambulatório	43.1 (33.2–51.6)	39.6 (35.1–43.8)	0.497	80.3
Apenas PCR	42.7 (38.3–46.8)	29.7 (20.4–37.9)	0.012**	76.3
Hemisfério norte	39.1 (34.4–43.4)	44.7 (36.1–52.2)	0.196	80.2

(Valores de intervalos de confiança 95% entre parêntesis; P-value inferior a 0.10 ou 0.05 é identificado com *ou ** respetivamente); ^acomparado com estudos que não usam TIV; ^bapenas estudos TIV; ^ccomparado com estudos que não usam QIV; ^dcomparado com estudos que não usam LAIV

4. Discussão

Os estudos RCT e TND são os tipos de estudo mais utilizados para avaliar o desempenho da SIV. A fiabilidade das estimativas de VE dos estudos RCT e dos estudos TND na avaliação do desempenho das SIV continua a ser um tema de discussão na literatura publicada (32,33,38,123). Este facto justifica que a população selecionada para esta meta-análise tenha sido a população adulta, com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos, uma vez que, em geral, não constituem um grupo de risco para a doença gripal grave. Os idosos foram excluídos porque aumentariam o risco de lidar com resultados extraídos de indivíduos com comorbilidades. Além disso, os RCTs na população idosa têm como comparador outra vacina (130–132). O placebo não é utilizado, como se esperava, porque a vacinação é recomendada para esta faixa etária (133). Estas medidas pretendem minimizar os riscos de viés e facilitar a comparação dos resultados obtidos pelos dois tipos de estudos.

O número de estudos RCT encontrados foi reduzido. Isto verifica-se porque a maioria dos RCTs recentes reportam dados de imunogenicidade (134–136), o que não permite cálculo de efetividade. Este facto limita a possibilidade de comparar os estudos RCT e TND, exceto no caso das vacinas TIV. As estimativas de efetividade encontradas nos estudos RCT são mais elevadas do que aquelas que verificamos nos estudos TND quando as estirpes de vacinas incluídas na vacina e as mais prevalentes em circulação são concordantes. A VE nos estudos RCT é 10% mais elevada da verificada nos estudos TND, porém esta diferença não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0.27$, $I^2 = 17.4\%$). Quando se verifica discordância entre as estirpes incluídas na vacina e as mais prevalentes em circulação os valores são semelhantes nos dois tipos de estudo (por volta dos 39%). Pode concluir-se desta forma que os estudos do tipo TND parecem ser uma alternativa fiável para a avaliação da efetividade uma vez que as fontes de viés não parecem ter um impacto determinante na estimação da VE (37).

O objetivo do presente documento não era apenas avaliar a VE da SIV. Por exemplo, a VE global dos TND não é apresentada, pois seria inútil. A VE estimada pelos estudos individuais é muito heterogénea sendo o valor de estatística I^2 próximo de 100%. No entanto, foi possível identificar algumas razões que explicam esta elevada heterogeneidade.

A concordância entre as estirpes incluídas na vacina e as mais prevalentes em circulação surge como fator mais determinante na efetividade das diferentes vacinas. Este facto é sustentado por um conjunto de meta-análises publicadas cujos resultados apontam este dado como o mais

decisivo condicionante da VE (137–139). Quando comparamos vacinas TIV e QIV temos estimativas de efetividade mais elevadas nas primeiras. Isto acontece tanto nos estudos RCT como nos TND. Não é um resultado expectável, uma vez eu seria previsível um aumento de efetividade com o maior número de estirpes incluídas na vacina. Este facto vem sustentar a principal conclusão retirada da meta-análise, é muito mais importante uma boa concordância entre estirpes que um maior número destas na vacina (43,140). Não é relevante incluir uma grande quantidade de estirpes em dada vacina quando estas não são aquelas que provocam a doença que estamos a tratar prevenir. Este facto serve, também, para explicar o porquê de verificarmos bons resultados de efetividade verificados no estudo RCT, em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana, quando se verifica concordância de estirpes.

É igualmente interessante observar que os VE globais obtidas a partir de estimativas ajustadas e não ajustadas não são significativamente diferentes. Isto leva a crer que o impacto dos fatores identificados na literatura como influenciadores da VE (por exemplo, vacinação prévia) será limitado, como alguns autores já referiram (141,142).

Os testes de PCR são os teste de referência (143) para deteção do vírus e foram utilizados na maioria dos estudos, embora em alguns casos não tenha sido o método exclusivo para a deteção do vírus *Influenza*. Não foi possível comparar a utilização de testes PCR com a sua não utilização. Assim, só foi possível comparar a utilização exclusiva de testes PCR com a utilização combinada de mais do que um tipo de teste laboratorial. Um dos testes alternativos utilizados foi o teste rápido, que tem uma menor sensibilidade (144). Esta falta de sensibilidade poderá explicar os valores significativamente mais elevado de VE nos estudos que utilizaram apenas testes PCR.

4.1. Limitações do estudo

Apesar dos resultados interessantes aqui encontrados, foram encontradas algumas limitações. As vacinas LAIV têm valores de eficácia muito baixos. O número de estudos, três, em que estas vacinas estão envolvidas é reduzido, pelo que não é possível generalizar os resultados.

O TND está validado para avaliar a VE em doentes ambulatoriais, mas não em doentes internados (39), o que limitou a possibilidade de comparar a gravidade da doença com a VE. Isto pode explicar por que razão só em alguns estudos foram encontrados indivíduos com infeção respiratória aguda (ARI). Assim, não foi possível avaliar o impacto da gravidade dos sintomas.

