



Brasília, DF | Maio de 2025

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Vacina Adsorvida Hexavalente Acelular (DTaP/HB/VIP/Hib)**

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema (NATS Unifesp-D/NUD)

Elene Paltrinieri Nardi

Ísis Nalin Fernandes Nonato

Karen Kariny Gomes

Renato Rocha Martins

Tainá Freitas Saldanha

Tiago V. Pereira

Daniela Oliveira de Melo

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

#### **Revisão**

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SECTICS /MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS /MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A CONITEC é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da CONITEC é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

# Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Coeficiente de Incidência por Difteria e Cobertura Vacinal com (DTP, tetravalente, pentavalente). Brasil, 1990 a 2023*	13
<b>Figura 2.</b> Coeficiente de Incidência por Tétano Acidental e Cobertura Vacinal com (DTP, tetravalente, pentavalente). Brasil, 1990 a 2023*	15
<b>Figura 3.</b> Número de casos confirmados de Tétano Neonatal. Brasil, 1982 – 2024*	16
<b>Figura 4.</b> Coeficiente de Incidência por Coqueluche e Cobertura Vacinal com (DTP/Tetra/Penta). Brasil, 1990 a 2023* .	18
<b>Figura 5.</b> Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 habitantes) segundo região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 2013 a 2023	19
<b>Figura 6.</b> Coeficiente de incidência de Poliomielite e Cobertura Vacinal com a Vacina Oral contra a Poliomielite (VOP), em Campanhas, Brasil, 1968 – 2024.....	21
<b>Figura 7.</b> Número de casos de meningites segundo a etiologia e o ano de início de sintomas – Brasil, 2010 a 2024.....	22
<b>Figura 8.</b> Avaliação do risco de viés para os desfechos de eficácia.....	40
<b>Figura 9.</b> Avaliação do risco de viés para os desfechos de segurança.....	41
<b>Figura 10.</b> Forest plot da comparação entre a vacina hexavalente e a combinação pentavalente + HB ( <b>anti-difteria</b> )....	42
<b>Figura 11.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-PRP ( <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b) .....	43
<b>Figura 12.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-hepatite B.....	44
<b>Figura 13.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e vacinas de células inteiras (DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) para o anticorpo anti-hepatite B .....	44
<b>Figura 14.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anti-PT ( <i>pertussis</i> /coqueluche) .....	45
<b>Figura 15.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anti-FHA ( <i>pertussis</i> /coqueluche) .....	45
<b>Figura 16.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anti-PRN ( <i>pertussis</i> /coqueluche) .....	46
<b>Figura 17.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-polio 1 .....	47
<b>Figura 18.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-polio 2 .....	48
<b>Figura 19.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-polio 3 .....	48
<b>Figura 20.</b> Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-tétano .....	49
<b>Figura 21.</b> Forest plot do risco relativo de eventos adversos entre a vacina hexavalente e a combinação Pentavalente + Hepatite B (HB).....	52
<b>Figura 22.</b> Forest plot do risco relativo de eventos adversos graves entre a vacina hexavalente e a combinação pentavalente + HB (em até 4 semanas) .....	52
<b>Figura 23.</b> Forest plot do risco relativo de eventos adversos graves entre a vacina hexavalente e a combinação pentavalente + HB (6 meses) .....	53
<b>Figura 24.</b> Forest plot do risco relativo de qualquer reação (grave/grau 3) no local da injeção entre a vacina hexavalente e a combinação DTP+HB reconstituída com Hib + VOP ou DTP reconstituída com Hib + VOP + HB .....	54
<b>Figura 25.</b> Forest plot do risco relativo de qualquer reação sistêmica (grave/grau 3) entre a vacina hexavalente e a combinação pentavalente + HB .....	54
<b>Figura 26.</b> Forest plot do risco relativo de qualquer reação sistêmica (grave/grau 3) entre a vacina hexavalente e a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP ou DTP reconstituída com Hib + VOP + HB .....	55
<b>Figura 27.</b> Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística - vacinas hexavalentes <i>versus</i> pentavalente + hepatite B.....	68

<b>Figura 28.</b> Resultados da análise de sensibilidade determinística - Vacina adsorvida hexavalente acelular (100%) substitui o cenário de utilização exclusiva das vacinas DTPa, Hib, HB e VIP não combinadas .....	74
<b>Figura 29.</b> Resultados da análise de sensibilidade determinística - Vacina adsorvida hexavalente acelular (50%) e esquema composto pelas vacinas pentavalente acelular e HB (50%) substituem o cenário de utilização exclusiva das vacinas DTPa, Hib, HB e VIP não combinadas .....	74

## QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Descrição técnica da tecnologia .....	28
<b>Quadro 2.</b> Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfechos] e delineamento dos estudos) .....	31
<b>Quadro 3.</b> Características dos ensaios clínicos incluídos.....	36
<b>Quadro 4.</b> Características dos estudos observacionais .....	39
<b>Quadro 5.</b> Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Vacina Hexavalente <i>versus</i> Vacina Pentavalente acelular (DTPa/Hib/HB) – Desfechos de eficácia (imunogenicidade) .....	58
<b>Quadro 6.</b> Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Vacina Hexavalente <i>versus</i> Vacina Pentavalente acelular (DTPa/Hib/HB). Desfechos de segurança.....	60
<b>Quadro 7.</b> Características do modelo de análise de custo-minimização de vacina adsorvida hexavalente acelular .....	64
<b>Quadro 8.</b> Resumo das principais características da análise de impacto orçamentário .....	69

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias .....	31
<b>Tabela 2.</b> Parâmetros utilizados na análise de custo-minimização que compara a vacina hexavalente acelular com a vacina pentavalente acelular em associação à vacina adsorvida hepatite B recombinante, suas estimativas pontuais e variações mínima e máxima.....	67
<b>Tabela 3.</b> Razão de custo-efetividade da comparação entre as vacinas hexavalentes e pentavalente + hepatite B (custo-minimização) .....	68
<b>Tabela 4.</b> Quantitativo de doses das vacinas DTPa, hexavalente e pentavalente adquiridas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) e estimativa da população atendida e elegível .....	70
<b>Tabela 5.</b> Projeção da população brasileira de crianças menores de 1 ano entre 2026 e 2030.....	70
<b>Tabela 6.</b> Custo das tecnologias avaliadas.....	71
<b>Tabela 7.</b> Estimativa da população elegível a vacina hexavalente, da população que receberá a vacina e do número de doses por ano (2026 a 2030).....	72
<b>Tabela 8.</b> Impacto orçamentário da utilização integral da vacina adsorvida hexavalente acelular (100%) em substituição ao esquema DTPa + Hib + HB + VIP .....	73
<b>Tabela 9.</b> Impacto orçamentário da utilização proporcional de vacina adsorvida hexavalente acelular (50%) e esquema composto pelas vacinas pentavalente acelular + HB (50%) em substituição ao esquema DTPa + Hib + HB + VIP .....	73

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO .....	9
4. INTRODUÇÃO .....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	28
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	31
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	64
8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	74
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	75
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	76
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	78
12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL .....	79
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	80
14. REFERÊNCIAS .....	81
APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	86
APÊNDICE 2 – PROCESSO DE ELEGIBILIDADE .....	89
APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS .....	95
APÊNDICE 4 – RESULTADOS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	106
APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	112
APÊNDICE 6 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	113

## **1. APRESENTAÇÃO**

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário da vacina Adsorvida Hexavalente Acelular (DTaP/HB/VIP/Hib). Esta foi uma demanda proveniente da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD), em parceria com a Secretaria-Executiva da CONITEC.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia (s):** Vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis* (acelular), *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada), hepatite B (recombinante) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) - vacinas hexavalentes Hexaxim® e Infanrix® Hexa.

**Indicação:** crianças com até 6 anos, 11 meses e 29 dias imunodeprimidas, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos.

**Demandante (s):** Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde – SVSA/MS.

**Introdução:** a vacina hexavalente acelular combina proteção contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo b em uma única aplicação, facilitando a imunização infantil. A difteria é uma doença infecciosa aguda causada pelas bactérias *Corynebacterium diphtheriae* ou *C. ulcerans*, que produzem uma toxina responsável por danos sistêmicos, afetando principalmente o sistema respiratório, o coração e o sistema nervoso. O tétano, causado pela toxina do *Clostridium tetani*, provoca espasmos musculares intensos e é adquirido por ferimentos contaminados. A coqueluche, uma infecção bacteriana altamente contagiosa causada pela *Bordetella pertussis*, caracteriza-se por tosse paroxística e pode ser grave em bebês. A hepatite B, causada pelo vírus HBV, pode levar a complicações hepáticas crônicas e é transmitida por fluidos corporais. A poliomielite, causada pelo poliovírus, pode resultar em paralisia flácida e é evitada com a vacinação, enquanto o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) causa meningite e outras infecções graves. No Brasil, programas de imunização reduziram drasticamente a incidência dessas doenças. A vacina hexavalente acelular contém o componente acelular para *pertussis* (coqueluche), com menor potencial de causar eventos adversos em comparação à vacina de células inteiras, disponível no Calendário Nacional de Vacinação (CNV). Além disso, contém a vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada (VIP), que apresenta menor risco de provocar poliomielite paralítica associada à vacina em indivíduos imunodeprimidos quando comparada à vacina atenuada, também disponível no CNV. Atualmente, as vacinas acelulares são indicadas para situações especiais de imunização ou para grupos populacionais com condições clínicas específicas que são atendidos nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

**Histórico de recomendações da Conitec:** não há avaliações feitas pela Conitec sobre as vacinas hexavalentes.

**Pergunta de pesquisa:** qual é a eficácia e a segurança da vacina hexavalente em pacientes imunodeprimidos, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos, em comparação à outras vacinas contendo *pertussis* acelular (DTPa) ou outros esquemas vacinais contendo *pertussis* de células inteiras (DTP)?

**Evidências clínicas:** foi conduzida uma revisão sistemática para sintetizar as evidências de estudos que avaliaram a eficácia e a segurança da vacina hexavalente. As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Reviews e LILACS (via BVS) em 27 de novembro de 2024, resultando em 694 referências. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais que avaliaram a eficácia e segurança das vacinas hexavalentes com registro ativo na Anvisa. Os comparadores utilizados foram as vacinas acelulares descritas no manual dos CRIE (pentavalente acelular + HB e DTPa + Hib + HB + VIP) e os esquemas vacinais contendo vacinas de células inteiras contra *pertussis* (DTP), atualmente disponíveis no SUS. Ao final da seleção, foram incluídas 12 publicações, abrangendo 13 ECRs, além de 3 estudos observacionais. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a vacina hexavalente e a pentavalente acelular + HB para todos os anticorpos avaliados, exceto para o anti-FHA (*pertussis*/coqueluche), para o qual a razão sumária entre as médias geométricas das vacinas (RoM) foi de 1,26 (IC95% 1,05–1,51). A vacina hexavalente demonstrou não inferioridade na maioria das avaliações dos anticorpos, com exceção do anti-PRP/*Haemophilus influenzae* tipo b (RoM 0,71; IC95% 0,44–1,14) e do anti-pólio 3/poliomielite (RoM 0,94; IC95% 0,60–1,45). No entanto, nessas comparações, também não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as vacinas. Em relação aos desfechos de segurança, não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos totais (RR = 1,01; IC95% 0,96–1,05) ou eventos adversos graves (RR = 0,82; IC95% 0,60–1,12). Entretanto, a vacina hexavalente foi associada a um maior risco de reações locais graves/grau 3 (RR = 2,03; IC95% 1,52–2,70) e reações sistêmicas graves/grau 3 (RR = 1,33; IC95% 1,12–1,60) em comparação com a pentavalente + HB. Por outro lado, na comparação com a DTP (células inteiras), o grupo imunizado com a vacina hexavalente apresentou menor risco de reações

adversas. O risco de viés entre os estudos incluídos variou de "algumas preocupações" a "alto risco de viés", e a qualidade da evidência, avaliada pelo método GRADE, foi considerada muito baixa para eficácia e baixa ou muito baixa para segurança. As principais justificativas para rebaixar a certeza foram a utilização de evidência indireta nas análises: todos os ECRs incluídos avaliaram a população saudável e nascida a termo. Nos estudos observacionais, foram encontradas diferenças importantes na imunogenicidade e na segurança quando comparado entre bebês a termo e bebês pré-termo que utilizaram a vacina hexavalente.

**Avaliação econômica:** adotou-se o pressuposto de que a vacina hexavalente e a associação da vacina pentavalente e da hepatite B recombinante possuem efetividade equivalentes. Por esse motivo, foi estruturada análise de custo-minimização comparando a utilização das duas vacinas. Verificou-se custo incremental anual de R\$ 104,29 por paciente imunizado com vacina adsorvida hexavalente acelular. Os fatores que mais afetaram a análise de sensibilidade determinística foram os custos das vacinas. As variações no valor da vacina hexavalente estabeleceram um intervalo para custo incremental de R\$ 66,44 até R\$ 142,13.

**Análise de impacto orçamentário:** foi realizada a análise do impacto orçamentário, em um horizonte temporal de 5 anos, sob a perspectiva do SUS. A estimativa da população elegível foi realizada com base na demanda aferida e nas compras de vacinas que contêm o componente acelular para *pertussis* (coqueluche) entre os anos 2022 e 2024. O número de pacientes atendidos foi estimado considerando três doses da vacina hexavalente somadas a três doses da vacina DTPa. Esse número foi ajustado considerando a cobertura vacinal média do imunizante pentavalente durante o período (89,64%). Para os cenários propostos, foram considerados apenas os custos unitários de uma dose de 0,5 ml das tecnologias, baseados nos preços mais recentes de compras realizadas pelo Ministério da Saúde. Como cenário atual, sem a incorporação da vacina adsorvida hexavalente acelular, foi considerada apenas a compra das vacinas DTPa+Hib+HB+VIP não combinadas. Em relação aos cenários propostos, foi considerado um cenário de utilização exclusiva da vacina adsorvida hexavalente acelular (100%) e um segundo cenário, com uma distribuição proporcional de 50% de utilização do esquema composto pelas vacinas pentavalente acelular e HB, e 50% da vacina adsorvida hexavalente acelular. Estima-se, a partir desses dados, que a aquisição exclusiva da vacina adsorvida hexavalente acelular resulte em um impacto orçamentário de -R\$ 13.147.260 em 5 anos e, se houver a aquisição de 50% da vacina hexavalente e 50% do esquema pentavalente + HB, estima-se um impacto orçamentário de -R\$ 28.440.081.

**Recomendações internacionais:** O *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC) recomenda o uso da vacina hexavalente acelular para imunização primária e de reforço em lactentes contra a difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo b. Para bebês nascidos a termo, recomendam-se a utilização de duas a três doses, podendo ser administradas doses de reforço, e para bebês prematuros (nascidos após 24 semanas de gestação), recomendam o uso de três doses primárias acrescidas de uma dose de reforço. Salientam ainda a não administração da vacina em menores de 6 semanas e maiores de 2 anos. A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) preconiza a administração de três doses do imunizante para lactentes de 2 meses até 9 anos de idade com um intervalo de quatro semanas entre as doses. Na *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) a vacina hexavalente possui recomendação para vacinação primária, com esquema de administração de 2, 4 e 6 meses.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Não foram detectadas vacinas potenciais hexavalentes para a prevenção contra difteria, tétano, pertussis, hepatite B (rDNA), poliomielite 1, 2 e 3 e *Haemophilus influenza* b.

**Considerações finais:** A vacina hexavalente reduz a administração de várias vacinas de forma concomitante, sendo interessante para a população alvo. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes entre as vacinas hexavalente acelular e pentavalente acelular na avaliação da imunogenicidade. Adotando o pressuposto de efetividade equivalente entre as duas vacinas, o resultado da análise de custo-minimização foi de R\$ 104,29 por paciente imunizado com vacina adsorvida hexavalente acelular. A análise de impacto orçamentário demonstra economia de custo caso a compra das vacinas DTPa+Hib+HB+VIP seja substituída pela compra da hexavalente e/ou hexavalente + pentavalente.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 3/2025 esteve aberta de 10/1/2025 a 20/1/2025 e sete pessoas se inscreveram. No relato, a participante informa que seu filho, que nasceu prematuramente com 30 semanas de gestação, fez uso tanto da vacina pentavalente quanto da hexavalente. Nesse sentido, afirma que, com a vacina pentavalente aplicada aos dois meses de idade, a criança apresentou febre alta, irritação e desconforto nas pernas por cerca de três

dias. Ao optar por fazer o reforço vacinal aos quatro meses com a vacina hexavalente por meio do convênio, percebeu que a criança ficou apenas mais quieta e não apresentou as reações observadas previamente com o uso da vacina pentavalente.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Na 140ª Reunião Ordinária Conitec, após as apresentações, os membros do Comitê de Medicamentos e o PNI fizeram suas considerações. O PNI destacou a dificuldade na aquisição das vacinas individuais (como a pentavalente), o que gera atrasos e riscos de desabastecimento nos CRIE. A proposta de incorporação da hexavalente visa permitir mais uma possibilidade para aquisição, contribuindo para que este processo ocorra de forma mais direta e ágil, garantindo o fornecimento contínuo para os grupos vulneráveis. A indicação é restrita a crianças até 6 anos, 11 meses e 29 dias, com foco nos grupos vulneráveis atendidos pelos CRIE, onde as condições clínicas especiais exigem a oferta de vacinas de melhor segurança e tolerabilidade. Foi discutido que embora as vacinas de células inteiras possam oferecer uma imunidade potencialmente mais duradoura, elas estão associadas a maior reatogenicidade. As vacinas acelulares, por sua vez, apresentam menor potencial de eventos adversos em grupos especiais, motivo que endossa a preferência para a população atendida pelo CRIE. O tema gerou divergências quanto à interpretação dos dados. Enquanto alguns especialistas enfatizam a similaridade em eficácia, outros apontam para a baixa qualidade da evidência e a ausência de robustez nos dados disponíveis. Concluíram que a baixa qualidade da evidência se deve à população que é específica e a incorporação direta da vacina hexavalente seria uma estratégia para agilizar o abastecimento e evitar a necessidade de se esgotarem as opções individuais primeiro. Por fim, discutiram o impacto orçamentário negativo, a depender do cenário, uma vez que comparações de custo indicam que a vacina hexavalente pode gerar economia em comparação com combinações tradicionais de imunizantes.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 140ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de maio de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da vacina hexavalente acelular. Apesar das incertezas decorrentes da baixa qualidade das evidências e da existência de divergências em alguns pontos, a necessidade de garantir o abastecimento e a proteção das populações vulneráveis levou à recomendação preliminar favorável.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

#### Difteria

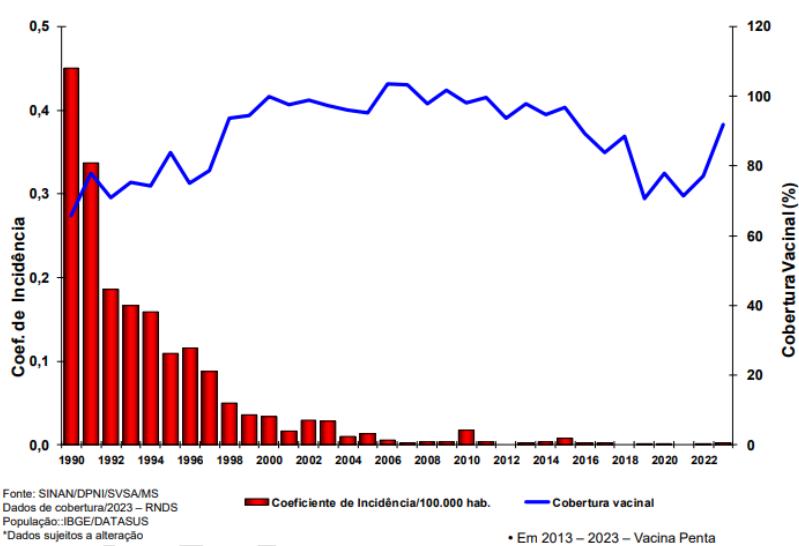
A difteria é uma doença infecciosa aguda e imunoprevenível causada pelas bactérias *Corynebacterium diphtheriae* ou, raramente, *Corynebacterium ulcerans*, que produzem uma toxina responsável pelos danos sistêmicos associados à doença. A difteria se apresenta em duas principais formas, respiratória e cutânea, sendo a primeira consideravelmente mais fatal e a única que deve ser obrigatoriamente reportada à Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1-5</sup>. As infecções respiratórias geralmente evoluem de sintomas iniciais inespecíficos para o desenvolvimento de uma inflamação com presença de pseudomembranas branco-acinzentadas aderentes na faringe, nas amígdalas, na laringe ou nas fossas nasais, que podem causar obstrução das vias aéreas. Ainda, pode manifestar-se com febre, dor de garganta, mal-estar, fraqueza, tosse, linfonodos aumentados e palidez. Estima-se que cerca de 80% dos casos sintomáticos, quando não tratados, progridem para a forma membranosa da difteria, em cerca de 2 a 3 dias após o início dos sintomas. Além disso, a toxina diftérica possui tropismo pelo miocárdio, pelo sistema nervoso e pelos rins, podendo levar a complicações graves como miocardite, polineuropatia e insuficiência renal<sup>1-3, 6, 7</sup>.