Uma vez que o número de estudos que comunicaram a VE por idade e estirpe foi muito reduzido, não foi possível avaliar o efeito das diferentes estirpes na estimativa da VE. Outra limitação decorre da falta de controlo de algumas variáveis nos estudos de TND, o que pode ter impacto na fiabilidade dos resultados.

5. Conclusão

Esta meta-análise fornece informações importantes sobre a eficácia das vacinas contra a gripe, salientando o papel crucial da concordância entre as estirpes incluídas na vacina e as mais prevalentes na população. Os resultados aqui observados fornecem uma base para futuras investigações sobre a eficácia das vacinas contra a gripe e sugerem que os esforços devem centrar-se na melhoria da concordância entre as estirpes da vacina e as que circulam na população.

Referências Bibliográficas

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. [Internet]. LU: Publications Office; 2020 [citado 30 de abril de 2023]. Disponível em: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/751620>
2. Weber TP, Stilianakis NI. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: A critical review. *J Infect.* novembro de 2008;57(5):361–73.
3. Weinstein RA, Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of Influenza: Implications for Control in Health Care Settings. *Clin Infect Dis.* 15 de outubro de 2003;37(8):1094–101.
4. Hall CB. The Spread of Influenza and Other Respiratory Viruses: Complexities and Conjectures. *Clin Infect Dis.* 1 de agosto de 2007;45(3):353–9.
5. Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH. Survival of Influenza Viruses on Environmental Surfaces. *J Infect Dis.* 1 de julho de 1982;146(1):47–51.
6. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol.* agosto de 2021;93(8):4638–46.
7. World Health Organization (WHO). The global Influenza surveillance and response system [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>
8. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* novembro de 2005;5(11):718–25.
9. Hilleman M. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine.* agosto de 2002;20(25–26):3068–87.
10. Angelo SJ, Marshall PS, Chrissoheris MP, Chaves AM. Clinical characteristics associated with poor outcome in patients acutely infected with Influenza A. *Conn Med.* abril de 2004;68(4):199–205.
11. Luo M. Influenza Virus Entry. Em: Rossmann MG, Rao VB, editores. *Viral Molecular Machines* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2012 [citado 15 de junho de 2023]. p. 201–21. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 726). Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-0980-9_9
12. Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol.* setembro de 2018;26(9):809–10.

13. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. setembro de 2008;26:D49–53.
14. Kumar V. Influenza in Children. *Indian J Pediatr*. fevereiro de 2017;84(2):139–43.
15. Kosik I, Yewdell JW. Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase: Yin–Yang Proteins Coevolving to Thwart Immunity. *Viruses*. 16 de abril de 2019;11(4):346.
16. Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis*. abril de 2020;93:375–87.
17. Keshavarz M, Mirzaei H, Salemi M, Momeni F, Mousavi MJ, Sadeghalvad M, et al. Influenza vaccine: Where are we and where do we go? *Rev Med Virol*. janeiro de 2019;29(1):e2014.
18. Infomed [Internet]. [citado 3 de julho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
19. Manini I, Trombetta C, Lazzeri G, Pozzi T, Rossi S, Montomoli E. Egg-Independent Influenza Vaccines and Vaccine Candidates. *Vaccines*. 18 de julho de 2017;5(3):18.
20. Milián E, Kamen AA. Current and Emerging Cell Culture Manufacturing Technologies for Influenza Vaccines. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1–11.
21. Álvarez Aldeán J, Salamanca I, Ocaña D, Barranco JL, Walter S. Effectiveness of cell culture-based influenza vaccines compared with egg-based vaccines: What does the literature say? *Rev Esp Quimioter*. 19 de maio de 2022;35(3):241–8.
22. Governo de Portugal [Internet]. [citado 3 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc23>
23. Sullender WM, Fowler KB, Gupta V, Krishnan A, Ram Purakayastha D, Srungaram VLN R, et al. Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in rural India: a 3-year cluster-randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. julho de 2019;7(7):e940–50.
24. McLean HQ, Belongia EA. Influenza Vaccine Effectiveness: New Insights and Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*. junho de 2021;11(6):a038315.
25. Nowak GJ, Sheedy K, Bursey K, Smith TM, Basket M. Promoting influenza vaccination: Insights from a qualitative meta-analysis of 14 years of influenza-related communications research by U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine*. junho de 2015;33(24):2741–56.
26. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. abril de 2018;97(4):380–7.

27. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2023 [citado 3 de julho de 2023]. How Flu Vaccine Effectiveness and Efficacy are Measured. Disponível em: <https://t.cdc.gov/55HTJ>
28. Andrade C. Understanding Relative Risk, Odds Ratio, and Related Terms: As Simple as It Can Get: (Clinical and Practical Psychopharmacology). *J Clin Psychiatry*. 22 de julho de 2015;76(07):e857–61.
29. Viera AJ. Odds Ratios and Risk Ratios: What's the Difference and Why Does It Matter?: *South Med J*. julho de 2008;101(7):730–4.
30. Sullivan SG, Feng S, Cowling BJ. Potential of the test-negative design for measuring influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Expert Rev Vaccines*. dezembro de 2014;13(12):1571–91.
31. Li KQ, Shi X, Miao W, Tchetgen ET. Double Negative Control Inference in Test-Negative Design Studies of Vaccine Effectiveness. *ArXiv*. 8 de março de 2023;arXiv:2203.12509v4.
32. Zhang L, Wei M, Jin P, Li J, Zhu F. An evaluation of a test-negative design for EV-71 vaccine from a randomized controlled trial. *Hum Vaccines Immunother*. 3 de julho de 2021;17(7):2101–6.
33. Balasubramani GK, Zimmerman RK, Eng H, Lyons J, Clarke L, Nowalk MP. Comparison of local influenza vaccine effectiveness using two methods. *Vaccine*. fevereiro de 2021;39(8):1283–9.
34. Zhang L, Jin PF, Li JX, Zhu FC. [Application of test-negative design in vaccine efficacy evaluation]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 10 de fevereiro de 2020;41(2):280–3.
35. Hartung J, Knapp G, Sinha BK. Statistical meta-analysis with applications. Hoboken, N.J: Wiley; 2008. 247 p. (Wiley series in probability and statistics).
36. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine*. junho de 2013;31(30):3104–9.
37. Foppa IM, Ferdinands JM, Chaves SS, Haber MJ, Reynolds SB, Flannery B, et al. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine in inpatient settings. *Int J Epidemiol*. 15 de março de 2016;dyw022.
38. Chua H, Feng S, Lewnard JA, Sullivan SG, Blyth CC, Lipsitch M, et al. The Use of Test-negative Controls to Monitor Vaccine Effectiveness: A Systematic Review of Methodology. *Epidemiology*. janeiro de 2020;31(1):43–64.

39. Segaloff HE, Cheng B, Miller AV, Petrie JG, Malosh RE, Cheng C, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Inpatient Setting: Evaluation of Potential Bias in the Test-Negative Design by Use of Alternate Control Groups. *Am J Epidemiol*. 2 de março de 2020;189(3):250–60.
40. Ainslie KEC, Haber M, Orenstein WA. Challenges in estimating influenza vaccine effectiveness. *Expert Rev Vaccines*. 3 de junho de 2019;18(6):615–28.
41. Sayers DR, Iskander JK. Influenza Vaccine Effectiveness and Test-Negative Study Design Within the Department of Defense. *Mil Med*. 13 de janeiro de 2023;usac436.
42. Melidou A, Broberg E. Predominance of influenza A(H3N2) virus genetic subclade 3C.2a1 during an early 2016/17 influenza season in Europe – Contribution of surveillance data from World Health Organization (WHO) European Region to the WHO vaccine composition consultation for northern hemisphere 2017/18. *Vaccine*. setembro de 2017;35(37):4828–35.
43. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primer*. 28 de junho de 2018;4(1):3.
44. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*. 1 de maio de 2003;21(16):1776–9.
45. Foppa IM, Ferdinands JM, Chung J, Flannery B, Fry AM. Vaccination history as a confounder of studies of influenza vaccine effectiveness. *Vaccine X*. abril de 2019;1:100008.
46. Valenciano M, Kissling E, Larrauri A, Nunes B, Pitigoi D, O'Donnell J, et al. Exploring the effect of previous inactivated influenza vaccination on seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza: Results of the European I-MOVE multicentre test-negative case-control study, 2011/2012–2016/2017. *Influenza Other Respir Viruses*. setembro de 2018;12(5):567–81.
47. Scott AN, Buchan SA, Kwong JC, Drews SJ, Simmonds KA, Svenson LW. Using population-wide administrative and laboratory data to estimate type- and subtype-specific influenza vaccine effectiveness: a surveillance protocol. *BMJ Open*. setembro de 2019;9(9):e029708.
48. Sahni LC, Naioti EA, Olson SM, Campbell AP, Michaels MG, Williams JV, et al. Sustained Within-season Vaccine Effectiveness Against Influenza-associated Hospitalization in Children: Evidence From the New Vaccine Surveillance Network, 2015–2016 Through 2019–2020. *Clin Infect Dis*. 8 de fevereiro de 2023;76(3):e1031–9.
49. Feng S, Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. The Causal Interpretation of “Overall Vaccine Effectiveness” in Test-Negative Studies. *Am J Epidemiol*. 1 de outubro de 2021;190(10):1993–9.

50. Donzelli A. Influenza vaccination in pregnancy: careful assessment confirms safety concerns for the offspring. *Hum Vaccines Immunother.* 2 de setembro de 2019;15(9):2168–70.
51. Ayling K, Fairclough L, Buchanan H, Wetherell MA, Vedhara K. Mood and influenza vaccination in older adults: A randomized controlled trial. *Health Psychol.* novembro de 2019;38(11):984–96.
52. Whittaker AC, Gallagher S, Drayson M. Time of day of vaccination does not relate to antibody response to thymus-independent vaccinations. *Vaccine X.* agosto de 2022;11:100178.
53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 de março de 2021;n71.
54. Kovalchik S. Package 'RISmed [Internet]. 2022. Disponível em: <https://cran.r-project.org/web/packages/RISmed/RISmed.pdf>
55. Core Team R T. A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2023. Disponível em: <http://www.R-project.org/>.
56. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw* [Internet]. 2010 [citado 30 de abril de 2023];36(3). Disponível em: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>
57. Surhone, L.M., Timpledon, M.T., Marseken, S.F. Hiphop for PHP. Betascript Publishing. Mauritius: Betascript Publishing; 2010.
58. Duval S, Tweedie R. Trim and Fill: A Simple Funnel-Plot-Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics.* junho de 2000;56(2):455–63.
59. Shi L, Lin L. The trim-and-fill method for publication bias: practical guidelines and recommendations based on a large database of meta-analyses. *Medicine (Baltimore).* junho de 2019;98(23):e15987.
60. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 12 de outubro de 2016;i4919.
61. Liebowitz D, Gottlieb K, Kolhatkar NS, Garg SJ, Asher JM, Nazareno J, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of an oral influenza vaccine: a placebo-controlled and active-controlled phase 2 human challenge study. *Lancet Infect Dis.* abril de 2020;20(4):435–44.

62. Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, Khatry SK, Shrestha L, Kuypers J, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* setembro de 2017;17(9):981–9.
63. McBride WJH, Abhayaratna WP, Barr I, Booy R, Carapetis J, Carson S, et al. Efficacy of a trivalent influenza vaccine against seasonal strains and against 2009 pandemic H1N1: A randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine.* setembro de 2016;34(41):4991–7.
64. Petrie JG, Ohmit SE, Truscon R, Johnson E, Braun TM, Levine MZ, et al. Modest Waning of Influenza Vaccine Efficacy and Antibody Titers During the 2007–2008 Influenza Season. *J Infect Dis.* 15 de outubro de 2016;214(8):1142–9.
65. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *N Engl J Med.* 4 de setembro de 2014;371(10):918–31.
66. Kissling E, Pozo F, Martínez-Baz I, Buda S, Vilcu A, Domégan L, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza A subtypes in Europe: Results from the 2021–2022 I-MOVE primary care multicentre study. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. janeiro de 2023 [citado 15 de junho de 2023];17(1). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.13069>
67. Tenforde MW, Weber ZA, DeSilva MB, Stenehjem E, Yang DH, Fireman B, et al. Vaccine Effectiveness Against Influenza–Associated Urgent Care, Emergency Department, and Hospital Encounters During the 2021–2022 Season, VISION Network. *J Infect Dis.* 23 de janeiro de 2023;jiad015.
68. Kim S, Chuang ES, Sabaiduc S, Olsha R, Kaweski SE, Zelyas N, et al. Influenza vaccine effectiveness against A(H3N2) during the delayed 2021/22 epidemic in Canada. *Eurosurveillance* [Internet]. 22 de setembro de 2022 [citado 15 de junho de 2023];27(38). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.38.2200720>
69. Price AM, Flannery B, Talbot HK, Grijalva CG, Wernli KJ, Phillips CH, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza A(H3N2)–Related Illness in the United States During the 2021–2022 Influenza Season. *Clin Infect Dis.* 17 de abril de 2023;76(8):1358–63.
70. Richard SA, Fairchok M, Coles C, Burgess TH, Colombo RE. Influenza Vaccine Effectiveness: Analysis of the Impact of Repeated Vaccinations in Military Health System Beneficiaries. *Open Forum Infect Dis.* 5 de outubro de 2022;9(10):ofac497.

71. Sominina A, Danilenko D, Komissarov A, Pisareva M, Musaeva T, Bakaev M, et al. Age-Specific Etiology of Severe Acute Respiratory Infections and Influenza Vaccine Effectivity in Prevention of Hospitalization in Russia, 2018–2019 Season. *J Epidemiol Glob Health*. dezembro de 2021;11(4):413–25.
72. Mir H, Haq I, Koul PA. Poor Vaccine Effectiveness against Influenza B-Related Severe Acute Respiratory Infection in a Temperate North Indian State (2019–2020): A Call for Further Data for Possible Vaccines with Closer Match. *Vaccines*. 28 de setembro de 2021;9(10):1094.
73. Stuurman AL, Bicler J, Carmona A, Descamps A, Díez-Domingo J, Muñoz Quiles C, et al. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe – Results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine*. junho de 2021;39(29):3964–73.
74. Grijalva CG, Feldstein LR, Talbot HK, Aboodi M, Baughman AH, Brown SM, et al. Influenza Vaccine Effectiveness for Prevention of Severe Influenza-Associated Illness Among Adults in the United States, 2019–2020: A Test-Negative Study. *Clin Infect Dis*. 20 de outubro de 2021;73(8):1459–68.
75. Hu W, Gruner WE, DeMarcus LS, Thervil JW, Kwaah B, Fries AC, et al. Influenza Surveillance Trends and Influenza Vaccine Effectiveness Among Department of Defense Beneficiaries During the 2019–2020 Influenza Season. *MSMR*. março de 2021;28(3):2–8.
76. Martin ET, Cheng C, Petrie JG, Alyanak E, Gaglani M, Middleton DB, et al. Low Influenza Vaccine Effectiveness Against A(H3N2)-Associated Hospitalizations in 2016–2017 and 2017–2018 of the Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network (HAIVEN). *J Infect Dis*. 15 de junho de 2021;223(12):2062–71.
77. Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, et al. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe – Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine*. setembro de 2020;38(41):6455–63.
78. Rizzo C, Gesualdo F, Loconsole D, Pandolfi E, Bella A, Orsi A, et al. Moderate Vaccine Effectiveness against Severe Acute Respiratory Infection Caused by A(H1N1)pdm09 Influenza Virus and No Effectiveness against A(H3N2) Influenza Virus in the 2018/2019 Season in Italy. *Vaccines*. 30 de julho de 2020;8(3):427.
79. Al Qahtani AA, Selim M, Hamouda NH, Al Delamy AL, Macadangdang C, Al Shammari KH, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness among health-care workers in Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, KSA, 2018–2019. *Hum Vaccines Immunother*. 2 de janeiro de 2021;17(1):119–23.