A transmissão da difteria ocorre por gotículas liberadas por tosse, espirro ou fala. Também pode ocorrer contaminação por contato direto com lesões cutâneas ou por objetos contaminados. O período de incubação da doença varia entre 1 e 6 dias e o período transmissibilidade, pode durar até duas semanas após o início dos sintomas. O diagnóstico é baseado na análise clínica, considerando os sintomas característicos da doença. Para confirmação, é feita a identificação e isolamento do *C. diphtheriae* por meio da cultura de material coletado adequadamente das lesões presentes, como ulcerações, criptas das amígdalas, exsudatos da orofaringe e nasofaringe, lesões cutâneas, entre outras<sup>1-3, 6</sup>.

Historicamente, a difteria foi uma das principais causas de mortalidade infantil antes da introdução da vacina, que reduziu a incidência da doença em regiões por meio da alta cobertura vacinal. No entanto, surtos ainda são registrados, especialmente em áreas com baixas taxas de imunização, como em países em desenvolvimento<sup>3, 4</sup>. No Brasil, a implementação de vacinas como dT (dupla adulto - vacina adsorvida contra difteria e tétano adulto), DTP (tríplice - vacina adsorvida contra difteria, tétano e pertussis) e DTP+Hib (tetravalente) reduziu significativamente os casos de difteria no país. Entretanto, a doença ainda é comum em regiões com condições sanitárias precárias, onde a cobertura vacinal é insuficiente para controlar a transmissão<sup>1, 2, 8</sup>.

A **Figura 1** detalha o coeficiente de incidência da difteria e cobertura vacinal das vacinas (DTP, tetravalente e pentavalente). Durante a década de 1990, a incidência média foi de 0,17 casos de difteria por 100 mil habitantes. O pico ocorreu no ano de 1990, com 0,45 casos por 100 mil habitantes e cobertura vacinal de 65,6%. Em 2000, a incidência caiu

para 0,03 casos, devido à cobertura vacinal atingir 100%, mantendo-se abaixo de 0,02 na década de 2010, com cobertura superior a 95%<sup>1</sup>. Entre os anos de 2006 e 2017, o coeficiente de incidência variou entre 0,006 e 0,002 casos por 100 mil habitantes, exceto em 2010, quando houve um surto no Maranhão com 28 casos confirmados<sup>1, 8</sup>. Nesse período, a cobertura vacinal oscilou de 103,29% em 2006 para 76,71% em 2017, ano no qual foram notificados 55 casos suspeitos de difteria distribuídos em 18 estados do país. O declínio na incidência coincide com a implementação de estratégias vacinais, como a introdução da vacina pentavalente (DTP/Hib/HB) em 2013. A partir de 2016, observou-se uma pequena queda na cobertura vacinal, representando um desafio para o controle da doença em áreas vulneráveis. Nos anos de 2021, 2022 e 2023, a cobertura vacinal da vacina pentavalente (que protege contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b) foi de 71,53%, 77,24% e 91,80%, respectivamente<sup>1, 5, 9, 10</sup>.



**Figura 1.** Coeficiente de Incidência por Difteria e Cobertura Vacinal com (DTP, tetravalente, pentavalente). Brasil, 1990 a 2023\*  
Fonte: SINAN/DPNI/SVSA/MS; Dados de cobertura/2023 – RNDS; População: IBGE/DATASUS \*Dados sujeitos a alteração.

Entre os anos de 2008 e 2022, ocorreram 10 mortes por difteria no Brasil, sendo três delas em 2010. Em 2017, houve um óbito relacionado a um caso importado da Venezuela. A taxa de letalidade da doença varia entre 5% e 10%, podendo chegar a 20% em situações específicas<sup>9, 10</sup>.

### Tétano accidental

O tétano é uma doença grave, não contagiosa e imunoprevenível, causada pelo bacilo *Clostridium tetani*, responsável por produzir uma neurotoxina que afeta o sistema nervoso e provoca espasmos musculares intensos. A bactéria causadora da doença pode ser encontrada em diversos locais, como na pele, nas fezes, no solo, em plantas rasteiras, em água contaminada e em poeira<sup>11, 12</sup>. A doença pode atingir indivíduos de todas as idades e é classificada em duas formas principais: accidental e neonatal. No tétano accidental, a contaminação ocorre por lesões na pele ou mucosas que entram em contato com a bactéria, cujos esporos estão presentes no ambiente, especialmente no solo<sup>11-15</sup>.

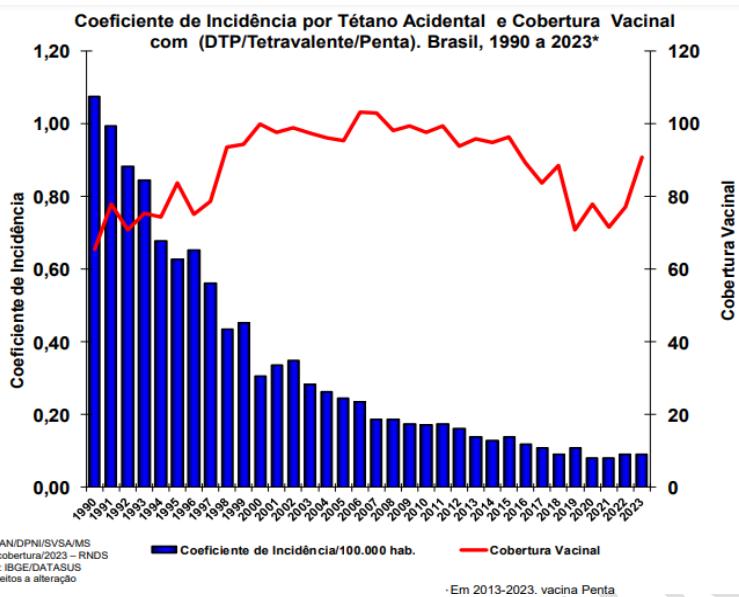
A bactéria *Clostridium tetani*, é gram-positiva, anaeróbica e produz duas toxinas: a tetanolisina e a tetanospasmina. A função da tetanolisina no tétano humano ainda não é totalmente compreendida, mas acredita-se que ela contribua para lesionar os tecidos ao redor da ferida e criar condições favoráveis para o crescimento de microrganismos anaeróbicos. Já a tetanospasmina, conhecida como toxina tetânica, é uma neurotoxina responsável pelas manifestações clínicas da doença<sup>16</sup>. Essa neurotoxina bloqueia a liberação de neurotransmissores em células pré-sinápticas, resultando na hiperexcitabilidade dos neurônios motores. Isso provoca espasmos musculares intensos e sustentados, conhecidos como espasmos tetânicos. Ainda, a toxina pode causar manifestações autonômicas do tétano, as quais geralmente surgem a partir da segunda semana da doença, como hipertensão instável, taquicardia, alterações no ritmo cardíaco, vasoconstrição periférica, febre, sudorese e, em alguns casos, hipotensão e bradicardia, indicando comprometimento dos sistemas simpático e parassimpático<sup>11-14</sup>.

O período de incubação do tétano accidental varia de 3 a 21 dias, com média entre 5 a 15 dias. Nos casos em que o período de incubação é inferior a 7 dias, o prognóstico é pior. Quanto menor for o tempo de incubação, maior a gravidade e pior o prognóstico. Os primeiros sintomas incluem rigidez muscular e dificuldade para abrir a boca (trismo). Gradualmente, a infecção pode progredir para outros grupos musculares, como os músculos do tórax, do abdômen e dos membros inferiores. Sem tratamento, a doença pode evoluir para insuficiência respiratória, levando ao óbito. O diagnóstico do tétano é clínico, ou seja, não necessita de confirmação laboratorial. Exames complementares são úteis apenas para monitorar complicações e orientar o tratamento<sup>11, 12, 15</sup>.

O tétano é uma doença de notificação obrigatória no Brasil, conforme regulamentado pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e pela Portaria Nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Desde 1998, o sistema coleta dados nacionais para subsidiar políticas de saúde pública. Apesar de imunoprevenível, o tétano accidental ainda apresenta alta letalidade e permanece um problema de saúde pública no país, o que reforça a importância da vacinação e da disseminação de informações sobre prevenção<sup>11, 15</sup>.

Entre os anos de 2014 e 2023, foram confirmados 2.219 casos de tétano accidental no Brasil, distribuídos da seguinte forma: 296 casos na Região Norte (13,3%), 739 no Nordeste (33,3%), 480 no Sudeste (21,6%), 480 no Sul (21,6%) e 224 no Centro-Oeste (10,1%). O coeficiente de incidência caiu de 0,13 por 100 mil habitantes em 2014 para 0,09 em 2023 (**Figura 2**). Durante esse período, 82% dos casos ocorreram em pessoas com idades entre 40 e 79 anos. Os grupos mais afetados foram aposentados e pensionistas, trabalhadores agropecuários, seguidos por trabalhadores da construção civil (pedreiros), donas de casa, estudantes e trabalhadores volantes na agricultura<sup>5, 17, 18</sup>.

Nos anos de 2022, 2023 e 2024, foram confirmados 192, 222 e 128 casos de tétano em todo o Brasil, com letalidades de 26%, 26,5% e 27,3%, respectivamente. Esses números são significativamente superiores aos registrados em países desenvolvidos, onde a letalidade varia entre 10% e 17%<sup>5, 17, 18</sup>.



**Figura 2.** Coeficiente de Incidência por Tétano Acidental e Cobertura Vacinal com (DTP, tetravalente, pentavalente). Brasil, 1990 a 2023\*

Fonte: SINAN/DPNI/SVSA/MS; Dados de cobertura/2023 – RNDS; População: IBGE/DATASUS \*Dados sujeitos a alteração.

### Tétano neonatal

O tétano neonatal, também conhecido como tétano umbilical ou "mal de sete dias", é uma infecção grave e não contagiosa que afeta os recém-nascidos nos primeiros 28 dias de vida. Assim como no tétano accidental, a doença é causada pela bactéria *Clostridium tetani*. A infecção ocorre quando há contato com o cordão umbilical ou com o coto umbilical através de práticas inadequadas, utilizando substâncias ou instrumentos não esterilizados e contaminados com os esporos. O tétano neonatal está associado a maior gravidade da doença e elevada taxa de mortalidade. O período de incubação do tétano neonatal varia entre 2 e 28 dias, manifestando-se, normalmente, cerca de 7 dias após o nascimento. Em casos de partos ou abortos realizados em condições inadequadas de higiene, a infecção é denominada tétano materno<sup>5, 19, 20</sup>.

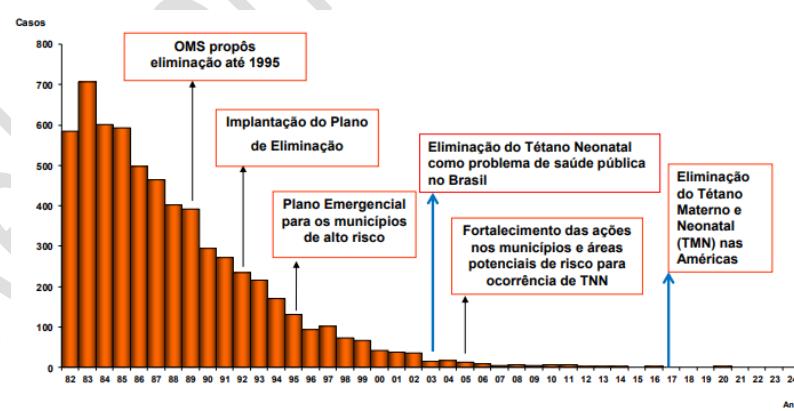
As manifestações clínicas incluem choro constante, irritabilidade, dificuldade para mamar e para abrir a boca, devido à contratura dolorosa dos músculos da mandíbula (trismo), além de rigidez no pescoço, no tronco e no abdômen. A evolução da doença leva à hipertonia generalizada, hiperextensão dos membros inferiores, flexão dos membros superiores com as mãos fechadas, rigidez muscular dorsal, dificuldades respiratórias e contrações musculares paroxísticas<sup>20, 21</sup>.

Assim como no tétano accidental, o diagnóstico do tétano neonatal é feito principalmente a partir dos sinais clínicos, pois não existem exames laboratoriais específicos para confirmar a doença. Testes laboratoriais podem ser feitos para monitorar complicações e orientar o tratamento. O tétano neonatal é uma doença de notificação obrigatória, conforme a Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Profissionais de saúde devem notificar imediatamente às secretarias municipais de saúde os casos suspeitos ou confirmados<sup>19, 20</sup>.

Em 1989, a OMS adotou uma resolução para eliminar o tétano neonatal como problema de saúde pública em todo o mundo até 1995. O objetivo era reduzir a incidência da doença para menos de 1 caso por 1.000 nascidos vivos, em nível municipal ou distrital, dentro de cada país. No Brasil, em 1992, foi implementado o Plano de Eliminação do Tétano Neonatal, que resultou em uma redução significativa dos casos ao longo dos anos. Em 1995, foi criado um Plano Emergencial para municípios com alto risco. Como resultado, os casos de tétano neonatal no país caíram de 215 em 1993 para 16 em 2003, o que representou uma redução de 92%<sup>5, 20, 22</sup>.

De acordo com os registros do SINAN, entre os anos de 2007 e 2021, foram confirmados 36 casos de tétano neonatal no Brasil, distribuídos da seguinte forma: 16 casos na Região Norte (44%), 12 na Região Nordeste (33%), 4 na Região Sudeste (11%), 3 na Região Sul (8%) e 1 na Região Centro-Oeste (3%). Em 2007, ocorreram 5 casos, enquanto em 2016 foi registrado apenas 1. Entre 2017 e 2019, não houve notificações da doença no país. Em 2020, foi confirmado um caso no município de Tartarugalzinho, no Estado do Amapá<sup>5, 20, 22</sup>.

Em setembro de 2017, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) declarou os tétanos materno e neonatal como problema de saúde pública eliminado nas Américas. O progresso global resultou na eliminação do tétano materno e do tétano neonatal em 43 países, incluindo o Haiti. Nas Américas, tornou-se a sexta doença eliminada em decorrência da vacinação. Globalmente, 16 países ainda não atingiram esse marco. A eliminação do tétano materno e neonatal foi alcançada por meio da vacinação associada às práticas de higiene durante o parto e o pós-parto. No Brasil, a doença foi considerada eliminada como problema de saúde pública em 2003. Fatores essenciais para essa conquista incluíram a realização do pré-natal, o atendimento adequado durante o parto e o puerpério e a vacinação de mulheres em idade fértil<sup>5, 20, 22</sup>. Na **Figura 3**, estão demonstrados os números de casos de tétano neonatal no Brasil.



**Figura 3.** Número de casos confirmados de Tétano Neonatal. Brasil, 1982 – 2024\*

Fonte: CGVDI/DPNI/SVSA/MS \*Dados sujeitos à alteração.

### Coqueluche

A coqueluche, também conhecida como tosse comprida ou tosse convulsa, é uma infecção bacteriana aguda, altamente contagiosa, que afeta o sistema respiratório, especialmente a traqueia e os brônquios. A doença é causada pelas bactérias gram-negativas *Bordetella pertussis* e *Bordetella parapertussis*. Caracteriza-se principalmente por crises de

tosse seca e paroxismos, sendo uma importante causa de morbimortalidade infantil. A imunização é eficaz na prevenção, mas a doença ainda representa um desafio de saúde pública<sup>5, 23-25</sup>.

O ser humano é o único reservatório natural do agente causador e, dessa forma, a transmissão ocorre principalmente pelo contato direto com gotículas de secreção respiratória expelidas ao falar, ao tossir ou ao espirrar. Embora seja possível a transmissão por objetos contaminados, essa via se torna incomum, devido à dificuldade de sobrevivência da bactéria fora do corpo humano. O período de incubação varia de 5 a 10 dias, podendo se estender de 4 a 21 dias em alguns casos<sup>24, 26</sup>. A coqueluche apresenta três fases clínicas, a catarral, a paroxística e a convalescente. Na fase catarral, os sintomas iniciais são leves, semelhantes aos de um resfriado, como febre baixa, coriza, mal-estar geral e tosse seca, que se torna gradativamente mais intensa. A paroxística é a fase mais grave, caracterizada por crises severas de tosse incontrolável, que podem causar vômitos, dificuldade respiratória, congestão facial (rosto vermelho) e até cianose, podendo durar de 2 a 6 semanas. Na última fase, a convalescente, há a diminuição da tosse, em intensidade e frequência, mas pode persistir por semanas ou meses. Embora a maioria dos pacientes se recupere sem sequelas, formas graves podem levar a complicações secundárias, como otite, pneumonia, parada respiratória, hérnia abdominal, lesão cerebral e morte. Em bebês com menos de seis meses, a coqueluche pode evoluir para quadros graves, como apneia, convulsões, desidratação e até óbito, necessitando de cuidados hospitalares imediatos<sup>24, 25, 27</sup>.

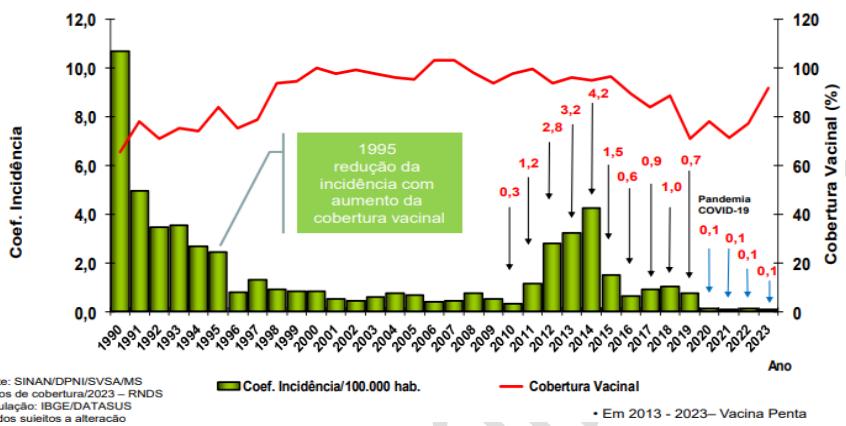
O diagnóstico da coqueluche pode ser dificultado nos estágios iniciais, pois os sintomas são semelhantes a outras infecções respiratórias. A confirmação por cultura de material da nasofaringe é considerada padrão ouro para o diagnóstico da doença, o qual pode ser feito também pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, sendo o método mais sensível. Os exames complementares ajudam na avaliação de complicações e do diagnóstico diferencial<sup>24, 25</sup>.

Nas décadas passadas, a coqueluche apresentava elevada morbidade no Brasil. No início dos anos 1980, foram registrados mais de 40 mil casos por ano, com um coeficiente de incidência superior a 30 por 100 mil habitantes. A partir de 1983, esses números começaram a cair significativamente. Em 1990, foram notificados 15.329 casos, com o coeficiente de incidência mais alto da década, alcançando 10,6 por 100 mil habitantes. Com o aumento da cobertura vacinal, especialmente a partir de 1998, o número de casos continuou a diminuir, alterando o perfil epidemiológico da doença. Entre os anos de 1990 e 2000, a incidência caiu de 10,6 para 0,9 por 100 mil habitantes. No período de 2001 a 2010, a taxa variou de 0,32 a 0,75 por 100 mil habitantes. No entanto, em 2011, houve um aumento repentino no número de casos registrados<sup>5, 24, 25, 28</sup>. Na **Figura 4**, estão descritos os coeficientes de incidência por coqueluche e a cobertura vacinal com (DTP, tetravalente, pentavalente).

Segundo dados do SINAN, entre os anos de 2011 e 2014, foram confirmados 22.772 casos de coqueluche no Brasil. Em 2011, houve 2.248 casos confirmados, enquanto em 2014 o número subiu para 8.614, representando um aumento de 283%. Nesse período, a incidência variou entre 1,2 e 4,2 por 100 mil habitantes. O grupo mais afetado foi o de crianças menores de um ano, representando cerca de 61% dos casos (13.935 do total de 22.772). Desses, 87% (12.135 de 13.935)

eram bebês menores de seis meses de idade, provavelmente devido à gravidade do quadro clínico nessa faixa etária, o que leva a uma maior busca por atendimento médico e diagnóstico. A letalidade também é mais alta entre crianças, especialmente em menores de seis meses de idade, que concentram quase todos os óbitos por coqueluche<sup>5, 25, 28</sup>.

Após 2015, houve uma redução no número de casos, com a incidência caindo de 4,2 por 100 mil habitantes em 2014 para 0,1 por 100 mil habitantes em 2023. Nos anos mais recentes, foram confirmados 159 casos em 2022, 244 em 2023 e 517 em 2024, indicando um aumento gradual no número de registros<sup>5, 25, 28</sup>.