80. Redlberger-Fritz M, Kundi M, Popow-Kraupp T. Heterogeneity of Circulating Influenza Viruses and Their Impact on Influenza Virus Vaccine Effectiveness During the Influenza Seasons 2016/17 to 2018/19 in Austria. *Front Immunol*. 17 de março de 2020;11:434.
81. Rose A, Kissling E, Emborg HD, Larrauri A, McMenamin J, Pozo F, et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de março de 2020 [citado 15 de junho de 2023];25(10). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153>
82. Ando S. Estimation of the Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines by Distinguishing Between Influenza A (H1N1) pdm09 and Influenza A (H3N2) Using Rapid Influenza Diagnostic Tests During the 2018–2019 Season. *Intern Med*. 1 de abril de 2020;59(7):933–40.
83. Flannery B, Chung JR, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States During the 2016–2017 Season. *Clin Infect Dis*. 17 de maio de 2019;68(11):1798–806.
84. Kissling E, Pozo F, Buda S, Vilcu AM, Rizzo C, Gherasim A, et al. Effectiveness of influenza vaccine against influenza A in Europe in seasons of different A(H1N1)pdm09 and the same A(H3N2) vaccine components (2016–17 and 2017–18). *Vaccine X*. dezembro de 2019;3:100042.
85. Blanchette PS, Chung H, Pritchard KI, Earle CC, Campitelli MA, Buchan SA, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Among Patients With Cancer: A Population-Based Study Using Health Administrative and Laboratory Testing Data From Ontario, Canada. *J Clin Oncol*. 20 de outubro de 2019;37(30):2795–804.
86. Costantino C, Restivo V, Amodio E, Colomba GME, Vitale F, Tramuto F. A mid-term estimate of 2018/2019 vaccine effectiveness to prevent laboratory confirmed A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) influenza cases in Sicily (Italy). *Vaccine*. setembro de 2019;37(39):5812–6.
87. Pebody R, Djennad A, Ellis J, Andrews N, Marques DFP, Cottrell S, et al. End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18. *Eurosurveillance* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 15 de junho de 2023];24(31). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.31.1800488>
88. Chon I, Saito R, Hibino A, Yagami R, Dapat C, Odagiri T, et al. Effectiveness of the quadrivalent inactivated influenza vaccine in Japan during the 2015–2016 season: A test-

negative case-control study comparing the results by real time PCR, virus isolation. *Vaccine* X. abril de 2019;1:100011.

89. Mølgaard-Nielsen D, Fischer TK, Krause TG, Hviid A. Effectiveness of maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants. *J Intern Med.* outubro de 2019;286(4):469–80.

90. Regan AK, Fielding JE, Chilver MB, Carville KS, Minney-Smith CA, Grant KA, et al. Intraseason decline in influenza vaccine effectiveness during the 2016 southern hemisphere influenza season: A test-negative design study and phylogenetic assessment. *Vaccine.* maio de 2019;37(19):2634–41.

91. Kissling E, Rose A, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Pozo F, et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Eurosurveillance* [Internet]. 21 de fevereiro de 2019 [citado 15 de junho de 2023];24(8). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121>

92. Skowronski DM, Leir S, Sabaiduc S, Murti M, Dickinson JA, Olsha R, et al. Interim estimates of 2018/19 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09, Canada, January 2019. *Eurosurveillance* [Internet]. 24 de janeiro de 2019 [citado 15 de junho de 2023];24(4). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1900055>

93. Regan AK, Gibbs R, Bloomfield L, Effler PV. Estimating influenza vaccine effectiveness using data routinely available in electronic primary care records. *Vaccine.* janeiro de 2019;37(5):755–62.

94. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, Katz MA, Drews SJ, Azziz-Baumgartner E, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010–2016. *Clin Infect Dis.* 24 de abril de 2019;68(9):1444–53.

95. Flannery B, Kondor RJG, Chung JR, Gaglani M, Reis M, Zimmerman RK, et al. Spread of Antigenically Drifted Influenza A(H3N2) Viruses and Vaccine Effectiveness in the United States During the 2018–2019 Season. *J Infect Dis.* 1 de janeiro de 2020;221(1):8–15.

96. Chan Y wai D, Wong M ling, Au K wing, Chuang S kwan. Seasonal influenza vaccine effectiveness at primary care level, Hong Kong SAR, 2017/2018 winter. *Hum Vaccines Immunother.* 2 de janeiro de 2019;15(1):97–101.

97. Seki Y, Onose A, Murayama T, Koide C, Sugaya N. Influenza vaccine showed a good preventive effect against influenza-associated hospitalization among elderly patients, during the 2016/17 season in Japan. *J Infect Chemother*. novembro de 2018;24(11):873–80.
98. Wu S, Pan Y, Zhang X, Zhang L, Duan W, Ma C, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in outpatient settings: A test-negative case-control study in Beijing, China, 2016/17 season. *Vaccine*. setembro de 2018;36(38):5774–80.
99. Yaron-Yakoby H, Sefti H, Pando R, Dichtiar R, Katz MA, Stein Y, et al. Effectiveness of influenza vaccine in preventing medically-attended influenza virus infection in primary care, Israel, influenza seasons 2014/15 and 2015/16. *Eurosurveillance* [Internet]. 15 de fevereiro de 2018 [citado 15 de junho de 2023];23(7). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.7.17-00026>
100. Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, Hickman R, et al. Early season co-circulation of influenza A(H3N2) and B(Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018. *Eurosurveillance* [Internet]. 1 de fevereiro de 2018 [citado 15 de junho de 2023];23(5). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.5.18-00035>
101. Stein Y, Mandelboim M, Sefti H, Pando R, Mendelson E, Shohat T, et al. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Laboratory-Confirmed Influenza in Primary Care in Israel, 2016–2017 Season: Insights Into Novel Age-Specific Analysis. *Clin Infect Dis*. 17 de abril de 2018;66(9):1383–91.
102. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, et al. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Eurosurveillance* [Internet]. 2 de novembro de 2017 [citado 15 de junho de 2023];22(44). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00306>
103. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Dickinson JA, et al. Beyond Antigenic Match: Possible Agent-Host and Immuno-epidemiological Influences on Influenza Vaccine Effectiveness During the 2015–2016 Season in Canada. *J Infect Dis*. 19 de dezembro de 2017;216(12):1487–500.
104. Kuliese M, Jancoriene L, Grimalauskaite R, Zablockiene B, Damuleviciene G, Velyvyte D, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in 2015–

2016: a hospital-based test-negative case – control study in Lithuania. *BMJ Open*. outubro de 2017;7(10):e017835.

105. Seki Y, Onose A, Sugaya N. Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother*. setembro de 2017;23(9):615–20.

106. McAnerney JM, Walaza S, Tempia S, Blumberg L, Treurnicht FK, Madhi SA, et al. Estimating vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in outpatient settings in South Africa, 2015. *Influenza Other Respir Viruses*. março de 2017;11(2):177–81.

107. Fielding JE, Levy A, Chilver MB, Deng YM, Regan AK, Grant KA, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in Australia, 2015: An epidemiological, antigenic and phylogenetic assessment. *Vaccine*. setembro de 2016;34(41):4905–12.

108. Petrie JG, Ohmit SE, Cheng CK, Martin ET, Malosh RE, Luring AS, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Against Antigenically Drifted Influenza Higher Than Expected in Hospitalized Adults: 2014–2015. *Clin Infect Dis*. 15 de outubro de 2016;63(8):1017–25.

109. Rizzo C, Bella A, Alfonsi V, Puzelli S, Palmieri AP, Chironna M, et al. Influenza vaccine effectiveness in Italy: Age, subtype-specific and vaccine type estimates 2014/15 season. *Vaccine*. junho de 2016;34(27):3102–8.

110. Lytras T, Kossyvakis A, Melidou A, Andreopoulou A, Exindari M, Gioula G, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations with laboratory-confirmed influenza in Greece during the 2014–2015 season: A test-negative study: Flu Vaccine Effectiveness Against Hospitalization During 2014–2015. *J Med Virol*. novembro de 2016;88(11):1896–904.

111. Rondy M, Castilla J, Launay O, Costanzo S, Ezpeleta C, Galtier F, et al. Moderate influenza vaccine effectiveness against hospitalisation with A(H3N2) and A(H1N1) influenza in 2013–14: Results from the InNHOVE network. *Hum Vaccines Immunother*. 3 de maio de 2016;12(5):1217–24.

112. Gherasim A, Pozo F, De Mateo S, Aspritsxaga Gamarra I, García-Cenoz M, Vega T, et al. Waning protection of influenza vaccine against mild laboratory confirmed influenza A(H3N2) and B in Spain, season 2014–15. *Vaccine*. abril de 2016;34(20):2371–7.

113. Redlberger-Fritz M, Kundi M, Popow-Kraupp T. Detailed Report on 2014/15 Influenza Virus Characteristics, and Estimates on Influenza Virus Vaccine Effectiveness from Austria's Sentinel Physician Surveillance Network. Krammer F, editor. *PLOS ONE*. 14 de março de 2016;11(3):e0149916.

114. Kelly HA, Lane C, Cheng AC. Influenza vaccine effectiveness in general practice and in hospital patients in Victoria, 2011–2013. *Med J Aust*. fevereiro de 2016;204(2):76–76.
115. Bissielo A, Pierse N, Huang Q, Thompson M, Kelly H, Mishin V, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing influenza primary care visits and hospitalisation in Auckland, New Zealand in 2015: interim estimates. *Eurosurveillance* [Internet]. 7 de janeiro de 2016 [citado 15 de junho de 2023];21(1). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.1.30101>
116. Cheng AC, Kotsimbos T, Kelly PM. Influenza vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza in adults in Australia in 2014. *Vaccine*. dezembro de 2015;33(51):7352–6.
117. Levy JW, Simasathien S, Watanaveeradej V, Bhoomiboonchoo P, Fernandez S, Jarman RG, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Tropics: Moderate Protection in a Case Test–Negative Analysis of a Hospital–Based Surveillance Population in Bangkok between August 2009 and January 2013. Chowell G, editor. *PLOS ONE*. 12 de agosto de 2015;10(8):e0134318.
118. McAnerney JM, Treurnicht F, Walaza S, Cohen AL, Tempia S, Mtshali S, et al. Evaluation of influenza vaccine effectiveness and description of circulating strains in outpatient settings in South Africa, 2014. *Influenza Other Respir Viruses*. julho de 2015;9(4):209–15.
119. Rondy M, Launay O, Puig-Barberà J, Gefenaite G, Castilla J, De Gaetano Donati K, et al. 2012/13 influenza vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B: estimates from a European network of hospitals. *Eurosurveillance* [Internet]. 15 de janeiro de 2015 [citado 15 de junho de 2023];20(2). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2015.20.2.21011>
120. Kurečić Filipović S, Gjenero–Margan I, Kissling E, Kaić B, Cvitković A. Influenza vaccine effectiveness estimates in Croatia in 2010–2011: a season with predominant circulation of A(H1N1)pdm09 influenza virus. *Epidemiol Infect*. setembro de 2015;143(12):2596–603.
121. Turner N, Pierse N, Huang QS, Radke S, Bissielo A, Thompson MG, et al. Interim estimates of the effectiveness of seasonal trivalent inactivated influenza vaccine in preventing influenza hospitalisations and primary care visits in Auckland, New Zealand, in 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 23 de outubro de 2014;19(42):20934.
122. Levy A, Sullivan SG, Tempone SS, Wong KLM, Regan AK, Dowse GK, et al. Influenza vaccine effectiveness estimates for Western Australia during a period of vaccine and virus strain stability, 2010 to 2012. *Vaccine*. outubro de 2014;32(47):6312–8.