**Figura 4.** Coeficiente de Incidência por Coqueluche e Cobertura Vacinal com (DTP/Tetra/Penta). Brasil, 1990 a 2023\*

**Fonte:** SINAN/DPNI/SVSA/MS; Dados de cobertura/2023 – RNDS; População: IBGE/DATASUS.

## Hepatite B

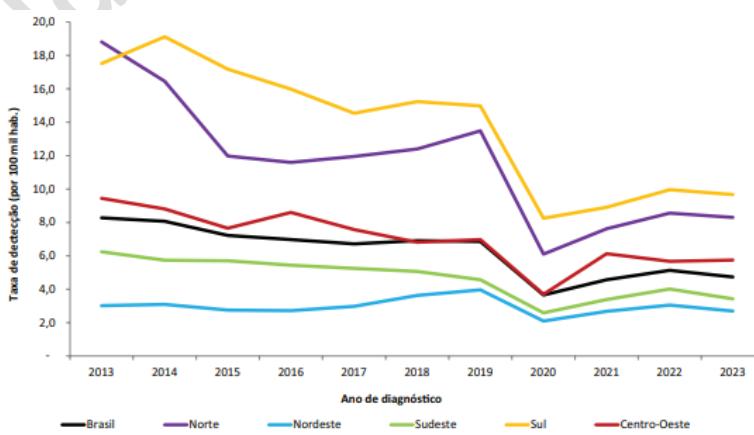
A hepatite B é uma infecção causada pelo vírus de DNA hepatotrópico, que pertence à família *Hepadnaviridae*. O vírus da hepatite B (HBV) afeta o fígado e pode levar a doenças hepáticas agudas e crônicas, incluindo insuficiência hepática fulminante, cirrose e carcinoma hepatocelular. É um problema de saúde pública global, com milhões de pessoas infectadas cronicamente em todo o mundo. Muitas vezes assintomática, a hepatite B pode ser diagnosticada apenas décadas após a infecção inicial, quando surgem sintomas associados a complicações hepáticas, como cansaço, febre, náuseas, vômitos, dor abdominal, olhos e pele amarelados<sup>29, 30</sup>. A hepatite B é uma das cinco variantes de hepatites encontradas no Brasil e corresponde a 36,8% dos casos confirmados de hepatites virais registrados no SINAN entre os anos de 2000 e 2023. A vacinação é o principal método preventivo, indicada para pessoas de todas as idades que ainda não foram imunizadas<sup>29, 31</sup>.

A infecção crônica pelo HBV é caracterizada pela presença do antígeno de superfície do HBV (HBsAg, uma glicoproteína viral) no sangue por mais de 6 meses. A principal forma de transmissão do HBV ocorre por meio de sangue e fluidos corporais, incluindo a transmissão perinatal e durante a primeira infância (vertical, transmissão de mãe para filho), além de vias sexuais e parenterais<sup>32</sup>. O diagnóstico é feito através de exames de triagem para o HBsAg, que pode ser realizado por testes rápidos ou laboratoriais. Resultados positivos devem ser confirmados com exames complementares, incluindo a detecção do DNA viral. A transmissão vertical, se não tratada, aumenta o risco de o bebê

desenvolver a infecção crônica. Por isso, o teste para hepatite B deve ser feito no início do pré-natal ou no primeiro trimestre da gestação. Gestantes com resultado negativo devem ser vacinadas e, para aquelas com teste positivo, com o confirmado o diagnóstico, o uso de Tenofovir (TDF) pode ser recomendado a partir do terceiro trimestre. Recém-nascidos expostos ao vírus devem receber a vacina e a imunoglobulina para hepatite B (IGAHAB) nas primeiras 24 horas após o nascimento, o que pode prevenir a infecção em mais de 90% dos casos<sup>29, 31</sup>.

A infecção por hepatite B é altamente contagiosa, com um potencial de transmissão 10 vezes maior do que o da hepatite C e 100 vezes maior do que o do HIV. Por isso, medidas de biossegurança rigorosas e de conscientização são essenciais para prevenir novas infecções. Entre os anos de 2000 e 2023, o Brasil registrou 289.029 casos confirmados de hepatite B. A maior parte dos casos ocorreu na região Sudeste (34,1%), seguida pelas regiões Sul (31,2%), Norte (14,5%), Nordeste (11,1%) e Centro-Oeste (9,1%). Durante o período de 2013 a 2023, as taxas de detecção da doença no país diminuíram em 42,8%, passando de 8,3 para 4,7 casos por 100 mil habitantes. Historicamente, as regiões Sul, Norte e Centro-Oeste apresentaram taxas de detecção superiores à média nacional, enquanto as regiões Nordeste e Sudeste registraram as menores taxas<sup>29, 33</sup>.

Em 2023, 14 capitais brasileiras tiveram taxas de detecção acima da média nacional, destacando-se Porto Velho (31,9 casos por 100 mil habitantes), Rio Branco (19,1), Porto Alegre (16,4) e Boa Vista (13,1). Algumas capitais apresentaram reduções significativas, como Florianópolis, que reduziu de 17,6 para 7,0 casos por 100 mil habitantes (redução de 60,4%), Aracaju, que passou de 8,2 para 3,3 casos por 100 mil habitantes (redução de 60,0%) e Belém, de 3,9 para 1,9 casos por 100 mil habitantes (redução de 50,0%). Na **Figura 5**, estão descritas as taxas de detecção de hepatite B por região do país. Do total de casos acumulados entre os anos de 2000 e 2023, 55% (158.920 casos) ocorreram em homens. Em 2023, a proporção foi de 14 casos em homens para cada 10 casos em mulheres. As taxas de detecção para ambos os sexos apresentaram tendência de queda desde 2013, com reduções de 38,5% entre homens e 47,9% entre mulheres<sup>29, 33</sup>.



**Figura 5.** Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 habitantes) segundo região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 2013 a 2023

**Fonte:** SINAN/SVSA/MS, IBGE. **Notas:** (1) Casos notificados no SINAN até 31 de dezembro de 2023; (2) Dados preliminares para 2023.

Quanto à faixa etária, 46,5% dos casos acumulados ocorreram em pessoas de 30 a 49 anos. Em 2023, a maior proporção de casos foi registrada em indivíduos com 60 anos ou mais (20,2%), enquanto as maiores taxas de detecção foram observadas nas faixas de 55 a 59 anos (9,1 casos por 100 mil habitantes) e de 50 a 54 anos (9,0 por 100 mil habitantes)<sup>29, 33</sup>.

## Poliomielite

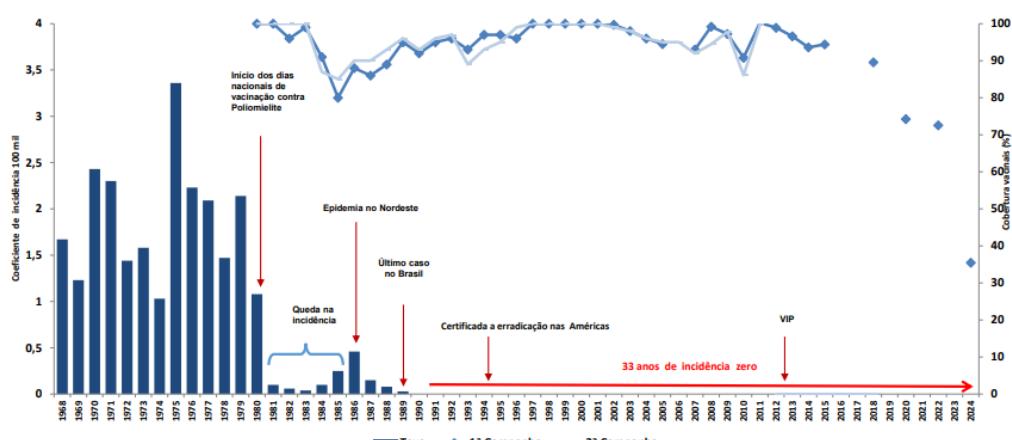
A poliomielite, também conhecida como pólio ou paralisia infantil, é uma doença viral incurável e altamente contagiosa que pode afetar crianças e adultos. É causada pelo poliovírus selvagem que contém três cepas diferentes, conhecidas como sorotipos 1, 2 e 3. A pólio, caracterizada como um tipo de enterovírus humano que afeta principalmente crianças menores de cinco anos, é transmitida, na maioria das vezes, pela via fecal-oral ou por secreções respiratórias de pessoas infectadas. Ainda, pode ser transmitida, menos frequentemente, por água ou alimentos contaminados. Fatores sociais, como falta de saneamento básico, condições precárias de moradia e de higiene pessoal favorecem a propagação do poliovírus<sup>34, 35</sup>.

Os sintomas variam conforme as formas clínicas, sendo os principais: febre, mal-estar, cefaleia, dor na garganta, dores no corpo, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, espasmos, rigidez no pescoço e meningite. Na forma paralítica, o indivíduo pode apresentar paralisia motora súbita acompanhada de febre, comprometimento assimétrico nos membros, perda de tônus muscular com reflexos reduzidos ou ausentes e sensibilidade preservada. Nos casos mais graves, a doença pode acometer o sistema nervoso e causar paralisia, especialmente nos membros inferiores<sup>5, 34, 35</sup>.

O diagnóstico da poliomielite deve ser suspeitado sempre que houver paralisia flácida de surgimento agudo com diminuição ou abolição de reflexos tendinosos em menores de 15 anos. Os exames de líquor (cultura) e a eletromiografia são recursos diagnósticos importantes. O diagnóstico normalmente é dado pela detecção de poliovírus nas fezes.

Em crianças, até 75% das infecções pelo poliovírus são assintomáticas, enquanto cerca de 24% podem apresentar sintomas leves. Menos de 1% dos casos resultam na replicação viral no sistema nervoso central, causando paralisia flácida aguda. Cerca de 40% dos sobreviventes da poliomielite aguda podem desenvolver a Síndrome Pós-Pólio, caracterizada pelo surgimento tardio de novos sintomas neuromusculares incapacitantes ou pela piora dos já existentes, geralmente num período de 30 a 40 anos após o ataque inicial<sup>34</sup>. As sequelas da doença estão relacionadas à infecção da medula espinhal e do cérebro pelo vírus e, comumente, envolvem danos motores permanentes, sem possibilidade de cura, dores e problemas nas articulações, deformidade conhecida como pé equino, diferença assimétrica no crescimento das pernas, osteoporose, paralisia em uma das pernas, paralisia dos músculos responsáveis pela fala e pela deglutição, atrofia muscular e hipersensibilidade ao toque. O tratamento dessas sequelas inclui fisioterapia, exercícios específicos e utilização de medicamentos para aliviar dores nas articulações e nos músculos<sup>34, 35</sup>.

A poliomielite ainda é endêmica em países como Afeganistão, Paquistão e Nigéria. Desde a criação da Iniciativa Global para a Erradicação da Pólio em 1988 junto a programas de vacinação em massa, o número de novos casos foi reduzido em 99%, passando de 350.000 casos anuais para apenas 74 casos reportados em 2015. O último registro de infecção pelo poliovírus selvagem no Brasil ocorreu em 1989, na cidade de Sousa, na Paraíba. A eliminação do vírus no país foi alcançada, principalmente, através de campanhas de vacinação em massa utilizando a vacina oral contra a poliomielite (VOP - vírus vivo atenuado) (Figura 6)<sup>5, 34-36</sup>.



**Figura 6.** Coeficiente de incidência de Poliomielite e Cobertura Vacinal com a Vacina Oral contra a Poliomielite (VOP), em Campanhas, Brasil, 1968 – 2024

**Fonte:** CGVDI/DPNI/SVSA/MS; Atualizado em 26/02/2024; Em 2016, 2017, 2019, 2021 e 2023 não houve campanha exclusiva de Pólio, somente campanha de Multivacinação.

### *Haemophilus influenzae* tipo b

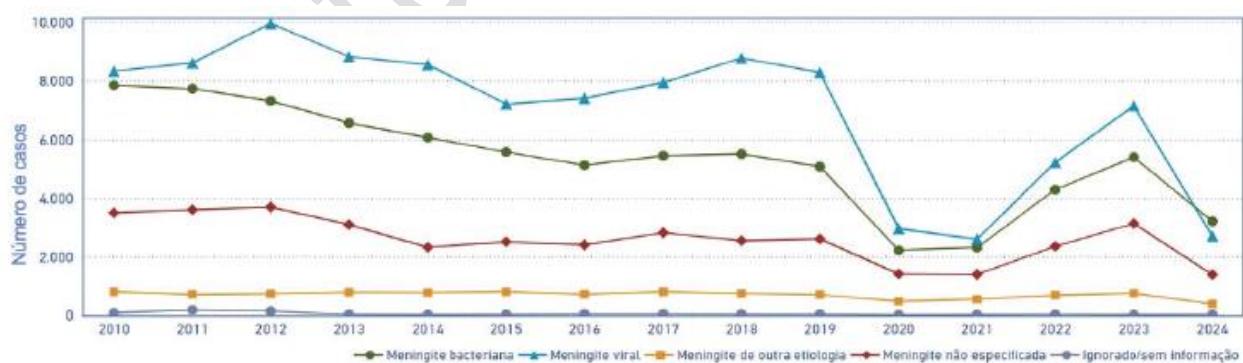
O *Haemophilus influenzae* é uma bactéria gram-negativa que pode ser classificada em seis sorotipos (a, b, c, d, e, f) com base nas diferenças antigenicas presentes em sua cápsula polissacarídica<sup>5, 37, 38</sup>. A infecção normalmente começa nas vias aéreas superiores, mas pode se espalhar para outras partes do corpo, como ouvidos, pulmões, articulações, cérebro e até mesmo as membranas que revestem o coração, levando a complicações graves<sup>39, 40</sup>. Os sintomas incluem febre alta, mialgia (dor muscular), dor de garganta, tosse seca, náusea, vômito, rigidez na nuca e fraqueza. Crianças podem apresentar sintomas gastrointestinais, além de linfonodos aumentados. Uma das maiores preocupações acerca da infecção por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é o risco de desenvolver meningite, que pode deixar sequelas neurológicas ou levar à morte<sup>41, 42</sup>. A transmissão desse microrganismo ocorre principalmente por meio de gotículas e secreções nasofaríngeas expelidas por indivíduos infectados. Embora o período exato de incubação não seja conhecido, estima-se que varie entre dois e quatro dias<sup>38</sup>. O diagnóstico da meningite é feito por meio da análise laboratorial de amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano (líquor), que são coletadas quando há suspeita da doença. Para esclarecer o diagnóstico, são realizados exames como cultura, aglutinação pelo látex, exame quimiocitológico do líquor, bacterioscopia direta e reação em cadeia da polimerase (PCR). O aspecto do líquor tem que ser límpido e incolor, mas nos processos infecciosos pode se tornar turvo devido ao aumento de células e outros elementos. O diagnóstico rápido e

preciso da meningite é essencial para que o tratamento seja iniciado o quanto antes, reduzindo o risco de complicações e garantindo melhores prognósticos para o paciente<sup>5, 43</sup>.

A meningite por Hib ocorre em escala global, sendo geralmente endêmica e mais prevalente em climas temperados e no inverno. No Brasil, desde 1978, o Ministério da Saúde (MS) monitora os casos de meningite causada pelo Hib. Essa doença apresenta caráter endêmico em todo o país, com variações significativas na incidência entre diferentes estados e regiões. Clinicamente, a meningite por Hib apresenta um quadro semelhante ao de outras meningites, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial<sup>42</sup>.

Entre 2007 e 2020, foram notificados no Brasil 393.941 casos suspeitos de meningite. Desses, 265.644 casos foram confirmados com diferentes etiologias, sendo a meningite viral a mais comum, com 121.955 casos, seguida pela meningite bacteriana, com 87.993 casos. Entre as meningites bacterianas, foram identificados 1.708 casos de meningite por *Haemophilus influenzae* (**Figura 7**)<sup>5, 43</sup>.

A vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) foi incorporada ao calendário de vacinação infantil do PNI no Brasil em 1999. Antes da década de 1990, essa bactéria era responsável por aproximadamente 1.700 casos e 290 mortes anuais por meningite bacteriana, sendo a segunda principal causa da doença no país. Com a introdução da vacina, observou-se uma redução superior a 90% na incidência da meningite por Hib. Entre 2003 e 2018, o Brasil registrou 2.105 casos confirmados de meningite, resultando em 330 mortes, com uma média anual de 132 casos e 21 óbitos. Quanto à faixa etária, 61% dos casos ocorreram em crianças menores de cinco anos. Desses, 36% (755 casos) foram registrados em bebês com menos de um ano, e entre as crianças de um a quatro anos, 24% dos casos (516) foram registrados. O impacto positivo foi possível graças às altas coberturas vacinais, que permaneceram acima de 90% até 2015. Contudo, nos últimos três anos, as taxas de cobertura vacinal caíram abaixo desse nível<sup>37</sup>.



**Figura 7.** Número de casos de meningites segundo a etiologia e o ano de início de sintomas – Brasil, 2010 a 2024

Fonte: CGVDI/DPNI/SVSA/MS; Atualizado em 12/10/2024

## 4.2 Tratamento recomendado

### Difteria

O tratamento da difteria envolve o uso do soro antidiftérico (SAD) e de antibióticos, com o objetivo de neutralizar a toxina bacteriana e interromper a produção de exotoxinas. No entanto, o SAD não age sobre a toxina já presente nos tecidos, tornando essencial sua aplicação precoce, por via intravenosa, assim que houver uma suspeita clínica consistente. Por ser um produto de origem heteróloga, sua utilização exige atenção às possíveis reações adversas e deve ser realizada exclusivamente em ambiente hospitalar<sup>1, 3, 6</sup>. O SAD, fornecido pelo MS e produzido pelo Instituto Butantan, é disponibilizado em ampolas contendo imunoglobulinas específicas purificadas obtidas de plasma de equinos hiperimunizados. A solicitação do produto é realizada pelas vigilâncias municipais ou estaduais e enviada ao MS, que autoriza o uso e coordena o envio conforme a gravidade do caso e a quantidade de unidades internacionais prescritas. A dose é definida com base na gravidade e duração da doença e o soro deve ser diluído e administrado por via intravenosa, em dose única, para minimizar o risco de reações adversas imediatas, como anafilaxia<sup>1, 6</sup>.

A antibioticoterapia é complementar ao SAD, com a função de eliminar os bacilos diftéricos e interromper a produção de exotoxinas<sup>3</sup>. Os medicamentos recomendados incluem eritromicina, clindamicina, penicilina G cristalina ou procaína, com eficácia semelhante entre eles. O tratamento dura aproximadamente 14 dias, e a transmissão bacteriana geralmente cessa entre 24 e 48 horas após o início do uso adequado de antimicrobianos. Os pacientes em tratamento devem permanecer em isolamento respiratório, seguindo precauções contra gotículas, por 14 dias ou até que duas culturas negativas da nasofaringe sejam obtidas, com intervalos de 24 horas entre elas e após 24 horas após término do tratamento antimicrobiano. Essas mesmas orientações se aplicam à forma cutânea da doença<sup>1, 2, 6</sup>.

A única forma eficaz de prevenir a difteria é por meio da vacinação, que apresenta cerca de 97% de eficácia. A doença não confere imunidade permanente, o que torna essencial a imunização. Crianças em idade pré-escolar são as mais vulneráveis quando não recebem o esquema básico de vacinação. O esquema primário universal de vacinação consiste em três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses, com reforços aos 12-23 meses, 4-7 anos e 9-15 anos. Embora a série primária seja fundamental para reduzir a infecção, os reforços são necessários devido à queda da imunidade ao longo do tempo<sup>1, 5, 6</sup>.

No Brasil, o esquema básico de vacinação na infância inclui três doses da vacina pentavalente (difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b) aos 2, 4 e 6 meses de idade. O primeiro reforço é realizado com a DTP (difteria, tétano e coqueluche) aos 15 meses, o segundo entre 4 e 6 anos, e posteriormente, doses da vacina dT (difteria e tétano) são recomendadas a cada 10 anos. Embora seja rara em locais com programas de vacinação bem estabelecidos, a difteria permanece uma preocupação global devido à sua transmissibilidade, gravidade e ocorrência em populações vulneráveis<sup>1, 6</sup>.

## Tétano accidental

A abordagem terapêutica do tétano envolve o controle dos sintomas, a neutralização das toxinas, a eliminação da bactéria e tratamento da lesão (debridamento do foco infeccioso). A neutralização das toxinas é feita com soro antitetânico (SAT) ou imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT), promovendo imunização passiva. Antibióticos, como penicilina G e metronidazol, são utilizados para erradicar o agente infeccioso. Para o controle dos espasmos e melhora da respiração, medicamentos relaxantes musculares e sedativos são administrados<sup>11, 18</sup>. Casos graves frequentemente requerem internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com monitoramento contínuo e medidas como sedação, ventilação mecânica e manejo das complicações, para minimizar sequelas e reduzir o risco de morte<sup>5, 15</sup>.

A vacinação é a forma mais eficaz de prevenir o tétano. No Brasil, o PNI prevê que, a partir dos 2, 4 e 6 meses de idade, crianças recebam a vacina pentavalente em três doses, com reforços aos 15 meses e aos 4 anos. Na adolescência e ao longo da vida adulta, recomenda-se reforço da vacina dupla (vacina adsorvida difteria e tétano infantil - DT ou vacina adsorvida difteria e tétano adulto - dT) a cada 10 anos. Para gestantes, é indicada uma dose da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acellular adulto - dTpa) e, na ausência de histórico vacinal, três doses da dupla adulta (dT). Em caso de ferimentos sem comprovação vacinal, a vacinação deve ser realizada imediatamente. Após a infecção, o paciente não adquire imunidade natural, sendo necessário completar o esquema vacinal. Além da vacina, o uso de equipamentos de proteção individual, como botas, luvas e capacetes, também ajuda reduzir os riscos de adquirir a infecção<sup>5, 11, 18</sup>.