123. Yang P, Thompson MG, Ma C, Shi W, Wu S, Zhang D, et al. Influenza vaccine effectiveness against medically-attended influenza illness during the 2012–2013 season in Beijing, China. *Vaccine*. setembro de 2014;32(41):5285–9.
124. Sullivan SG, Chilver MB, Higgins G, Cheng AC, Stocks NP. Influenza vaccine effectiveness in Australia: results from the Australian Sentinel Practices Research Network. *Med J Aust*. julho de 2014;201(2):109–11.
125. Skowronski DM, Janjua NZ, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Gubbay JB, et al. Influenza A/Subtype and B/Lineage Effectiveness Estimates for the 2011–2012 Trivalent Vaccine: Cross-Season and Cross-Lineage Protection With Unchanged Vaccine. *J Infect Dis*. 1 de julho de 2014;210(1):126–37.
126. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, et al. Interim estimates of 2013/14 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09 from Canada's sentinel surveillance network, January 2014. *Eurosurveillance* [Internet]. 6 de fevereiro de 2014 [citado 15 de junho de 2023];19(5). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.5.20690>
127. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Sabaiduc S, Eshaghi A, Dickinson JA, et al. Low 2012–13 Influenza Vaccine Effectiveness Associated with Mutation in the Egg-Adapted H3N2 Vaccine Strain Not Antigenic Drift in Circulating Viruses. Kobinger GP, editor. *PLoS ONE*. 25 de março de 2014;9(3):e92153.
128. Kavanagh K, Robertson C, McMenamin J. Estimates of influenza vaccine effectiveness in primary care in Scotland vary with clinical or laboratory endpoint and method—Experience across the 2010/11 season. *Vaccine*. setembro de 2013;31(41):4556–63.
129. Castilla J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Reina G, Pozo F, García Cenoz M, et al. Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/12. *Eurosurveillance* [Internet]. 31 de janeiro de 2013 [citado 15 de junho de 2023];18(5). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.05.20388-en>
130. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: Safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009–2010 season. *Vaccine*. janeiro de 2013;31(6):861–6.

131. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 14 de agosto de 2014;371(7):635–45.
132. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1 de fevereiro de 2018 [citado 3 de julho de 2023];2020(2). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001269.pub6>
133. Forrest BD, Steele AD, Hiemstra L, Rappaport R, Ambrose CS, Gruber WC. A prospective, randomized, open-label trial comparing the safety and efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in adults 60 years of age and older. *Vaccine*. maio de 2011;29(20):3633–9.
134. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Cox M, Treanor JJ. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Influenza Vaccine: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 1 de maio de 2018;141(5):e20173021.
135. Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, et al. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults ≥65 years of age: a randomized controlled clinical trial. *Hum Vaccines Immunother*. 2 de abril de 2020;16(4):858–66.
136. Essink B, Fierro C, Rosen J, Figueroa AL, Zhang B, Verhoeven C, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine*. janeiro de 2020;38(2):242–50.
137. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. março de 2021;39:A24–35.
138. Sekiya T, Ohno M, Nomura N, Handabile C, Shingai M, Jackson DC, et al. Selecting and Using the Appropriate Influenza Vaccine for Each Individual. *Viruses*. 24 de maio de 2021;13(6):971.
139. Smetana J, Chlibek R, Shaw J, Splino M, Prymula R. Influenza vaccination in the elderly. *Hum Vaccines Immunother*. 4 de março de 2018;14(3):540–9.
140. Janssens Y, Joye J, Waerlop G, Clement F, Leroux-Roels G, Leroux-Roels I. The role of cell-mediated immunity against influenza and its implications for vaccine evaluation. *Front Immunol*. 16 de agosto de 2022;13:959379.

141. Jackson ML, Phillips CH, Benoit J, Kiniry E, Madziwa L, Nelson JC, et al. The impact of selection bias on vaccine effectiveness estimates from test-negative studies. *Vaccine*. janeiro de 2018;36(5):751–7.
142. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, Cowling BJ, Feng S, Kwong JC, et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. dezembro de 2019;17(1):9.
143. Mahony JB. Nucleic acid amplification-based diagnosis of respiratory virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. novembro de 2010;8(11):1273–92.
144. Stripeli F, Sakkou Z, Papadopoulos N, Georgiou V, Gratsia P, Christodoulou I, et al. Performance of rapid influenza testing in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. junho de 2010;29(6):683–8.

Anexos

Anexo 1 – A ferramenta de avaliação Robins-I aplicada aos estudos TND, com avaliação de cada um dos sete domínios.

Author	Year	DOMAIN							Overall bias
		Confounding bias	Selection bias	Classification	Deviation from intended interventions	Missing	Outcome	Selection of subgroup	
Kissling et al	2023	4	1	0	4	4	4	4	0
Tenforde et al	2023	0	4	4	4	4	4	4	0
Kim et al	2022	1	4	1	4	4	4	4	1
Price et al	2022	1	4	2	4	4	4	4	1
Richard et al	2022	1	4	0	4	4	1	4	0
Sominina A. Et al	2021	1	4	1	4	4	4	4	1
Mir, Hyder et al	2021	4	4	2	4	4	4	4	2
Stuurmann, A et al	2021	4	4	2	4	4	4	4	2
Grijalva C.G. et al	2021	4	4	4	4	4	4	4	4
Hu, Wemping et al	2021	4	4	2	4	4	4	4	2
Martin E. T. et al	2020	4	4	3	4	4	1	4	1
Stuurman A. L. et al	2020	4	4	4	4	2	1	4	1
Rizzo C. et al	2020	4	1	4	4	4	4	4	1
Qahtami A.A.A. Et al	2020	4	4	4	4	4	4	4	4
Redlberger-Fritz M. et al	2020	4	4	0	4	4	4	4	0
Rose A. Et al	2020	4	4	0	4	4	4	4	0
Ando S.	2019	4	4	0	4	4	4	4	0
Segaloff H. et al	2019	4	4	1	4	4	4	4	1
Flannery B. et al	2019	1	4	1	4	4	4	4	1
Kissling E. et al	2019	4	4	1	4	2	4	4	1
Blanchette, p et al	2019	4	4	4	4	4	4	4	4
Constantino C. Et al	2019	4	4	4	4	4	4	4	4
Pebody R et al	2019	4	4	1	4	4	4	4	1
Chon I. et al	2019	1	4	0	4	4	1	4	0
Molgaard-Nielsen et al	2019	4	4	4	4	2	1	4	1
Regan A et al	2019	4	4	4	4	4	4	4	4
Kissling E. et al	2019	4	4	0	4	0	4	4	0
Showronski D et al	2019	4	4	1	4	4	4	4	1
Regan A. Et al	2019	4	4	4	4	4	4	4	4
Thompson M. et al	2018	4	4	0	4	4	0	4	0
Flannery B. et al	2018	4	4	2	4	4	4	4	2

Chan Y. et al	2018	4	4	1	4	4	1	4	1
Seki Y. et al	2018	4	4	0	4	4	4	4	0
Wu S. et al	2018	4	4	0	4	4	4	4	0
Yaron-Yakobi H. et al	2018	4	4	1	4	4	4	4	1
Showronski D et al	2018	4	4	2	4	4	4	4	2
Stein Y. et al	2017	4	4	1	4	4	4	4	1
Pelody R. et al	2017	1	4	1	4	4	4	4	1
Showronski D et al	2017	1	4	1	4	4	4	4	1
Kuliese M. et al	2017	4	4	4	4	2	4	4	2
Ma C. et al	2017	4	4	4	4	4	4	4	4
Seki Y. et al	2017	4	4	4	4	4	4	4	4
McAnerney J. et al	2016	4	4	2	4	4	4	4	2
Fielding J. et al	2016	4	4	2	4	4	4	4	2
Petrie J. et al	2016	4	4	1	4	4	4	4	1
Rizzo C. et al	2016	4	4	1	4	4	4	4	1
Lytras t. et al	2016	1	4	1	4	4	4	4	1
Rondy A. Et al	2016	1	4	2	4	4	4	4	1
Gherasim A. Et al	2016	1	1	2	4	4	4	4	1
Redlberger-Fritz M. et al	2016	4	4	0	4	4	4	4	0
Kelly H. et al	2016	1	4	2	4	4	4	4	1
Bissielo A. et al	2016	4	4	4	4	4	4	4	4
Cheng et al	2015	4	4	2	4	1	4	4	1
Levy et al	2015	1	4	1	4	4	4	4	1
McAnerney et al	2015	4	4	2	4	4	4	4	2
McAnerney et al	2015	4	4	2	4	4	4	4	2
Rondy et al	2015	1	4	2	4	4	4	4	1
Filipovic et al	2015	1	2	2	4	4	4	4	1
McLean et al	2015	1	4	4	4	4	4	4	1
Turner et al	2014	1	4	2	4	4	4	4	1
Levy et al	2014	4	4	2	4	4	4	4	2
Yang et al	2014	1	4	1	4	4	4	4	1
Sullivan et al	2014	4	4	0	4	4	4	4	0
Skowronski et al	2014	1	4	1	4	4	1	4	1
Skowronski et al	2014	1	4	0	4	4	4	4	0
Skowronski et al	2014	3	4	1	4	4	4	4	1

Kavanagh et al	2013	4	4	4	4	4	4	4	4
Castilla et al	2013	4	4	4	4	4	4	4	4