## Tétano neonatal

O tratamento do tétano neonatal deve ser realizado exclusivamente no ambiente hospitalar, preferencialmente em uma UTI ou em uma enfermaria especializada, para minimizar complicações e reduzir o risco de óbito. O manejo envolve a administração de IGHAT ou, na ausência desta, SAT, além de antibióticos, sedativos e outras medidas de suporte necessárias<sup>19, 21</sup>.

A higiene durante o parto é uma medida essencial para prevenir o tétano neonatal. Todo o material utilizado, como instrumentos cortantes, fios e outros, deve ser esterilizado. O cuidado higiênico com o cordão e com o coto umbilical, utilizando álcool 70%, também é necessário. As mães e cuidadores devem receber orientações claras sobre os cuidados com o recém-nascido e a higienização do coto. Além disso, consultas de acompanhamento no puerpério são fundamentais para identificar práticas inadequadas, orientar os responsáveis e garantir a atualização do calendário vacinal da mãe e do bebê<sup>20, 21, 44, 45</sup>.

A OMS recomenda diversas estratégias para prevenção de tétano neonatal e materno, como vacinação de gestantes com a vacina antitetânica, imunização de mulheres em idade reprodutiva em áreas de difícil acesso aos serviços de saúde, promoção de partos limpos para reduzir infecções maternas e neonatais e vigilância ativa e eficaz para identificar regiões de alto risco<sup>20, 21, 44, 45</sup>.

## **Coqueluche**

Diversos tratamentos foram propostos para aliviar a tosse paroxística, incluindo corticosteroides, agonistas beta2-adrenérgicos, imunoglobulina específica para coqueluche e anti-histamínicos. No entanto, as evidências sobre a eficácia desses tratamentos são insuficientes e não mostram benefícios estatisticamente significativos<sup>46</sup>. Dessa forma, o tratamento da coqueluche é feito basicamente com antibióticos, prescritos por um especialista, conforme cada caso<sup>25</sup>.

A principal medida preventiva é a vacinação. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza as vacinas pentavalente (DTP/Hib/HB) e tríplice bacteriana (DTP), administradas em três doses iniciais, com reforços aos 15 meses e aos 4 anos de idade. A DTPa é recomendada para crianças com reações graves às vacinas convencionais, enquanto a dTpa é indicada para gestantes a partir da 20ª semana e profissionais de saúde que atuam diretamente com recém-nascidos. A imunidade conferida pela vacina não é permanente, podendo diminuir em cerca de 5 a 10 anos após a última dose, tornando necessário o reforço vacinal em grupos específicos. Além disso, medidas de higiene respiratória e de proteção de contato ajudam a reduzir a propagação da doença<sup>24, 25</sup>.

## **Hepatite B**

Os objetivos principais do tratamento da infecção pelo HBV são prolongar a vida e melhorar a qualidade de vida em pacientes acometidos, prevenindo a progressão da doença e reduzindo o risco de complicações como cirrose, insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e mortalidade. Além disso, o tratamento busca evitar a transmissão vertical (de mãe para filho), transmissão ocupacional e reativação viral em pessoas sob terapia imunossupressora ou em tratamento para hepatite C. Estabilizar ou reverter a fibrose hepática em pacientes com cirrose avançada e suprimir a replicação viral também são objetivos do tratamento. Para hepatite B aguda grave, o foco é minimizar o risco de insuficiência hepática e melhorar os sintomas<sup>29, 32</sup>.

O tratamento é indicado com base na carga viral (HBV-DNA  $\geq$  2.000 UI/mL) e nos níveis de alanina aminotransferase/transaminase pirúvica (ALT/TGP) ( $\geq$  52 U/L para homens e  $\geq$  37 U/L para mulheres) em pelo menos duas medições consecutivas, com intervalo de três meses. Pacientes com níveis normais de ALT devem ser avaliados quanto à fibrose hepática, preferencialmente por métodos não invasivos, como elastografia. Outros critérios incluem sinais clínicos de doença hepática, resultados de biópsia hepática ou elastografia e algumas condições específicas. O tratamento, embora não ofereça cura, visa reduzir complicações. Medicamentos como alfapecinterferona, entecavir, imunoglobulina humana anti-hepatite B, tenofovir desoproxila e tenofovir alafenamida estão disponíveis no SUS para controle da doença<sup>29</sup>.

A vacinação é a principal medida preventiva, disponível gratuitamente no SUS para todos os não vacinados. Crianças devem receber quatro doses da vacina (ao nascer e aos 2, 4 e 6 meses), enquanto adultos necessitam de três doses. Outras formas de prevenção incluem o uso de preservativos em todas as relações sexuais e evitar o compartilhamento de itens pessoais como lâminas, escovas de dente, materiais de manicure e objetos que possam cortar ou perfurar a pele<sup>31</sup>.

## Poliomielite

Não há tratamento específico para a poliomielite. O manejo consiste no alívio dos sintomas, que pode incluir hospitalização para acompanhamento e cuidados de suporte. A vacinação é a principal forma de prevenir a poliomielite. No Brasil, o esquema vacinal inclui três doses da vacina inativada (VIP), administradas aos 2, 4 e 6 meses de idade, com um reforço aos 15 meses. Além da vacinação, medidas de higiene, como lavar as mãos regularmente, tratar a água consumida e manipular alimentos com cuidado, ajudam a prevenir a transmissão do vírus. Embora seja mais comum em crianças, a poliomielite pode afetar adultos não vacinados. Para prevenir, é essencial seguir as recomendações de higiene e manter a vacinação em dia, principalmente para viajantes internacionais que se deslocam para áreas onde há circulação de poliovírus selvagem ou derivado vacinal<sup>5, 34, 36</sup>.

## *Haemophilus influenzae* tipo b

A meningite bacteriana causada por *Haemophilus influenzae* tipo b exige um tratamento eficaz com antibióticos de amplo espectro, sendo as cefalosporinas de terceira geração a principal escolha terapêutica. Em crianças com mais de dois meses de idade, a terapia pode ser realizada com ceftriaxona na dose de 100 mg/kg/dia, dividida em duas administrações a cada 12 horas, ou com cefotaxima na dose de 200 mg/kg/dia, administrada a cada 6 horas. O tratamento deve ser mantido por um período de 7 a 10 dias, garantindo a erradicação da infecção. Em adultos, o esquema recomendado é a administração de ceftriaxona na dose de 4 g ao dia, dividida em duas aplicações de 2 g a cada 12 horas, com duração de sete dias. Esse regime terapêutico proporciona alta eficácia no combate à infecção e na prevenção de complicações associadas à doença<sup>5</sup>. É importante considerar a resistência bacteriana ao escolher o antibiótico adequado. Cerca de 30% das cepas de Hib produzem beta-lactamasas, tornando-se resistentes à ampicilina. No entanto, essas cepas permanecem sensíveis às cefalosporinas de terceira geração, como ceftriaxona e cefotaxima, garantindo que o tratamento continue sendo efetivo. Dessa forma, a escolha do antibiótico deve levar em conta a resposta clínica do paciente e os testes de sensibilidade bacteriana, assegurando o melhor desfecho possível no combate à meningite por *H. influenzae*<sup>5</sup>.

Além disso, visando prevenir a disseminação da bactéria, especialmente em famílias com crianças não vacinadas, a rifampicina é usada como quimioprofilaxia de primeira escolha em contatos próximos de casos confirmados<sup>47</sup>. Quanto à prevenção, a vacinação é considerada a forma mais eficaz e é realizada com a vacina pentavalente em três doses, administradas aos 2, 4 e 6 meses de idade pelo PNI.

## Vacinas disponibilizadas nos centros de referência de imunobiológicos especiais (CRIEs) e justificativa da demanda

O PNI é um programa do governo federal brasileiro que disponibiliza, por meio do CNV, vacinas para crianças, adolescentes, adultos, idosos, gestantes e povos indígenas<sup>48</sup>. O programa também adquire e distribui imunobiológicos para os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), destinados a atender grupos populacionais com condições clínicas especiais. Os CRIE realizam uma avaliação criteriosa dos pacientes para identificar imunodeficiências,

alergias graves aos componentes das vacinas, doenças crônicas e histórico de eventos adversos relacionados às vacinas disponíveis na rede pública de saúde<sup>49</sup>.

Algumas diferenças entre os imunobiológicos disponibilizados para a população em geral e para a população atendida pelo CRIE podem ser observadas quanto às doenças discutidas anteriormente. No Calendário Nacional, há disponível a vacina Penta de células inteiras, que contém a tríplice celular (difteria, tétano, *pertussis* - DTP) combinada com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada (Hib) e com a vacina hepatite B recombinante (HB). A DTP contém um componente contra *pertussis* (coqueluche) de células inteiras, um dos principais responsáveis por eventos adversos indesejáveis, como febre, choro e irritabilidade, além de outros mais graves, como convulsões, episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) e encefalopatia. Além dessa, a vacina contra poliomielite 1, 3 atenuada, oral (VOP) é disponibilizada na rede pública de saúde<sup>49</sup>.

Os CRIE disponibilizam a vacina infantil DTPa, que contém o componente acelular para *pertussis* (coqueluche), com menor potencial de causar eventos adversos em comparação à vacina de células inteiras. Além disso, oferecem a vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada (VIP), que apresenta menor risco de provocar poliomielite paralítica associada à vacina em indivíduos imunodeprimidos quando comparada à VOP. Há ainda as seguintes opções que podem ser usadas em associação: Pentavalente acelular (DTPa/Hib + VIP) e Hexavalente acelular (DTPa/Hib/HB/VIP)<sup>49</sup>.

O presente relatório tem por objetivo avaliar a vacina Hexavalente acelular. Embora as três vacinas já estejam descritas no manual do CRIE, o Ministério da Saúde enfrenta dificuldades na aquisição das vacinas DTPa e Pentavalente acelular, acarretando desafios logísticos e atrasos na disponibilização das vacinas. Nesse contexto, a justificativa da demanda é para que o MS possa adquirir diretamente a vacina Hexavalente acelular (DTPa/Hib/HB/VIP), sem a necessidade de passar pela tentativa prévia de compra das vacinas DTPa ou da Pentavalente acelular. Além disso, a vacina Hexavalente reduz a administração de várias vacinas de forma concomitante.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características gerais

A vacina adsorvida contra difteria, tétano, *pertussis* (acelular), *Haemophilus influenzae* b (conjugada), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada), também denominada de vacina DTPa/Hib/HB/VIP ou vacina hexavalente acelular, é indicada para a vacinação primária e de reforço, fornecendo imunização contra seis doenças pediátricas: difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, hepatite B e infecções invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (1 -3)<sup>50-52</sup>. Seu mecanismo de ação deve-se ao fato de a vacina conter partes enfraquecidas ou inativadas dos抗ígenos, o qual desencadeia uma resposta imunológica no organismo<sup>50, 51</sup>.

As vacinas hexavalentes acelulares possuem aprovação para uso pela European Medicines Agency (EMA)<sup>53, 54</sup>, sendo comercializados com os nomes de Hexyon® (Sanofi Pasteur Europe) e Infanrix® Hexa (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.). Não foram encontrados registros de aprovação de uso pela Food and Drug Administration (FDA)<sup>55</sup>.

No Brasil, a vacina DTPa/Hib/HB/VIP é comercializada pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, sob o nome comercial Hexaxim®, tendo registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desde 09/2019<sup>56</sup> e GlaxoSmithKline Brasil Ltda., com o nome de Infanrix® Hexa, registrado em 04/2001<sup>57</sup>. O registro sanitário da vacina Hexaxim® está indicado para uso pediátrico em crianças com mais de 6 semanas de idade<sup>56</sup> e, da vacina Infanrix® Hexa, para crianças com mais de 2 meses de idade<sup>57</sup>. As duas vacinas são de administração intramuscular e devem ser armazenadas em temperatura de 2 e 8°C. Outras informações sobre as vacinas estão listadas no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento.
Princípio ativo	Vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> (acelular), <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada), hepatite B (recombinante) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada).
Nomes comerciais	Hexaxim® e Infanrix® Hexa.
Apresentação	<b>Hexaxim®:</b> suspensão injetável - Cartucho com 1 seringa pré-envasada com 0,5mL de suspensão e 2 agulhas. <b>Infanrix® Hexa:</b> pó liofilizado (Hib) para reconstituição com a suspensão injetável (DTPa/HB/IPV). Pó liofilizado: 01 frasco-ampola, com tampa de borracha, monodose 0,5 mL. Suspensão injetável: 01 seringa preenchida, com êmbolo e tampa protetora de borracha, contendo 0,5 mL.
Fabricantes	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda e GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	<b>Hexaxim®:</b> Uso pediátrico a partir de 6 semanas de idade. <b>Infanrix® Hexa:</b> Uso pediátrico a partir de 2 meses (8 semanas de idade). Ambos possuem indicação para vacinação primária e de reforço em crianças contra difteria, tétano, <i>pertussis</i> , hepatite B, poliomielite e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.

Indicação proposta	<p>Indicado após os seguintes <b>eventos adversos graves</b> ocorridos com a aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> (<b>DTP</b>) ou com a vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i>, hepatite B e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (<b>Penta de células inteiras</b>):</p> <p>(a) Convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após a vacinação e (b) Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) nas primeiras 48 horas após a vacinação.</p> <p>Para crianças que apresentem <b>risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves</b> à vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> (<b>DTP</b>) ou à vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i>, hepatite B e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (<b>Penta de células inteiras</b>):</p> <p>(a) Doença convulsiva crônica; (b) Cardiopatias ou pneumopatias crônicas com risco de descompensação em vigência de febre; (c) Doenças neurológicas crônicas incapacitantes; (d) Bebês que ainda permaneçam internados na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação e (e) bebês prematuros nascidos com menos de 33 semanas (até 32 semanas e 6 dias) ou com menos de 1.500 gramas de peso ao nascimento.</p> <p>Preferencialmente, nas seguintes <b>situações de imunodepressão</b>:</p> <p>(a) Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica; (b) Pacientes com doenças imunomediadas que necessitem de imunodepressão terapêutica; (c) Transplantados de órgãos sólidos (TOS) e (d) Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).</p>
Posologia e Forma de Administração	<p><b>Vacinação primária:</b> o esquema de vacinação primária consiste em três doses de 0,5 mL, normalmente administrados aos 2, 4 e 6 meses de idade, tendo intervalos de ao menos 4 semanas entre as doses. Para todos os esquemas de vacinação, incluindo o do Programa Nacional de Vacinação, a vacina hexavalente acelular pode ser aplicada com ou sem uma dose de vacina hepatite B ao nascer. Quando uma dose de vacina hepatite B é aplicada ao nascer, a vacina hexavalente acelular pode ser utilizada para complementar as doses de vacina de hepatite B a partir de 6 semanas de idade, entretanto, caso seja necessária uma segunda dose de vacina de hepatite B antes dessa idade, deve-se administrar a vacina monovalente para hepatite B.</p> <p><b>Vacinação de reforço:</b> após a vacinação primária com 3 doses de 0,5mL e na ausência de vacinação contra hepatite B ao nascer, uma dose de reforço deve ser administrada. A vacinação de reforço deve ser administrada de acordo com as recomendações oficiais, entretanto, ao menos uma dose de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b deve ser administrada. Ao administrar a dose de reforço, esta deverá ocorrer pelo menos 6 meses após a última dose do esquema primário de vacinação, preferencialmente antes dos 18 meses de idade.</p> <p>Forma de administração do <b>Hexaxim®</b>: deve ser administrada por via intramuscular com aplicação usualmente recomendada no lado anterolateral da coxa em crianças pequenas e lactentes e no músculo deltoide em crianças com mais idade. Não administrar por vias intradérmicas, intravenosa e intravascular. Preferencialmente, membros distintos devem ser utilizados em casos de administrações concomitantes. Deve-se agitar bem a seringa até o conteúdo se tornar uma suspensão turva e uniforme; se porventura for observado alguma partícula estranha ou alteração de aspecto, a seringa deve ser descartada.</p> <p>Forma de administração do <b>Infanrix® Hexa</b>: a suspensão DTPa/HB/IPV deve ser bem agitada, obtendo uma suspensão branca, turva e homogênea. A suspensão DTPa/HB/IPV e o pó de Hib devem estar livres de partículas estranhas e/ou variação de aspecto físico, caso algum desses aspectos seja observado, o produto deve ser descartado. A vacina deve ser reconstituída adicionando-se todo o conteúdo da seringa de DTPa-HB-IPV ao frasco contendo o liofilizado de Hib, agitando-se bem até que o pó seja completamente dissolvido na suspensão. É recomendado administrar a vacina imediatamente após a reconstituição, contudo, esta pode ser mantida por até oito horas em temperaturas ≤ 21°C.</p>
Contraindicações	É contraindicado em casos de hipersensibilidade às substâncias ativas ou qualquer um dos excipientes ou resíduos da vacina e para pacientes que apresentam hipersensibilidade após administração prévia das

	<p>vacinas contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite ou <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. Crianças que tenham sofrido encefalopatia de etiologia desconhecida, no período de até sete dias após vacinação prévia com a vacina contendo <i>pertussis</i> devem descontinuar a vacinação contra coqueluche, e o ciclo de vacinação deve ser completado apenas para difteria, tétano, hepatite B, poliomielite inativada e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. Este medicamento é contraindicado em crianças menores de 6 semanas de idade.</p>
Cuidados e precauções	<p>Esta vacina não protege contra hepatites causadas por outros agentes como a hepatite A, hepatite C, hepatite E, ou outros patógenos que afetam o fígado. Também não protege contra doenças infecciosas causadas por outros tipos de <i>Haemophilus influenzae</i> ou contra meningites de outras origens. Se qualquer um dos eventos a seguir ocorrer ao mesmo tempo da administração da vacina contendo <i>pertussis</i>, a decisão de administrar outras doses da vacina contendo o antígeno devem ser consideradas cuidadosamente: (I) temperatura de 40°C em até 48 horas sem outra causa identificável; (II) colapso ou estado tipo choque (EHH) em até 48 horas após vacinação; (III) choro persistente e inconsolável com duração ≥ 3 horas, ocorrido em até 48 horas da vacinação e (IV) convulsão com ou sem febre, ocorrendo até 3 dias da vacinação. Poderá haver circunstâncias, como a alta incidência de <i>pertussis</i>, em que os potenciais benéficos superam possíveis riscos. Pode conter traços de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B, necessitando de cautela ao administrar em pacientes com qualquer hipersensibilidade. Deve ser administrada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou com algum distúrbio de coagulação, pois pode ocorrer sangramentos após a administração intramuscular. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não é considerada uma contraindicação, no entanto, a resposta imunológica esperada pode não ser obtida para pacientes imunodeprimidos. A vacinação deve ser adiada em pacientes que apresentem febre moderada ou severa e/ou doença aguda e/ou infecção. Histórico de convulsões febris, convulsões e Síndrome de Morte Súbita Infantil na família não constituem em contraindicações, mas crianças com histórico de convulsões febris devem ser acompanhadas. Deve ser precedida por uma avaliação completa do histórico médico e por exame clínico, a fim de evitar eventos indesejáveis. Pode ocorrer síncope antes ou depois da aplicação, sendo uma resposta psicogênica à agulha da injeção, portanto são necessários procedimentos para evitar lesões em caso de desmaio.</p> <p><b>Uso em bebês prematuros:</b> comparados com bebês nascidos a termo, uma resposta imunológica menor foi observada para alguns抗ígenos. Para bebês prematuros (&lt;28 semanas de gestação) existe o risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório durante 48 a 72 horas após a vacinação, entretanto como o benefício é alto para essa população, a administração não deve ser evitada nem postergada.</p> <p><b>Uso na gravidez e lactação:</b> não é indicado para mulheres em idade fértil. Não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica.</p> <p><b>Ressalvas do Hexaxim®:</b> A segurança e eficácia da vacina em crianças com idade superior a 24 meses não foram estabelecidas.</p> <p><b>Ressalvas do Infanrix® Hexa:</b> foram observadas taxas aumentadas de convulsões (com ou sem febre) e episódios hipotônico-hiporresponsivos (EHH) em administração concomitante a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada). Não é indicada para uso em adultos, dados sobre seu uso durante a gravidez ou lactação não estão disponíveis.</p>
Eventos adversos	<p>As principais reações adversas observadas são: choro, sonolência, vômito, dor, eritema e edema no local da injeção, anorexia, irritabilidade e pirexia. Também é comum (frequência ≥1/100 a &lt;1/10) apresentar choro prolongado, diarreia e endurecimento no local da injeção. Sendo classificado como incomum e raros eventos adversos como reação de hipersensibilidade, nódulo no local, pirexia acima de 39,6°C, edema extenso do membro, rash e reações hipotônicas ou episódios hipotônico-hiporresponsivos (EHH).</p>
Patente	<p>Para a tecnologia vacina Adsorvida Hexavalente Acelular (DTaP/HB/VIP/Hib), foi identificado um documento patentário vigente na base de patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI),</p>

mas que não eram referentes às vacinas com registro na Anvisa. O número de depósito dessa vacina é o BR122020000283, com o titular sendo a Wyeth (US).

**Fonte:** Bula das tecnologias<sup>50,51</sup>.

## 5.2 Preço proposto para incorporação

A **Tabela 1** descreve os preços praticados em contas públicas e tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). Não foram encontradas compras públicas para a vacina Infanrix® Hexa.

**Tabela 1.** Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%*	Preço praticado em compras públicas**
Hexaxim® suspensão injetável intramuscular – Seringa pré-envasada com 0,5mL de suspensão e 2 agulhas	R\$ 135,60	R\$ 116,60
Infanrix® Hexa pó liofilizado para reconstituição com a suspensão injetável – Seringa preenchida com 0,5mL	R\$ 207,20	-

**Fonte:** \*Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em 01/04/2025<sup>58</sup>. \*\*Preço praticado no contrato ACT:02/2019 - Exercício – 2023.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para a elaboração desse relatório, foram avaliadas as evidências científicas sobre a vacina hexavalente acelular quanto a eficácia e a segurança em portadores de condições clínicas especiais, com contraindicação à vacinação com componente *pertussis* de células inteiras (DTP). Dessa forma, foi elaborada uma pergunta a partir do acrônimo PICOS, descrito no

### Quadro 2.

**Pergunta:** “Qual é a eficácia e a segurança da vacina hexavalente em pacientes imunodeprimidos, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos, em comparação à outras vacinas contendo *pertussis* acelular (DTPa) ou outros esquemas vacinais contendo *pertussis* de células inteiras (DTP)?”

**Quadro 2.** Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfechos] e delineamento dos estudos)

P – População	<p>Pacientes com até 6 anos, 11 meses e 29 dias nas seguintes situações:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Após os seguintes eventos adversos graves ocorridos com a aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> (DTP) ou com a vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i>, hepatite B e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Penta de células inteiras):<ol style="list-style-type: none"><li>a. Convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após a vacinação.</li><li>b. Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) nas primeiras 48 horas após a vacinação.</li></ol></li><li>2. Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina</li></ol>
---------------	---

	<p>adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> (DTP) ou à vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i>, hepatite B e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Penta de células inteiras):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Doença convulsiva crônica.</li> <li>b. Cardiopatias ou pneumopatias crônicas com risco de descompensação em vigência de febre.</li> <li>c. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.</li> <li>d. Bebês que ainda permaneçam internados na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.</li> <li>e. Bebês prematuros nascidos com menos de 33 semanas (até 32 semanas e 6 dias) ou com menos de 1.500 gramas de peso ao nascimento.</li> </ul> <p>3. Preferencialmente, nas seguintes situações de imunodepressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.</li> <li>b. Pacientes com doenças imunomedidas que necessitem de imunodepressão terapêutica.</li> <li>c. Transplantados de órgãos sólidos (TOS). d. Transplantados de células-tronco hematopoieticas (TCTH)</li> </ul>
I – Intervenção	Vacina hexavalente acelular (adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> acelular, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada), hepatite B (recombinante) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – DTPa/Hib/ HB/VIP: Hexaxim® e Infanrix® Hexa
C – Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTPa + Hib + HB + VIP: Vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> acelular infantil + vacina <i>Haemophilus influenzae</i> b conjugada + vacina hepatite B recombinante + poliomielite inativada</li> <li>• Penta acelular (DTPa/Hib/VIP) + HB: Pentavalente acelular (adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> acelular <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) + vacina hepatite B recombinante</li> <li>• Esquema com vacina de células inteiras: DTP-Hep B + Hib + VOP</li> </ul>
O – Desfechos (outcomes)	<p><b>Primários:</b> Imunogenicidade Mortalidade Eventos adversos graves</p> <p><b>Secundários:</b> Hospitalização Eventos adversos totais Descontinuação por eventos adversos Reatogenicidade</p>
S – Delineamento de estudo (Study design)	Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) e/ou estudos observacionais.

**Fonte:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** DTPa – Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (acelular infantil); DTP – Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (células inteiras); HB – Vacina hepatite B; Hib – Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b; VIP – Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável; VOP – Vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral.

Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

○ **Critérios de inclusão**

- (a) Tipos de participantes: pacientes pediátricos de ambos os sexos, com idade máxima de 6 anos, 11 meses e 9 dias, que sejam imunodeprimidos, apresentem condições clínicas especiais ou tenham risco aumentado de eventos

adversos. Na ausência de ensaios clínicos randomizados (ECRs) específicos para a população de interesse, seriam incluídos ECRs que avaliassem populações saudáveis e bebês a termo;

- (b) Intervenção: vacinas hexavalentes com registro ativo na Anvisa - Hexaxim® (Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.)<sup>56</sup> e Infanrix Hexa® (GlaxoSmithKline Brasil LTDA.)<sup>57</sup>. Foram incluídos apenas estudos que avaliaram a administração primária da vacina hexavalente. Todos os esquemas de administração foram considerados nas etapas de elegibilidade, incluindo estudos com ou sem coadministração de outras vacinas. Mais detalhes sobre os critérios de inclusão da intervenção estão descritos no **Apêndice 1**;
- (c) Comparadores: para todos os esquemas vacinais, foram consideradas vacinas contendo DTPa com registro ativo no Brasil. Para a comparação com vacinas de células inteiras, foram incluídos esquemas vacinais contendo a vacina DTP (**Apêndice 1**);
- (d) Desfechos: Para a avaliação da eficácia, foram considerados dados de imunogenicidade, como a concentração média de anticorpos ou o título médio de anticorpos. Já para a avaliação de segurança, além dos dados sobre eventos adversos e hospitalizações, também foi analisada a reatogenicidade, com foco em qualquer reação local grave (grau 3) e qualquer reação sistêmica grave (grau 3) (**Apêndice 1**);
- (e) Tipo de estudos: Foram incluídos ECRs e estudos observacionais que avaliassem a população de interesse (pacientes pediátricos de ambos os sexos, com idade máxima de 6 anos, 11 meses e 9 dias, que sejam imunodeprimidos, apresentem condições clínicas especiais ou tenham risco aumentado de eventos adversos)

- **Critérios de exclusão**

- (a) Estudos que avaliaram doses de reforço das vacinas e/ou persistências de anticorpos;
- (b) Estudos que avaliaram vacinas hexavalentes não comercializadas no Brasil;
- (c) Estudos observacionais que não incluíram a população de interesse;
- (d) Estudos que comparassem a Hexaxim® *versus* a Infanrix® Hexa;
- (e) Publicações que não estivessem em português, inglês ou espanhol.

Devido às diferentes unidades de medida e métodos de quantificação, a comparação da vacina hexavalente em relação às demais foi realizada utilizando o logaritmo da razão das médias ( $\ln(\text{RoM})$ ) das concentrações geométricas médias de anticorpos (*Geometric Mean Concentration* - GMC) ou dos títulos geométricos médios de anticorpos (*Geometric Mean Titer* - GMT). Os seguintes anticorpos foram avaliados: difteria (Anti-D); tétano (Anti-T), pertussis (anti-PT, anti-FHA, anti-PRN), hepatite B (Anti-HBs) e Poliomielite: 3 sorotipos (anti-polio 1, anti-polio 2 e anti-polio 3) e *Haemophilus influenzae* B (Anti-PRP). Apenas os dados da pós-vacinação foram avaliados, pressupondo que não havia diferenças

importantes de anticorpos entre os pacientes na pré-vacinação. Os resultados foram relatados exponenciando os resultados do ln(RoM).

Segundo OMS, para estudos que avaliam a não inferioridade de vacinas com base no GMT e no GMC, sufer-se que o limite inferior do intervalo de confiança de 95% ao redor da razão (**teste versus vacina referência**) não deve ser inferior a **0,67<sup>59</sup>**. Esse valor foi utilizado como referência para a discussão dos resultados. Além disso, foi calculada a probabilidades de efeitos ser igual ou superior a 0,67, assumindo, para isso, uma distribuição normal. Para os desfechos de hospitalização, eventos adversos e reatogenicidade, foram calculados Risco Relativo (RR).

A partir da pergunta PICOS, realizou-se uma busca abrangente nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Reviews e LILACS. A busca foi conduzida em 27 de novembro de 2024, sem restrições para comparadores, desfechos e tipos de estudo. O **Apêndice 1 (Quadro 1.1)**, detalha a metodologia adotada e as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências e o número de publicações encontradas.

Como resultados, foram identificadas 694 publicações e, após exclusão das duplicatas (n = 27) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 88 publicações foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após a leitura dos textos completos, foram incluídas 12 publicações, referentes a 13 ECRs. Além disso, foram incluídos três estudos observacionais, conforme apresentado no **Apêndice 2 (Figura 2.1)**.

No **Apêndice 2**, também estão resumidos os resultados do processo de elegibilidade e as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo com os respectivos motivos de exclusão.

## 6.1 Caracterização dos estudos incluídos

### ○ Ensaio clínico randomizado

Dos 13 ECRs incluídos sete (54%) avaliaram a Infanrix® Hexa<sup>60-66</sup> e seis (46%) avaliaram a vacina Hexaxim®<sup>67-71</sup>. Nenhum dos estudos avaliou a população de interesse, uma vez que avaliaram bebês a termo e saudáveis e/ou peso ao nascer ≥ 2,5 kg (**Quadro 3**). Os estudos de Zepp *et al.*, 2004<sup>60</sup> e Macías *et al.*, 2012<sup>67</sup>, incluíram os pacientes sem especificação do estado de saúde.

Quanto ao esquema de vacinação da vacina hexavalente, parte dos estudos seguiu o calendário vacinal dos países onde foram conduzidos. Seis deles administraram no esquema de 2, 4 e 6 meses, correspondente ao esquema adotado pelo Brasil no Manual dos CRIE<sup>49</sup>. Quatro estudos avaliaram outros esquemas de administração, mas ainda com três doses da vacina hexavalente<sup>60, 65, 69, 71</sup>. Apenas o estudo publicado por Lim *et al.*, 2007<sup>61</sup> fez a administração da vacina para hepatite B ao nascer, pentavalente acelular aos 3 e 4 meses e a aplicação da hexavalente aos 5 meses.

Em relação aos comparadores, oito publicações (10 ECRs) tiveram como comparador a vacina pentavalente acelular administrada com a vacina para hepatite B (DTPa/Hib/VIP + HB) (**Quadro 3**). Dentre eles, dois estudos não foram incluídos na avaliação de imunogenicidade: o estudo publicado por Zepp *et al.*, 2004<sup>60</sup>, pois não relatou os resultados de

imunogenicidade para o grupo comparador, e o estudo publicado por Lim *et al.*, 2007<sup>61</sup>, pois não utilizou o esquema vacinal de três doses com a vacina hexavalente. Todos os estudos avaliaram desfechos de segurança e/ou reatogenicidade (**Quadro 3**).

Três estudos incluídos compararam a vacina hexavalente com vacinas de células inteiras: Macías *et al.*, 2012<sup>67</sup> e Wanlapakorn *et al.*, 2024<sup>62</sup> e Madhi *et al.*, 2011<sup>69</sup>. Com exceção do estudo publicado por Wanlapakorn *et al.*, 2024<sup>62</sup>, que avaliou apenas a imunogenicidade, todos os outros avaliaram todos os desfechos incluídos na pergunta de pesquisa (imunogenicidade, segurança e reatogenicidade).

Todos os estudos avaliaram a imunogenicidade no mesmo período de 30 dias. Para os desfechos de segurança, o tempo de seguimento foi, em geral, de uma ou quatro semanas, com exceção de três estudos que avaliaram os desfechos em seis meses (Madhi, 2011<sup>69</sup>, Klein, 2019<sup>64</sup>, e Ceyhan, 2017<sup>71</sup>). Nas meta-análises, esses desfechos foram avaliados em até quatro semanas ou em seis meses.

**Quadro 3.** Características dos ensaios clínicos incluídos

Autor, ano	Nº de estudos	Co-intervenção	População	Tempo de seguimento em dias	Vacina hexavalente		Comparador		Desfechos avaliados
					Pacientes randomizados	Esquema Vacinal em meses	Pacientes randomizados	Esquema Vacinal em meses	
<b>Comparação com vacinas acelulares</b>									
Klein, 2019 <sup>64</sup>	1 estudo (NCT02096 263)	VPC13; VRH	Bebês saudáveis com idade entre 6 e 12 semanas.	579	Infanrix® Hexa <b>195 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	DTPa/Hib/VIP + HB <b>196 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	Imunogenicidade, reatogenicidade (qualquer reação sistêmica grave) e segurança (EA totais, EA graves em 6 meses, mortalidade)
Kim, 2017 <sup>70</sup>	1 estudo (NCT02094 833)	NA	Bebês saudáveis, com idades entre 30 e 40 dias, nascidos a termo ( $\geq 37$ semanas) e com peso ao nascer $\geq 2,5$ kg.	212	Hexaxim® <b>153 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	DTPa/Hib/VIP + HB <b>157 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	Imunogenicidade, reatogenicidade (qualquer reação sistêmica grave) e segurança (EA graves, mortalidade)
Ceyhan, 2017 <sup>71</sup>	2 estudos (NCT00315 055; NCT00619 502)	NA	Bebês saudáveis, com 2 meses de idade, nascidos a termo ( $\geq 37$ semanas) e com peso ao nascer $\geq 2,5$ kg.	365	Hexaxim® <b>155 pacientes</b>	Aos 2, 3 e 4 meses de idade	DTPa/Hib/VIP + HB <b>155 pacientes</b>	Aos 2, 3 e 4 meses de idade	Imunogenicidade, reatogenicidade (qualquer reação sistêmica grave) e segurança (EA graves em 6 meses, mortalidade)
Tregnaghi, 2011 <sup>68</sup>	1 estudo	NA	Bebês saudáveis de 50 a 70 dias de idade, nascidos a termo, com peso $\geq 2,5$ kg.	180	Hexaxim® <b>312 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	DTPa/Hib/VIP + HB <b>312 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	Imunogenicidade, reatogenicidade (qualquer reação sistêmica grave, reação no local da injeção grave) e segurança (EA totais, EA graves)

Lim, 2007 <sup>61</sup>	1 estudo (NCT00366 366)	NA	Bebês saudáveis de 11 a 17 semanas de idade.	152	Infanrix® Hexa <b>75 pacientes</b>	Aos 5 meses de idade	DTPa/Hib/VIP + HB <b>75 pacientes</b>	<b>DTPa/Hib/VIP:</b> aos 3, 4 e 5 meses de idade; <b>HB:</b> aos 5 meses de idade	Reatogenicidade (Qualquer reação sistêmica grave), e segurança (EA graves)
Zepp, 2004 <sup>60</sup>	2 estudos	NA	Bebês de 8 a 16 semanas de idade.	182	Infanrix® Hexa <b>2163 pacientes</b>	Aos 3, 4 e 5 meses de idade	DTPa/Hib/VIP + HB <b>720 pacientes</b>	<b>DTPa/Hib/VIP:</b> aos 3, 4 e 5 meses de idade <b>HB:</b> aos 3 e 5 meses de idade	Segurança (EA totais, EA graves, hospitalização, mortalidade)
Aristegui, 2003 <sup>66</sup>	1 estudo	Meningocócica C	Bebês saudáveis, nascidos a termo, de 8 a 12 semanas de idade.	152	Infanrix® Hexa <b>123 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	DTPa/Hib/VIP + HB <b>118 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	Imunogenicidade e segurança (EA totais)
Avdicová, 2002 <sup>65</sup>	1 estudo	NA	Bebês saudáveis, de 11 a 17 semanas de idade.	365	Infanrix® Hexa <b>141 pacientes</b>	Aos 3, 5 e 11 meses de idade	DTPa/Hib/VIP + HB <b>198 pacientes</b>	Aos 3, 5 e 11 meses de idade	Imunogenicidade, reatogenicidade e segurança (descontinuação por eventos adversos e hospitalização)
<b>Comparação com vacinas de células inteiras</b>									
Wanlapakorn, 2024 <sup>62</sup> , Posuwan 2020 <sup>63</sup>	1 estudo (NCT02408 926)	BCG; SRC; Rotavírus; Pneumocócica; Herpes-zóster	Bebês saudáveis, com idade entre 8 e 12 semanas.	28 a 35	Infanrix® Hexa <b>158 pacientes<sup>a</sup></b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	DTP/HB/Hib + VOP <b>236 pacientes<sup>a</sup></b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	Imunogenicidade (anti-HB)
Macías, 2012 <sup>67</sup>	1 estudo (NCT00313 911)	NA	Bebês, sem especificação de idade e estado de saúde.	180	Hexaxim® <b>1422 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	DTP + HB reconstituída com Hib + VOP <b>711 pacientes</b>	Aos 2, 4 e 6 meses de idade	Imunogenicidade (anti-HB), reatogenicidade (qualquer reação sistêmica grave, reação no local da injeção grave) e segurança (descontinuação por eventos adversos)
Madhi, 2011 <sup>69</sup>	1 estudo (NCT00362)	NA	Bebês saudáveis, nascidos a termo ( $\geq 37$ )	180	<b>Grupo 1:</b> Hexaxim®	Aos 6, 10 e 14 meses de idade	<b>Grupo 3:</b> DTP/Hib + HB + VOP	<b>Grupo 2:</b> aos 6, 10 e 14 meses	Imunogenicidade, reatogenicidade (qualquer

	336)		semanas) com peso $\geq$ 2,5 kg.	<b>243 pacientes</b>  <b>Grupo 2:</b> Hexaxim® + HB ao nascer <b>137 pacientes</b>		<b>243 pacientes</b>	de idade	<b>Grupo 3:</b> HB ao nascer, aos 6, 10, e 14 meses de idade	reação sistêmica grave, reação no local da injeção grave) e segurança (EA total, EA graves, descontinuação por eventos adversos, mortalidade)
--	------	--	----------------------------------	--	--	----------------------	----------	--	---

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** BCG (Bacilo de *Calmette e Guérin*) – Vacina Tuberculose; SCR – Vacina sarampo, caxumba e rubéola; DTPa – Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (acelular infantil); DTP – Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (células inteiras); HB – Vacina hepatite B; Hib – Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b; VIP – Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável; VOP – Vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral. VPC13 – Vacina pneumocócica 13-valente; VRH – Vacina rotavírus humano; NA – Não se aplica. **Notas:** a) Dois grupos de lactentes, cujas mães haviam recebido previamente a vacina contra tétano, difteria e coqueluche acelular (DTPa), foram vacinados aleatoriamente com vacina pentavalente (n=157 pacientes) ou hexavalente (n=158 pacientes) aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade, após a administração da vacina monovalente contra hepatite B (HB) ao nascimento. Um terceiro grupo de lactentes, cujas mães não receberam DTPa, foi vacinado com a vacina pentavalente (n=79 pacientes).

- **Estudos observacionais**

Foram incluídos três estudos observacionais que avaliaram bebês pré-termo. Não foram encontrados outros estudos que avaliassem outras características da população de interesse como pacientes imunodeprimidos. Os três estudos avaliaram desfechos de imunogenicidade e soroproteção<sup>72,73,74</sup>, e dois avaliaram desfechos de segurança e reatogenicidade<sup>73,74</sup>. Nenhum dos estudos fez a comparação da vacina hexavalente em relação a outros esquemas vacinais. As características dos estudos observacionais e estudos fase IV estão descritas no **Quadro 4**.

**Quadro 4.** Características dos estudos observacionais

Autor, ano	Delineamento	Recrutamento/ coleta de dados	População (n)	Intervenção (n)	Esquema vacinal	Comparador	Desfechos	Tempo de seguimento
Maertens, 2023 <sup>72</sup>	Observacional prospectivo	Dados coletados do estudo NCT02511327, conduzido na Bélgica	Bebês pré-termo* (n=105)  Bebês a termo* (n=127)  *Nascidos de mulheres que receberam DTPa na gravidez	Hexaxim® (n=232)	8, 12 e 16 semanas de idade + reforço (13 meses para bebês pré-termo e 15 meses para bebês a termo)	Sem comparador	Imunogenicidade e soroproteção	4,00 anos
Vázquez, 2008 <sup>73</sup>	Observacional prospectivo, aberto	Dados coletados de 8 centros de estudos infectológicos	Bebês pré-termo com peso baixo (1,5 a 2kg)  Bebês pré-termo com peso muito baixo (<1,5kg)	Infanrix Hexa® (n=169)	2, 4 e 6 meses de idade + reforço (18 a 24 meses de idade)	Sem comparador	Segurança, reatogenicidade, imunogenicidade e soroproteção	2,08 anos
Omeñaca. 2005 <sup>74</sup>	Observacional prospectivo	Estudo conduzido no Departamento de Neonatologia e Pediatria do hospital La Paz	Bebês pré-termo (n=94)  Bebês a termo saudáveis (n=92)	Hexavalente (GSK) (n= 186)	2, 4 e 6 meses de idade	Sem comparador	Segurança, reatogenicidade, imunogenicidade e soroproteção	1,25 anos

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** DTPa – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis acelular (infantil); Hib – Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b; VIP – Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável; VPC7 - Vacina pneumocócica conjugada 7-valente; VPC10 - Vacina pneumocócica conjugada 10-valente; VPC13 - Vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VMC - Vacina meningocócica C; HB - Vacina para hepatite B; NI – Não informado. Notas: Apenas o estudo publicado por Maertens (2023) descreveu co-intervenção com as vacinas: VPC10, VMC, varicela, sarampo, caxumba e rubéola

## 6.2 Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do rigor metodológico dos ECRs incluídos foi feita utilizando a ferramenta validada da Cochrane (RoB 2.0)<sup>75</sup>. A avaliação foi feita por dois revisores independentes e as discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores. Na **Figura 8**, estão os resultados das avaliações para os estudos que incluíram desfechos de eficácia e, na **Figura 9**, para estudos que incluíram desfechos de segurança. Para os desfechos de eficácia, mensurados por imunogenicidade, o risco de viés geral variou de “algumas preocupações” a “alto risco”. Esse resultado deve-se principalmente à ausência de detalhes sobre o processo de randomização e sigilo de alocação, o que dificultou a avaliação desse domínio, além de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

dados faltantes do desfecho, uma vez que os estudos frequentemente não reportavam os dados de todos os pacientes na avaliação dos anticorpos. Os desfechos de segurança foram mensurados considerando eventos adversos totais, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos, hospitalização e reações locais e sistêmicas (grau 3). O risco de viés por estudo variou de “algumas preocupações” a “alto risco”, também devido a problemas no processo de randomização e no sigilo da alocação, mas também por problemas na mensuração dos desfechos. Isso porque esses desfechos eram, muitas vezes, avaliados pelos responsáveis legais dos participantes, tornando o julgamento subjetivo. Além disso, a maior parte dos estudos eram *open-label*, o que pode levar a um maior risco de viés quando a avaliação do desfecho é subjetiva. Os detalhes da avaliação do risco de viés estão descritos no **Apêndice 3**.

Autor et al., (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Aristegui (2003)	Imunogenicidade	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	+	+	!	!
Avdicová (2002)	Imunogenicidade	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	+	+	!	!
Ceyhan (2017)	Imunogenicidade	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	!	+	+	!
Kim (2017)	Imunogenicidade	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	+	+	+	!
Klein (2019)	Imunogenicidade	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	!	+	+	!
Macías (2012)	Imunogenicidade	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	+	-	+	+	-
Madhi (2011)	Imunogenicidade	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	+	!	+	+	!
Wanlapakorn (2024)	Imunogenicidade	Infanrix Hexa	DTP/HB/Hib+VIP	-	!	-	+	!	-
Tregnaghi (2011)	Imunogenicidade	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	+	+	+	+	!	!

#### Domínios:

D1: Viés do processo de randomização

D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos

D4: Viés na mensuração dos desfechos

#### Julgamentos:

⊕ Baixo risco

! Algumas preocupações

- Alto risco

**Figura 8.** Avaliação do risco de viés para os desfechos de eficácia

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Autor et al., (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Avdicová (2002)	Descontinuação por EA	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	!	-
Macías (2012)	Descontinuação por EA	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	+	+	!	+	!
Madhi (2011)	Descontinuação por EA	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	!	!	-	!	-
Ceyhan (2017)	Eventos Adversos Graves	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	+	-	+	-
Kim (2017)	Eventos Adversos Graves	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	+	-
Klein (2019)	Eventos Adversos Graves	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	+	-
Lim (2007)	Eventos Adversos Graves	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	+	-
Macías (2012)	Eventos Adversos Graves	Hexaxim	DTP-HB/Hib	!	+	+	!	+	!
Madhi (2011)	Eventos Adversos Graves	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	!	+	-	+	-
Tregnaghi (2011)	Eventos Adversos Graves	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	+	!	+	-	!	-
Zeep (2004)	Eventos Adversos Graves	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	!	-
Aristegui (2003)	Eventos Adversos Totais	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	!	-
Klein (2019)	Eventos Adversos Totais	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	+	-	+	-
Madhi (2011)	Eventos Adversos Totais	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	+	+	-	+	-
Tregnaghi (2011)	Eventos Adversos Totais	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	+	!	+	-	!	-
Zeep (2004)	Eventos Adversos Totais	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	!	-
Avdicová (2002)	Hospitalização	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	!	-
Zeep (2004)	Hospitalização	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	+	!	!
Ceyhan (2017)	Reações Sistemicas Grau 3	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	+	-	+	-
Kim (2017)	Reações Sistemicas Grau 3	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	+	-
Klein (2019)	Reações Sistemicas Grau 3	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	+	-
Ceyhan (2017)	Reações Locais Grau 3	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	+	-	+	-
Madhi (2011)	Reações Locais Grau 3	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	!	!	!	+	!
Tregnaghi (2011)	Reações Locais Grau 3	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	+	+	+	-	!	-
Lim (2007)	Reações Locais Grau 3	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	!	+	-	+	-
Macías (2012)	Reações Locais Grau 3	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	+	+	-	+	-
Lim (2007)	Reações Sistemicas Grau 3	Infanrix Hexa	DTPa/Hib/VIP + HB	!	+	+	-	+	-
Macías (2012)	Reações Sistemicas Grau 3	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	+	+	!	+	!
Madhi (2011)	Reações Sistêmicas Grau 3	Hexaxim	DTP+HB/Hib+VOP	!	!	+	!	+	!
Tregnaghi (2011)	Reações Sistêmicas Grau 3	Hexaxim	DTPa/Hib/VIP + HB	+	!	+	-	!	-

Domínios:

D1: Viés do processo de randomização

D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos

D4: Viés na mensuração dos desfechos

D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

+

Baixo risco

!

Algumas preocupações

-

Alto risco

**Figura 9.** Avaliação do risco de viés para os desfechos de segurança

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

### 6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

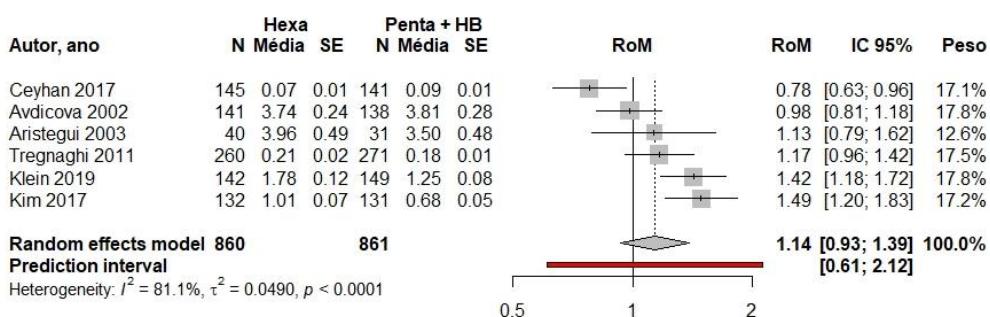
#### 6.3.1 Avaliação do desfecho de eficácia (Imunogenicidade) – Ensaios Clínicos Randomizados

##### Anti-difteria

Seis ECRs com 1.721 participantes (860 imunizados com a vacina hexavalente e 861 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados em relação à resposta imune anti-difteria. A **Figura 10** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,14 (IC95%: 0,93 a 1,39).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-difteria será, em média, 14% maior com a vacina hexavalente em comparação com a vacina pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 1,14 não foi considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o limite inferior do IC95% foi maior do que 0,67, indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente, conforme o valor de referência recomendado pela OMS<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade nas razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=81,1\%$ ;  $p<0,0001$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que varia de 0,61 a 2,12, com uma probabilidade de 95,1% da verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.



**Figura 10.** Forest plot da comparação entre a vacina hexavalente e a combinação pentavalente + HB (anti-difteria)

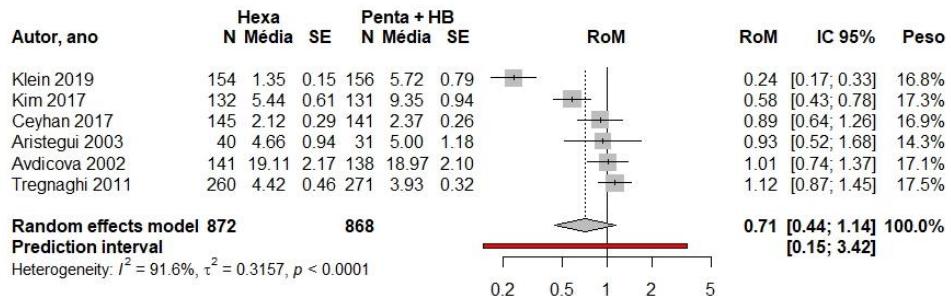
Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na comparação com a vacina de células inteiras, apenas um ECR<sup>69</sup> com 432 participantes (220 imunizados com a vacina hexavalente e 212 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foi analisado para a resposta imune anti-difteria. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,75 (IC95%: 1,09 a 2,80), indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação ao esquema vacinal com células inteiras, uma vez que o limite inferior do IC95% foi maior do que 0,67.

#### Anti-PRP (*Haemophilus influenzae* tipo b)

Seis ECRs com 1.740 participantes (872 imunizados com a vacina hexavalente e 868 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para a resposta imune dos anticorpos anti-PRP (*Haemophilus influenzae* tipo b). A **Figura 11** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 0,71 (IC95%: 0,44 a 1,14). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-PRP será, em média, 29% menor com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 0,71 não foi considerada estatisticamente diferente de 1,0. No entanto, o limite inferior do IC95% foi menor do que 0,67, não evidenciando a não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade das razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=91,6\%$ ;  $p<0,0001$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que varia de 0,15 a 3,42, com uma probabilidade de 52,8% de que a verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



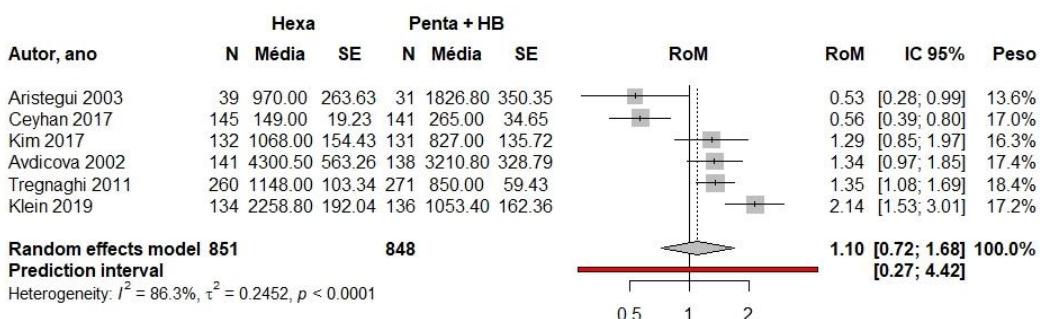
**Figura 11.** Forest plot da comparação entre a comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-PRP (*Haemophilus influenzae* tipo b)

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na comparação com vacina de células inteiras, apenas um ECR<sup>69</sup> com 432 participantes (220 imunizados com a vacina hexavalente e 212 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foram analisados para a resposta imune anti-PRP. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 0,68 (IC95%: 0,41 a 1,10), indicando que a estimativa sumária não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o IC de 95% de confiança ultrapassou a margem de 0,67, indicando resultados inconclusivos em relação à não-inferioridade da vacina hexavalente quando comparada à pentavalente.

#### Anti-hepatite B

Seis ECRs com 1.699 participantes (851 imunizados com a vacina hexavalente e 848 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para a resposta imune do anticorpo anti-hepatite B. A **Figura 12** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,10 (IC95%: 0,72 a 1,68). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-hepatite B será, em média, 10% maior com a vacina hexavalente em comparação com a pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 1,10 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o limite inferior do IC95% foi maior do que 0,67, indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente, conforme o valor de referência recomendado pela OMS<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade nas razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=86,3\%$ ;  $p<0,0001$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai de 0,27 a 4,42, com uma probabilidade de 75,7% que a verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.

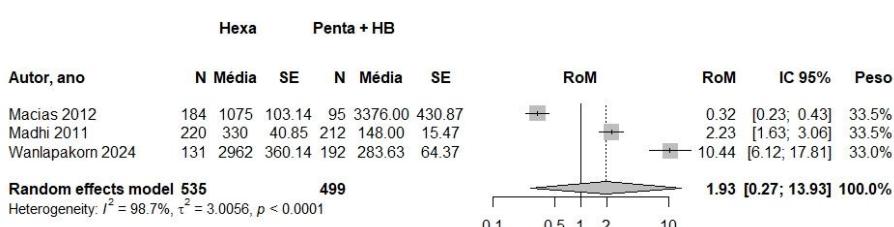


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Figura 12.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-hepatite B

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na comparação com vacinas de células inteiras, três ECRs com 1.034 participantes (535 imunizados com a vacina hexavalente e 499 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foram analisados para a resposta imune do anticorpo anti-hepatite B. A **Figura 13** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,93 (IC95% 0,27 a 13,93), indicando que a estimativa sumária não é considerada estatisticamente diferente de 1,0.

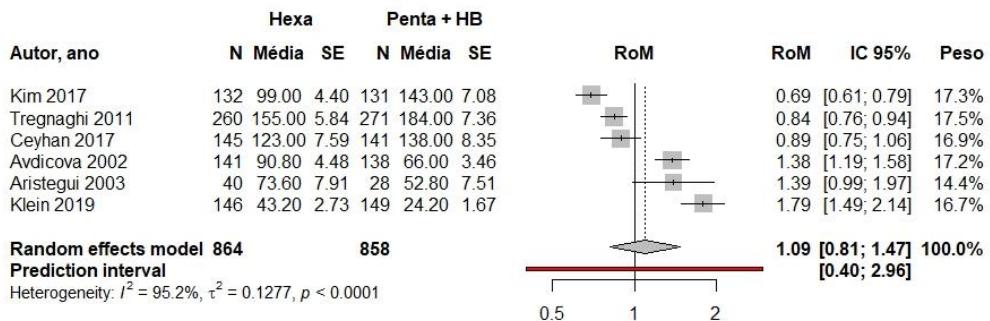


**Figura 13.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e vacinas de células inteiras (DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) para o anticorpo anti-hepatite B

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

### Anti-PT (*Pertussis/coqueluche*)

Seis ECRs com 1.722 participantes (864 imunizados com a vacina hexavalente e 858 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para a resposta imune dos anticorpos anti-PT (*Pertussis/coqueluche*). A **Figura 14** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,09 (IC95%: 0,81 a 1,47). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-PT será, em média, 9% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 1,09 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o limite inferior do IC95% foi maior do que 0,67, indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente, conforme o valor de referência recomendado pela OMS<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade nas razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=95,2\%$ ;  $p<0,0001$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai de 0,40 a 2,96, com uma probabilidade de 83,1% da verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.



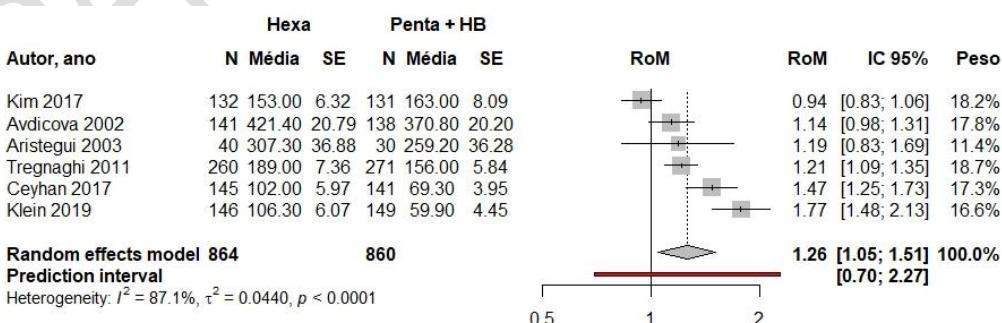
**Figura 14.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anti-PT (*pertussis/coqueluche*)

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Não foi realizada a comparação da vacina hexavalente com vacinas de células inteiras para os anticorpos anti-PT, uma vez que eles são específicos das vacinas acelulares contra a coqueluche (*Pertussis*) e são menos relevantes nas vacinas de células inteiras<sup>76</sup>.

#### Anti-FHA (*Pertussis/coqueluche*)

Seis ECRs com 1.724 participantes (864 imunizados com a vacina hexavalente e 860 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para a resposta imune do anticorpo anti-FHA (*Pertussis*). A **Figura 15** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,26 (IC95%: 1,05 a 1,51). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-FHA será, em média, 26% maior com a vacina hexavalente em comparação com a pentavalente + HB, sendo a estimativa sumária de 1,26 considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o limite inferior do IC95% foi maior do que 0,67, indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente, conforme o valor de referência recomendado pela OMS<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade das razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=87,1\%$ ;  $p<0,0001$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que varia de 0,70 a 2,27, com uma probabilidade de 98,2% da verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.



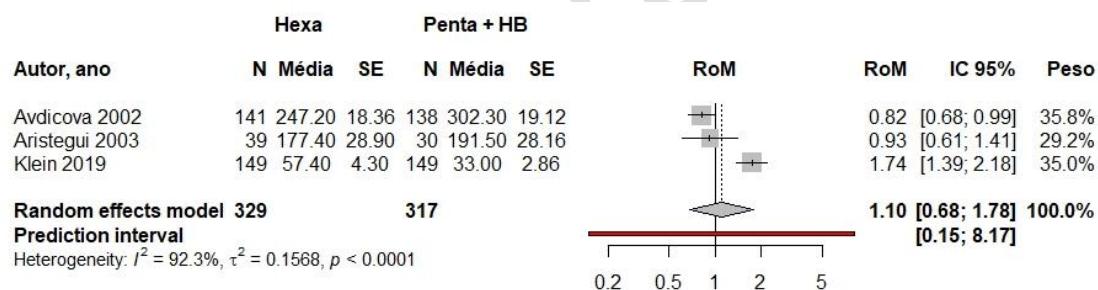
**Figura 15.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anti-FHA (*pertussis/coqueluche*)

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Não foi realizada a comparação da vacina hexavalente com vacinas de células inteiras para os anticorpos anti-FHA, uma vez que eles são específicos das vacinas acelulares contra a coqueluche (*Pertussis*) e são menos relevantes nas vacinas de células inteiras<sup>76</sup>.

### **Anti-PRN (*Pertussis/coqueluche*)**

Três ECRs com 646 participantes (329 imunizados com a vacina hexavalente e 317 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para a resposta imune do anti-PRN (*Pertussis*). A **Figura 16** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,10 (IC95%: 0,68 a 1,78). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-PRN será, em média, 10% maior com a vacina hexavalente em comparação com a pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 1,10 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o limite inferior do IC95% foi maior do que 0,67, indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente, conforme o valor de referência recomendado pela OMS<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade nas razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=92,3\%$ ,  $p<0,0001$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que variou de 0,15 a 8,17, com uma probabilidade de 68,9% da verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.



**Figura 16.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anti-PRN (*pertussis/coqueluche*)  
Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

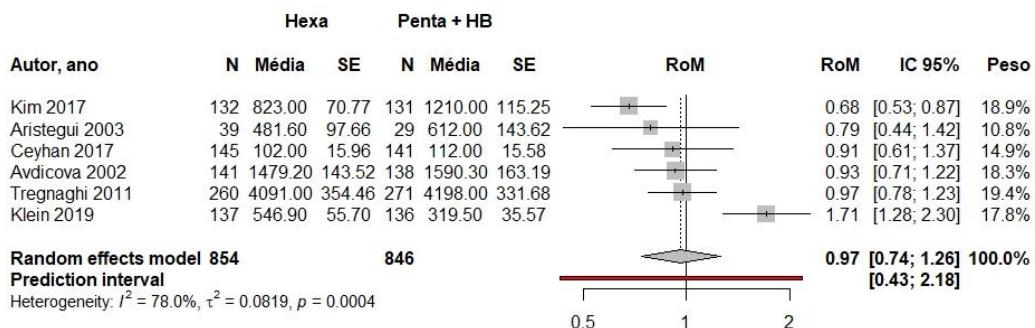
Para o anticorpo anti-PRN, nenhum estudo comparou a vacina hexavalente frente às vacinas de células inteiras.

### **Anti-polio 1**

Seis ECRs com 1.700 participantes (854 imunizados com a vacina hexavalente e 846 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para a resposta imune do atincotpos anti-polio 1. A **Figura 17** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 0,97 (IC95%: 0,74 a 1,26). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-polio 1 será, em média, 3% menor com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 0,97 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o limite inferior do IC95% foi maior do que 0,67, indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente, conforme o valor de referência recomendado pela OMS<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade das razões das

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=78,0\%$ ,  $p=0,0004$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que variou de 0,43 a 2,18, com uma probabilidade de 81,0% da verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.



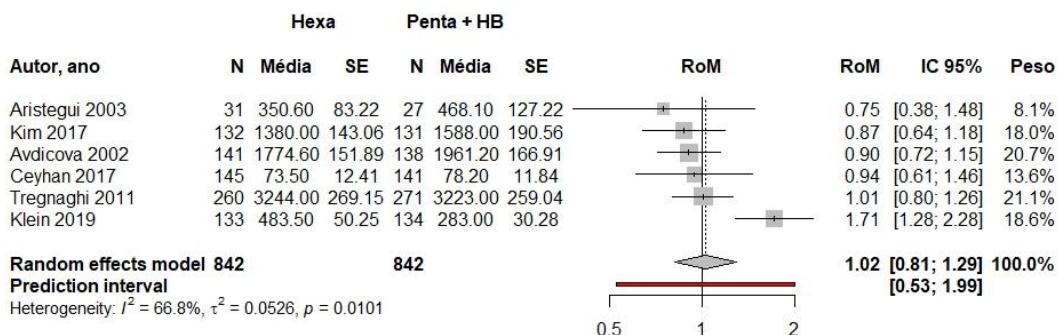
**Figura 17.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-polio 1

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na comparação com vacina de células inteiras, apenas um ECR<sup>69</sup> com 432 participantes (220 imunizados com a vacina hexavalente e 212 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foram analisados para a resposta imune anticorpos anti-polio 1. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 2,88 (IC95%: 1,69 a 4,91), indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação ao esquema vacinal com células inteiras.

## Anti-polio 2

Seis ECRs com 1.684 participantes (842 imunizados com a vacina hexavalente e 842 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para a resposta imune aos anticorpos anti-polio 2. A **Figura 18** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,02 (IC95%: 0,81 a 1,29). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-polio 2 será, em média, 2% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 1,02 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o intervalo inferior do IC95% foi maior do que 0,67, indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente, conforme o valor de referência recomendado pela OMS<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade das razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=66,8\%$ ;  $p=0,0101$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que variou de 0,53 a 1,99, com uma probabilidade de 89,5% da verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.

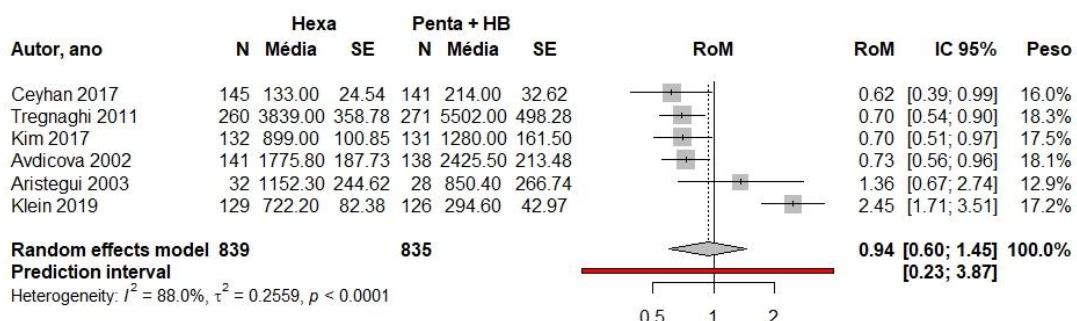


**Figura 18.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-polio 2  
**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na comparação com vacina de células inteiras, apenas um ECR<sup>69</sup> com 432 participantes (220 imunizados com a vacina hexavalente e 212 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foi analisado para a resposta imune de anticorpos anti-polio 2. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,19 (IC95%: 0,78 a 1,80), indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação ao esquema vacinal com células inteiras.

### Anti-polio 3

Seis ECRs com 1.674 participantes (839 imunizados com a vacina hexavalente e 835 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para avaliar a resposta imune ao anti-pólio 3. A **Figura 19** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 0,94 (IC95%: 0,60 a 1,45). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-pólio 3 será, em média, 6% menor com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 0,94 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o IC de 95% de confiança ultrapassou a margem de 0,67, indicando resultados inconclusivos em relação à não-inferioridade da vacina hexavalente quando comparada à pentavalente<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade das razões das médias geométricas foi maior do que a esperada ao acaso ( $I^2=88,0\%$ ;  $p<0,0001$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai de 0,23 a 3,87, com uma probabilidade de 67,7% da verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.



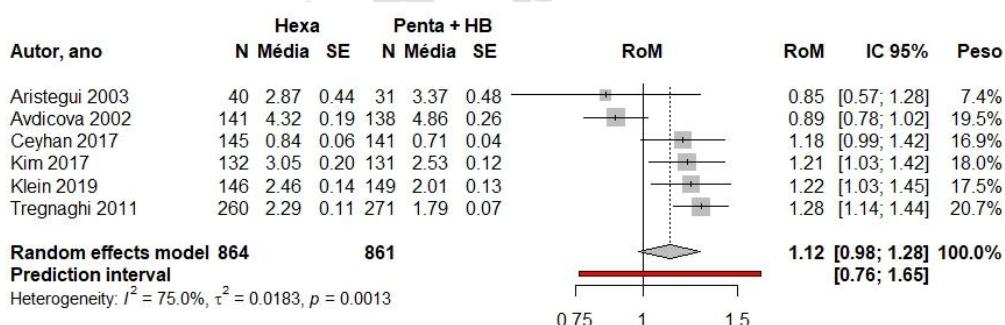
**Figura 19.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-polio 3  
**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Na comparação com a vacina de células inteiras, apenas um ECR<sup>69</sup> com 432 participantes (220 imunizados com a vacina hexavalente e 212 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foi analisado para a resposta imune anti-pólio 3. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 4,02 (IC 95%: 2,66 a 6,06), indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação ao esquema vacinal com células inteiras, uma vez que o limite inferior do IC95% é maior que 0,67.

### Anti-tétano

Seis ECRs com 1.725 participantes (864 imunizados com a vacina hexavalente e 861 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados quanto à resposta imune anti-tétano. A **Figura 20** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 1,12 (IC95%: 0,98 a 1,28). Esse resultado indica que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-tétano será, em média, 12% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 1,12 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Além disso, o limite inferior do IC95% foi maior do que 0,67, indicando não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente, conforme o valor de referência recomendado pela OMS<sup>59</sup>. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade nas razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2=75,0\%$ ,  $p=0,0013$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai de 0,76 a 1,65, com uma probabilidade de 99,5% da verdadeira razão das médias geométricas de ser igual ou superior a 0,67 ao longo das populações.



**Figura 20.** Forest plot da comparação entre a hexavalente e a pentavalente + HB para o anticorpo anti-tétano

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na comparação com vacina de células inteiras, apenas um ECR<sup>69</sup> com 432 participantes (220 imunizados com a vacina hexavalente e 212 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foi analisado para a resposta imune anti-tétano. A razão sumária entre as médias geométricas foi de 0,77 (IC95%: 0,63 a 0,95), indicando possível inferioridade da vacina hexavalente em comparação ao esquema vacinal com células inteiras, uma vez que o IC95% inferior é menor que 0,67.

### 6.3.2. Avaliação do desfecho de eficácia (Imunogenicidade) – Estudos Observacionais

#### Omenãca et al., 2005

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

No estudo de Omenâca *et al.*, 2005<sup>74</sup>, foram comparados um grupo com 93 bebês prematuros (média de idade gestacional de 31,05 e desvio padrão de 3,45 semanas) com um grupo controle de 92 bebês nascidos a termo. Ambos os grupos receberam Infanrix hexa® aos 2, 4 e 6 meses e uma dose de reforço aos 18 meses. Como resultados, os autores encontraram que, em média, os GMTs após a vacinação primária foram mais altos nos lactentes a termo quando comparados àqueles pré-termo para a maioria dos anticorpos avaliados (difteria, hepatite B, poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 e PRP para *Haemophilus influenzae* tipo b). No entanto, as taxas de soroproteção foram semelhantes entre bebês pré-termo e bebês à termo. Não foi possível demonstrar a não inferioridade da resposta da vacina hexavalente em lactentes prematuros em comparação aos lactentes a termo para o anti-PRP (*Haemophilus influenzae* tipo B): após a imunização primária, uma concentração de títulos anti-PRP  $\geq 0,15\mu\text{g}/\text{ml}$  e  $\geq 1,0\mu\text{g}/\text{ml}$  foi observada em 92,5% e 76,3% dos bebês pré-termo e em 97,8% e 86,5% dos bebês a termo. Mais detalhes dos resultados descritos no estudo estão no **Apêndice 4 (Quadro 4.1)**. Por fim, os autores concluem que bebês prematuros vacinados com a vacina hexavalente responderam bem imunologicamente e de forma semelhante a crianças nascidas a termo.

#### **Maertens et al., 2023**

O estudo publicado por Maertens et al., 2023<sup>72</sup> comparou grupos de bebês a termo (n = 127) e bebês prematuros (n=105), além de bebês cujas mães receberam a vacina DTPa durante a gravidez (n=199) ou que não receberam (n=33). Todos os bebês receberam a vacina hexavalente nas 8, 12 e 16 semanas, além de uma dose de reforço aos 13 meses (para os prematuros) ou 15 meses (para os a termo). Os resultados mostraram que, antes da vacinação, os níveis de anticorpos eram mais altos em lactentes a termo do que em lactentes prematuros para anti-difteria, anti-pólio 1, 2, 3, anti-PT, anti-FHA e anti-PRP, devido ao transporte transplacentário comprometido de anticorpos durante o parto prematuro. Os níveis de anti-HBs e anti-T eram semelhantes entre os grupos. Após a vacinação primária, e antes e depois da vacinação de reforço, observaram-se apenas pequenas diferenças nas taxas de soroproteção para os anticorpos anti-difteria, anti-tétano, anti-pólio 1, 2, 3, anti-HBs e anti-PRP, bem como nas taxas de soroconversão (anti-PT, anti-FHA). Entretanto, as taxas de soroproteção para anti-HBs e anti-PRP foram mais altas em lactentes a termo do que em lactentes prematuros após a vacinação primária (anti-HBs: 98,31% vs. 89,80%; [ $\geq 10\text{ mIU}/\text{ml}$ ]; anti-PRP: 90,91% vs. 79,41% [ $\geq 0,15\mu\text{g}/\text{ml}$ ]). Contudo, os valores se tornaram comparáveis após a vacinação de reforço (anti-HBs: 92,59% vs. 94,59% [ $\geq 10\text{ mIU}/\text{ml}$ ]; anti-HBs: 75,93% vs. 75,68% [ $\geq 100\text{ mIU}/\text{ml}$ ]; e anti-PRP: 98,70% vs. 98,11% [ $\geq 0,15\mu\text{g}/\text{ml}$ ]). Detalhes dos resultados estão descritos no **Apêndice 4 (Quadro 4.2)**. Esses resultados indicam que, para anti-HBs e anti-PRP, foi observada uma taxa de soroproteção maior em lactentes a termo em comparação com os prematuros após a vacinação primária, mas com resultados semelhantes após a dose de reforço, sugerindo que uma memória imunológica adequada foi alcançada pela série de imunização primária.

#### **Vazquez *et al.*, 2008**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

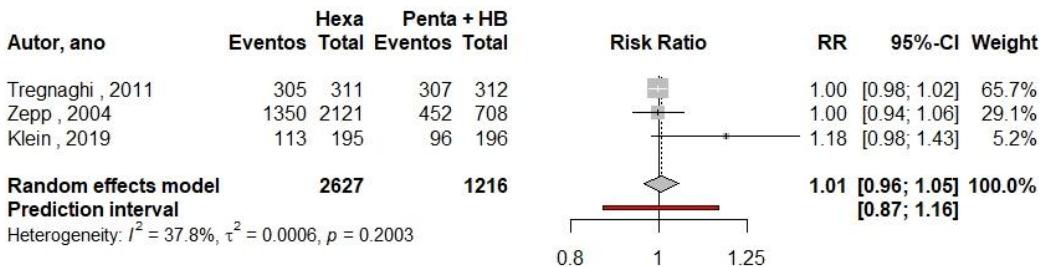
O estudo de Vazquez *et al.*, 2008<sup>73</sup> avaliou 170 bebês prematuros que receberam vacinação primária com hexavalente aos 2, 4 e 6 meses de idade e vacinação de reforço aos 18-24 meses. A inscrição e a análise foram estratificadas em dois grupos: bebês com peso ao nascer entre 1,5 kg e 2,0 kg (baixo peso ao nascer) e bebês com peso ao nascer <1,5 kg (peso muito baixo ao nascer). Como resultados, os autores relataram que a taxa de soroproteção para anti-HBs foi semelhante em ambos os grupos: 93,7% no grupo de bebês pré-termo com muito baixo peso ao nascer e 94,9% no grupo de bebês pré-termo com baixo peso ao nascer, com uma diferença não significativa entre eles de 1,3% (IC95%: -6,8; 9,6). As GMCs de anticorpos anti-HBs também foram semelhantes entre os grupos, com uma razão GMC de 1,3 (IC95%: 0,7 a 2,3). Além disso, os resultados demonstraram que, pelo menos, 98% dos bebês pré-termo, em ambos os grupos, apresentou concentrações soroprotetoras de anticorpos contra difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e para os poliovírus tipos 1, 2 e 3 (**Apêndice 4 - Quadro 4.3**). Apesar disso, algumas diferenças foram encontradas: (i) para pertussis, os dois grupos de bebês desenvolveram resposta ao FHA e à PRN, mas houve uma tendência de menor resposta à PT no grupo de bebês de muito baixo peso (92,4% no grupo muito baixo peso *versus* 96,3% no grupo baixo peso. As GMCs de anti-PT (razão 1,4 [IC95%: 1,1–1,9]) e os GMTs de anti-poliovírus tipo 3 (razão 1,7 [IC95%: 1,1–2,7]) também foram significativamente maiores no grupo de baixo peso em relação ao grupo de muito baixo peso (**Apêndice 4 - Quadro 4.3**); (ii) A porcentagem de recém-nascidos com anticorpos anti-PRP ≥1 µg/mL foi significativamente maior no grupo baixo peso (80,8%) comparado ao grupo muito baixo peso (65,4%), com uma diferença entre os grupos de 15,4% (IC95%: 1,5; 28,9). Nenhuma outra diferença entre os grupos foi detectada.

## 6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia – Ensaios Clínicos Randomizados

### Eventos adversos totais

Três ECRs com 3.843 participantes (2.627 imunizados com a vacina hexavalente e 1.216 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para o risco de apresentar eventos adversos em até quatro semanas. Um estudo não foi incluído na meta-análise por relatar os resultados por número de eventos<sup>66</sup>. A **Figura 21** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. Um total de 1.768 de imunizados com a vacina hexavalente e 855 imunizados com as vacinas pentavalente + HB apresentaram eventos adversos no período, resultando em um **RR de 1,01 (IC95%: 0,96 a 1,05)**. Esse resultado indica que o risco será, em média, 1% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 1,01 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Não houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade no RR não foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2 = 37,8\%$ ,  $p = 0,2003$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai 0,87 e 1,16.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



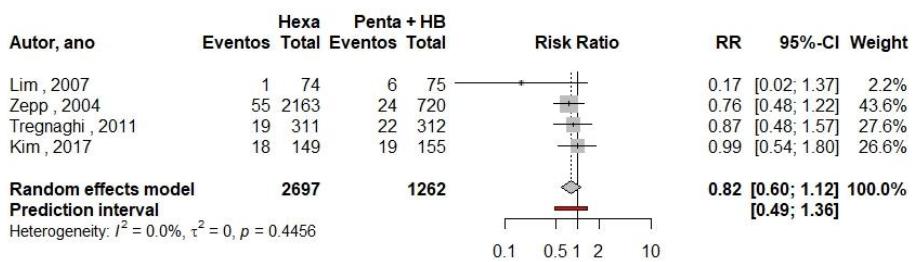
**Figura 21.** Forest plot do risco relativo de eventos adversos entre a vacina hexavalente e a combinação Pentavalente + Hepatite B (HB).

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na comparação com vacina de células inteiras, apenas um ECR<sup>69</sup> com 501 participantes (380 imunizados com a vacina hexavalente e 121 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foi analisado para o risco de apresentar eventos adversos. A análise foi realizada em até seis meses. O RR de eventos adversos totais entre as duas vacinas foi de **0,97 (IC95% 0,90 a 1,06)** não evidenciando diferença estatisticamente significativa entre elas.

### Eventos adversos graves

Quatro ECRs com 3.959 participantes (2697 imunizados com a vacina hexavalente e 1262 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para o risco de apresentar eventos adversos graves em até quatro semanas. A **Figura 22** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. Um total de 93 de imunizados com a vacina hexavalente e 71 imunizados com as vacinas pentavalente + HB apresentaram eventos adversos graves no período, resultando em um RR de **0,82 (IC95%: 0,60 a 1,12)**. Esse resultado indica que o risco será, em média, 18% menor com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 0,82 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Não houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade no RR não foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2 = 0,0\%$ ,  $p=0,4456$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai 0,49 e 1,36.

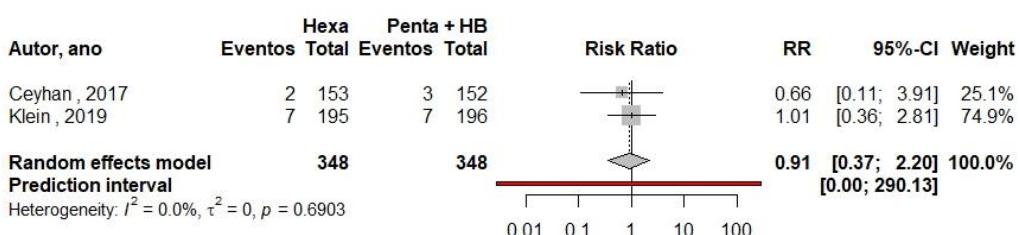


**Figura 22.** Forest plot do risco relativo de eventos adversos graves entre a vacina hexavalente e a combinação pentavalente + HB (em até 4 semanas)

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Dois ECRs com 696 participantes (348 imunizados com a vacina hexavalente e 348 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para o risco de apresentar eventos adversos graves em seis meses. A **Figura 23** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. Um total de 9 de imunizados com a vacina Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

hexavalente e 10 imunizados com as vacinas pentavalente + HB apresentaram eventos adversos graves no período, resultando em um RR de **0,91 (IC95%: 0,37 a 2,20)**. Esse resultado indica que o risco será, em média, 9% menor com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Contudo, a estimativa sumária de 0,91 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0. Não houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade no RR não foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2 = 0,0\%$ ,  $p=0,6903$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai 0,0 a 290,1.



**Figura 23.** Forest plot do risco relativo de eventos adversos graves entre a vacina hexavalente e a combinação pentavalente + HB (6 meses)

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na comparação com vacina de células inteiras, apenas um ECR<sup>69</sup> com 501 participantes (380 imunizados com a vacina hexavalente e 121 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP) foi analisado para o risco de apresentar eventos adversos graves. A análise foi realizada em até seis meses. O RR de eventos adversos totais entre as duas vacinas foi de **1,27 (IC95%: 0,37 a 4,44)**, não evidenciando diferença estatisticamente significativa entre elas.

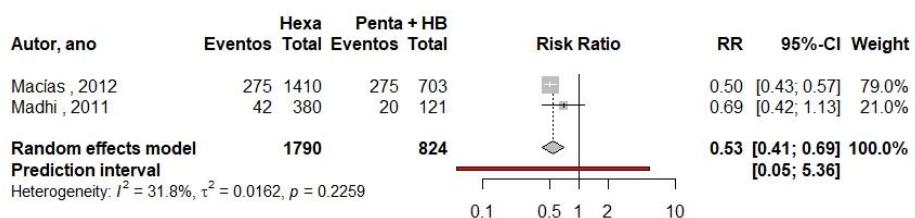
### Reação no local da injeção (grave/grau 3)

Um ECR<sup>68</sup> com 623 participantes (311 imunizados com a vacina hexavalente e 312 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para o risco de apresentar reação (grave/grau 3) no local da injeção em até quatro semanas. Um total de 109 imunizados com a vacina hexavalente e 54 imunizados com as vacinas pentavalente + HB apresentaram reação (grave/grau 3) no local da injeção no período, resultando em um RR de **2,03 (IC95%: 1,52 a 2,70)**. Esse resultado indica que o risco será, em média, 103% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB.

Na comparação da vacina hexavalente com as vacinas contendo células inteiras de *pertussis*, dois ECRs com 2.614 participantes (1.790 imunizados com a vacina hexavalente e 824 imunizados com a combinação DTP+HB reconstituída com Hib + VOP<sup>67</sup> ou DTP reconstituída com Hib + VOP + HB<sup>69</sup>) foram analisados para o risco de reação no local da injeção (grave/grau 3) em até quatro semanas. A **Figura 24** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. Um total de 317 de imunizados com a vacina hexavalente e 295 imunizados com as vacinas de células inteiras

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

apresentaram reação (grave/grau 3) no local da injeção no período, resultando em um RR de **0,53 (IC95%: 0,41 a 0,69)**. Esse resultado indica que o risco será, em média, 47% menor com a vacina hexavalente em comparação aos esquemas com vacinas de células inteiras. Não houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade no RR não foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2 = 31,8\%$ ,  $p = 0,2259$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai 0,05 a 5,36.

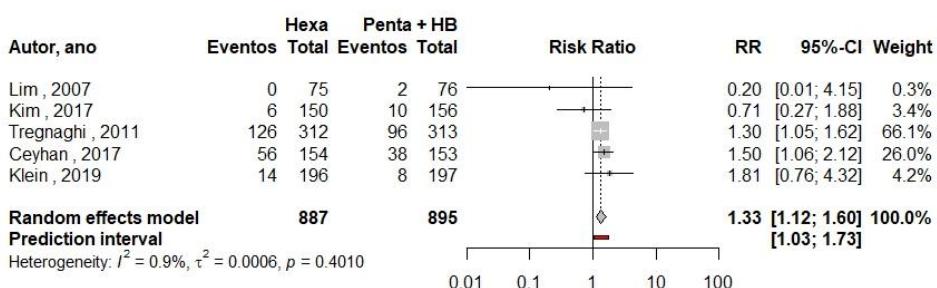


**Figura 24.** Forest plot do risco relativo de qualquer reação (grave/grau 3) no local da injeção entre a vacina hexavalente e a combinação DTP+HB reconstituída com Hib + VOP ou DTP reconstituída com Hib + VOP + HB

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

### Qualquer reação sistêmica (grave/grau 3)

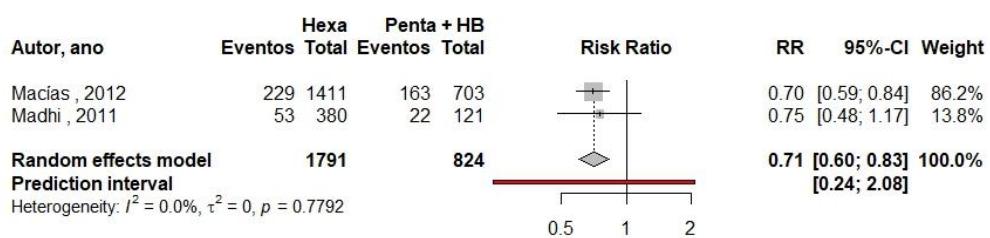
Cinco ECRs com 1.782 participantes (887 imunizados com a vacina hexavalente e 895 imunizados com as vacinas pentavalente + HB) foram analisados para o risco de apresentar qualquer reação sistêmica (grave/grau 3) em até quatro semanas. A **Figura 25** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. Um total de 202 de imunizados com a vacina hexavalente e 154 imunizados com as vacinas pentavalente + HB apresentaram reação sistêmica (grave/grau 3) no período, resultando em um RR de **1,33 (IC95%: 1,12 a 1,60)**. Esse resultado indica que o risco será, em média, 33% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB, com diferenças estatisticamente significante entre os grupos. Não houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade no RR não foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2 = 0,9\%$ ,  $p = 0,4010$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai 1,03 a 1,73.



**Figura 25.** Forest plot do risco relativo de qualquer reação sistêmica (grave/grau 3) entre a vacina hexavalente e a combinação pentavalente + HB

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Na avaliação de vacinas que contém células inteiras de *pertussis*, dois ECRs com 1.772 participantes (1.791 imunizados com a vacina hexavalente e 824 imunizados com a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP ou DTP reconstituída com Hib + VOP + HB) foram analisados para o risco de apresentar qualquer reação sistêmica (grave/grau 3) em até quatro semanas. A **Figura 26** resume os resultados da meta-análise pelo modelo de efeitos aleatórios. Um total de 282 de imunizados com a vacina hexavalente e 185 imunizados com as combinações com vacinas de células inteiras apresentaram reação sistêmica (grave/grau 3) no período, resultando em um RR de **0,71 (IC95%: 0,60 a 0,83)**. Esse resultado indica que o risco será, em média, 29% menor com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB, com diferenças estatisticamente significante entre os grupos. Não houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade no **RR** não foi maior do que aquela esperada ao acaso ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,7792$ ). Essa heterogeneidade prevê um intervalo preditivo de 95% que vai de 0,24 a 2,08.



**Figura 26.** Forest plot do risco relativo de qualquer reação sistêmica (grave/grau 3) entre a vacina hexavalente e a combinação DTP-HB reconstituída com Hib + VOP ou DTP reconstituída com Hib + VOP + HB

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

## Descontinuação por eventos adversos

Dados sobre o risco de descontinuar devido a eventos adversos em até quatro semanas foram obtidos para um estudo<sup>65</sup>, que relatou um evento para um total de 141 bebês que receberam a vacina hexavalente e nenhum evento para um total de 318 bebês que receberam a pentavalente + vacina contra hepatite B. O **RR** de eventos adversos graves entre as duas vacinas foi de **2,94 (IC95%: 0,12 a 71,47)** não evidenciando diferença estatisticamente significativa entre as intervenções.

Na avaliação de vacinas contendo células inteiras de *pertussis*, dados sobre o risco de descontinuar por eventos adversos, em até quatro semanas, foram obtidos de um estudo<sup>67</sup> e, em até 26 semanas, de outro estudo<sup>69</sup>. Não foram observadas diferenças em nenhuma das avaliações (em até 4 semanas: **RR 3,50 [IC95%: 0,43 a 28,39]** e em até 26 semanas: **RR 1,60 [IC95%: 0,08 a 33,12]**).

## Hospitalização

Dados sobre o risco de hospitalização em até quatro semanas foram obtidos para um estudo<sup>60</sup>, que relatou 83 bebês hospitalizado para um total para um total de 2.121 bebês que receberam a vacina hexavalente e 33 bebês hospitalizados para um total de 708 bebês que receberam a pentavalente + vacina contra hepatite B. O **RR** obtido foi de **0,84 (IC95%:**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**0,57 a 1,25)** e, portanto, não foi identificada uma diferença estatisticamente diferente entre os dois grupos. O estudo publicado por Avdicová *et al.* 2002<sup>65</sup> relatou os resultados por número de eventos e não foi incluído na análise.

## Mortalidade

Quando à mortalidade, cinco estudos<sup>60, 64, 69-71</sup> avaliaram o desfecho e, dentre estes, apenas dois relataram ocorrência do evento. No estudo de Zupp *et al.*, 2004<sup>60</sup>, um participante no grupo controle (DTPa/VIP/Hib + HB) morreu em decorrência da Síndrome de Morte Súbita Infantil (SMSI) quinze dias após a administração da primeira dose. Já no estudo de Madhi *et al.*, 2011<sup>69</sup>, um participante no grupo intervenção (Hexaxim®) morreu em consequência de causas naturais durante o sono. Em ambos os estudos, os pesquisadores consideraram os eventos como não relacionados à vacinação. Os estudos de, Klein *et al.*, 2019<sup>64</sup> e Ceyhan *et al.*, 2017<sup>71</sup> fizeram o acompanhamento para esse desfecho, mas relataram a não ocorrência entre os participantes.

## 6.5. Efeitos indesejáveis da tecnologia – Estudos observacionais

### Vazquez *et al.*, 2008

Os resultados de segurança e reatogenicidade no estudo observacional de Vazquez *et al.*, 2008<sup>73</sup> indicaram que a vacina adsorvida hexavalente acelular, apesar das ocorrências de eventos adversos, foi geralmente bem tolerada tanto no grupo de bebês pré-termo de baixo peso quanto no de muito baixo peso. Na avaliação da segurança, foi relatado que 34 indivíduos apresentaram pelo menos um EA grave durante a fase de vacinação primária, a maioria dos quais envolveu infecções. No entanto, os autores não apresentaram esses eventos entre os dois grupos avaliados, impedindo a comparação. Além disso, foram relatados dois óbitos, um no grupo de baixo peso e outro no grupo de muito baixo peso, mas nenhum dos casos foi associado à intervenção. Segundo os pesquisadores, ambos pacientes que morreram apresentaram vários fatores de risco para síndrome da morte súbita infantil (SMSI). Após a dose de reforço, dois bebês pré-termo com muito baixo peso e três do grupo de bebês pré-termo com baixo peso apresentaram EA graves, nenhum dos quais foi considerado causalmente relacionado à intervenção.

Para os desfechos de reatogenicidade, os autores relataram os resultados por tipo de reações locais e sistêmicas, não sendo possível avaliá-los de forma conjunta por desfecho. Com exceção da dor na dose 1, que foi mais comum no grupo de muito baixo peso, a incidência e a intensidade dos sintomas locais e sistêmicos solicitados foram semelhantes entre os dois grupos em cada dose (sobreposição de ICs de 95%). Em ambos os grupos, a irritabilidade foi o evento adverso (EA) mais frequentemente relatado. Na primeira dose, sua incidência foi de 26,2% ( $n = 84$ ; IC95%: 17,2–36,9) em bebês pré-termo de muito baixo peso e de 51,8% ( $n = 85$ ; IC95%: 40,7–62,7) em bebês pré-termo de baixo peso. Além disso, foi observada a ocorrência de febre grau 3 ( $>39,0^{\circ}\text{C}$ ); em apenas um bebê pré-termo muito baixo peso, após a primeira dose, e por três indivíduos do mesmo grupo após a dose de reforço. Os principais EAs identificados no estudo de Vazquez *et al.*, 2008<sup>73</sup> estão descritos no **Apêndice 4 - Quadro 4.4**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Omenãca *et al.*, 2005

No estudo de Omenãca *et al.*, 2005<sup>74</sup>, a vacina adsorvida hexavalente acelular foi geralmente bem tolerada tanto no grupo de bebês a termo quanto no de bebês pré-termo. Dezessete dos 186 bebês incluídos no estudo apresentaram eventos adversos (EA) graves, principalmente infecções intercorrentes (como bronquiolite e otite), sendo 16 de 281 (5,7%) bebês pré-termo e 1 de 276 (0,4%) bebês a termo. No entanto, nenhum desses eventos foi considerado relacionado causalmente à vacinação.

Entre os 31 bebês hospitalizados no momento da primeira vacinação, 13 (42%) eram bebês pré-termo com idade gestacional ≤28 semanas e peso ao nascer ≤1000 g. Dentro de 72 horas, esses bebês apresentaram eventos cardiorrespiratórios transitórios: onze tiveram recorrência ou aumento de episódios de bradicardia e dessaturação, e dois apresentaram episódios isolados de dessaturação. Esses eventos também não foram associados à vacinação.

Para os desfechos de reatogenicidade, os autores relataram os resultados por tipo de reações locais e sistêmicas, não sendo possível avaliá-los de forma conjunta por desfecho. Foi observada uma maior incidência de irritabilidade em bebês pré-termo ( $n=78/281$ ; 27,8%; IC95%: 22,6%–33,4%) em comparação com bebês a termo ( $n=48/276$ ; 17,4%; IC95%: 13,1%–22,4%). Por outro lado, a sonolência foi mais frequente em bebês a termo ( $n = 53/276$ ; 19,2%; IC95%: 14,7%–24,4%) do que em bebês pré-termo ( $n = 17/281$ ; 6,0%; IC95%: 3,6%–9,5%). Os principais EAs identificados no estudo de Omenãca *et al.*, 2005<sup>74</sup> estão descritos no **Apêndice 4 - Quadro 4.5**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



## 6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A certeza geral de evidência foi considerada muito baixa ou baixa para todos os desfechos. As avaliações dos desfechos de eficácia (imunogenicidade) estão apresentadas no **Quadro 5** e dos desfechos de segurança estão apresentados no **Quadro 6**. É importante destacar que as assimetrias do gráfico de funil não foram avaliadas em nenhuma das meta-análises, pois cada uma incluiu menos de 10 estudos, o que impossibilita uma avaliação confiável do viés de publicação.

**Quadro 5.** Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Vacina Hexavalente versus Vacina Pentavalente acelular (DTPa/Hib/HB) – Desfechos de eficácia (imunogenicidade)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	
<b>A razão sumária entre as médias geométricas de concentração/título de anticorpos (RoM) após imunização com vacina hexavalente acelular versus pentavalente acelular (DTPa/Hib/HB)</b>							

### Eficácia: anti-difteria (avaliado com: GMC/GMT anti-difteria)

1721 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	RoM <b>1.14</b> (IC95% 0.93 a 1.39)
---------------	--------------------	--------------------	--------------------------	-----------	--------	-------------------------------------	-------------------------------------

### Eficácia: anti-PRP (*Haemophilus influenzae* tipo b) (avaliado com: GMC/GMT anti-PRP)

1740 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	RoM <b>0.71</b> (IC95% 0.44 a 1.14)
---------------	--------------------	--------------------	--------------------------	--------------------	--------	-------------------------------------	-------------------------------------

### Eficácia: anti-hepatite B (avaliado com: GMC/GMT anti-HBs)

1699 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	RoM <b>1.10</b> (IC95% 0.72 a 1.68)
---------------	--------------------	--------------------	--------------------------	-----------	--------	-------------------------------------	-------------------------------------

### Eficácia: anti-PT (*Pertussis*) (avaliado com: GMC/GMT anti-PT)

1722 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	RoM <b>1.09</b> (IC95% 0.81 a 1.47)
---------------	--------------------	--------------------	--------------------------	-----------	--------	-------------------------------------	-------------------------------------

### Eficácia: anti-FHA (*Pertussis*) (avaliado com: GMC/GMT anti-FHA)

1724 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>	RoM <b>1.26</b> (IC95% 1.05 a 1.51)
---------------	--------------------	--------------------	--------------------------	-----------	--------	-----------------------------------	-------------------------------------

### Eficácia: anti-PRN (*Pertussis*) (avaliado com: GMC/GMT anti-PRN)

646 (3 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	RoM <b>1.10</b> (IC95% 0.68 a 1.78)
--------------	--------------------	--------------------	--------------------------	-----------	--------	-------------------------------------	-------------------------------------

### Eficácia: anti-polio 1 (Poliomielite) (avaliado com: GMC/GMT anti-polio 1)

Avaliação da certeza da evidência						Sumário de Resultados
1700 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>e</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>
<b>Eficácia: anti-polio 2 (Poliomielite) (avaliado com: GMC/GMT anti-polio 2)</b>						
1684 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>e</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,f</sup>
<b>Eficácia: anti-polio 3 (Poliomielite) (avaliado com: GMC/GMT anti-polio 3)</b>						
1674 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>
<b>Eficácia: anti-tétano (avaliado com: GMC/GMT anti-tétano)</b>						
1725 (6 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	Não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,c,d</sup>
RoM <b>1.02</b> (IC95% 0.81 a 1.29)						
RoM <b>0.97</b> (IC95% 0.74 a 1.26)						
RoM <b>0.94</b> (IC95% 0.6 a 1.45)						
RoM <b>1.12</b> (IC95% 0.98 a 1.28)						

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** IC95% - Intervalo de Confiança 95%; RoM - *Ratio of Means*. **a.** Os ECRs foram julgados como risco de viés moderado (algumas preocupações); **b.** O  $I^2$  evidencia uma heterogeneidade estatística mais do que o esperado ao acaso. Além disso, a direção da medida relativa dos estudos individuais varia nas direções; **c.** Nenhum dos estudos incluiu participantes da pergunta de pesquisa, inclusive pacientes imunodeprimidos, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos eram critérios de exclusão dos ECRs. Alguns estudos incluídos também não avaliaram o esquema de 2,4 e 6 meses de administração das vacinas, como preconizado no Ministério da Saúde. **d.** O intervalo de confiança de 95% cruza tanto o limite da não-inferioridade preconizada pela Organização Mundial da Saúde (0,67) quanto o efeito nulo; **e.** Apesar das medidas relativas dos estudos apontarem para a mesma direção e serem consistentes entre si, o  $I^2$  evidencia uma heterogeneidade estatística mais do que o esperado ao acaso.

**Quadro 6.** Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Vacina Hexavalente versus Vacina Pentavalente acelular (DTPa/Hib/HB). Desfechos de segurança

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com com pentavalente acelular (DTPa/Hib/HB)	Com vacina hexavalente acelular		Risco com pentavalente acelular (DTPa/Hib/HB)	Diferença de risco com vacina hexavalente acelular

Segurança: eventos adversos totais (seguimento: 4 semanas; avaliado com: nº pacientes com evento)

3843 (3 ECRs)	muito grave <sup>a</sup>	não grave	Muito grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	855/1216 (70.3%)	1728/2627 (65.8%)	<b>RR 1.01</b> (0.96 a 1.05)	855/1216 (70.3%)	<b>7 mais por 1.000</b> (de 28 menos para 35 mais)
------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------	--------	------------------------------------	------------------	-------------------	---------------------------------	------------------	---

Segurança: eventos adversos graves (seguimento: 4 semanas; avaliado com: nº pacientes com evento)

3959 (4 ECRs)	muito grave <sup>a</sup>	não grave	Muito grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>	71/1262 (5.6%)	93/2697 (3.4%)	<b>RR 0.82</b> (0.60 a 1.12)	71/1262 (5.6%)	<b>10 menos por 1.000</b> (de 23 menos para 7 mais)
------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------------------	--------	--------------------------------------	----------------	----------------	---------------------------------	----------------	--

Segurança: reação no local da injeção (grave/grau 3) (seguimento: 4 semanas; avaliado com: nº pacientes com evento)

623 (1 ECRs)	grave <sup>d</sup>	não avaliado <sup>e</sup>	Muito grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>b,c,d</sup>	54/312 (17.3%)	109/311 (35.0%)	<b>RR 2.03</b> (1.52 a 2.70)	54/312 (17.3%)	<b>178 mais por 1.000</b> (de 90 mais para 294 mais)
-----------------	--------------------	---------------------------	--------------------------	--------------------	--------	--------------------------------------	----------------	-----------------	---------------------------------	----------------	---

Segurança: qualquer reação sistêmica (grave/grau 3) (seguimento: 4 semanas; avaliado com: nº pacientes com evento)

1782 (5 ECRs)	muito grave <sup>a</sup>	não grave	Muito grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	154/895 (17.2%)	202/887 (22.8%)	<b>RR 1.33</b> (1.12 a 1.60)	154/895 (17.2%)	<b>56 mais por 1.000</b> (de 20 mais para 101 mais)
------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------	--------	------------------------------------	-----------------	-----------------	---------------------------------	-----------------	--

Segurança: descontinuação por eventos adversos (seguimento: 4 semanas; avaliado com: nº pacientes descontinuados)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
459 (1 ECR)	muito grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>e</sup>	Muito grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,c,e</sup>	0/318 (0.0%)	0/141 (0.0%)	<b>RR 2.94</b> (0.12 a 71.47)	0/318 (0.0%)	-

**Segurança: hospitalização por eventos adversos (seguimento: 4 semanas; avaliado com: nº pacientes hospitalizados)**

2829 (1 ECR)	não grave	não avaliado <sup>e</sup>	Muito grave <sup>b</sup>	Muito grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa <sup>b,c,e</sup>	33/708 (4.7%)	83/2121 (3.9%)	<b>RR 0,84</b> (IC95% 0,57 a 1,25)	33/708 (4.7%)	<b>7 menos por 1.000</b> (de 20 menos para 12 mais)
-----------------	-----------	---------------------------	--------------------------	--------------------------	--------	--------------------------------	---------------	-------------------	---------------------------------------	---------------	--

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** IC95% - Intervalo de Confiança 95%; RoM - Ratio of Means. **a.**Os ECRs foram julgados como alto risco de viés; **b.** Nenhum dos estudos incluiu participantes da pergunta de pesquisa, inclusive pacientes imunodeprimidos, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos eram critérios de exclusão dos ECRs. Alguns estudos incluídos também não avaliaram o esquema de 2,4 e 6 meses de administração das vacinas, como preconizado no Ministério da Saúde; **c.** Mesmo com tamanho de informação adequado, o IC95% é amplo, com poucos eventos nos dois braços avaliados; **d.** Os ECR que avaliaram esse desfecho foram classificados como risco de viés moderado (algumas preocupações); **e.** Domínio inconsistência não foi avaliado por incluir apenas um ECR.

## 6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram identificadas oito publicações com 10 ECRs que avaliaram a vacina hexavalente acelular em comparação à vacina pentavalente acelular em associação com a vacina hepatite B recombinante. Não foram encontrados estudos que avaliassem a vacina hexavalente frente a associação das vacinas DTPa + Hib + HB + VIP. A avaliação da eficácia foi baseada na imunogenicidade das vacinas como a concentração média ou o título médio dos anticorpos relacionados às seis doenças a que as vacinas são direcionadas: difteria (Anti-D); tétano (Anti-T), *pertussis* (anti-PT, anti-FHA, anti-PRN), hepatite B (Anti-HBs) e Poliomielite: 3 sorotipos (anti-polio 1, anti-polio 2 e anti-polio 3) e *Haemophilus influenzae* B (Anti-PRP).

Para todos os anticorpos avaliados, as estimativas sumárias das comparações entre as vacinas não foram consideradas estatisticamente diferentes de 1,0. Uma exceção encontrada foi para um dos anticorpos direcionados para *pertussis*/coqueluche, o anti-FHA, para o qual a razão sumária entre as médias geométricas das vacinas foi de 1,26 (IC95% 1,05 a 1,51), indicando que a média geométrica da concentração/título de anticorpos anti-FHA será, em média, 26% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Na avaliação de não inferioridade da vacina hexavalente frente à vacina pentavalente + hepatite B, em apenas dois casos o IC95% inferior foi menor do que 0,67, não sendo possível afirmar a não-inferioridade da vacina hexavalente em comparação à vacina pentavalente: a razão sumária entre as médias geométricas para o anti-PRP (*Haemophilus influenzae* tipo b) foi de 0,71 (IC95% 0,44 a 1,14) e, para o anti-polio 3 (poliomielite), foi de 0,94 (IC95% 0,60 a 1,45). Apesar disso, não foi observada diferença estatisticamente diferente de 1,0 entre as vacinas em nenhuma dessas duas comparações. As avaliações de todos os anticorpos foram consideradas como tendo muito baixa certeza de evidência, principalmente, porque todos os estudos avaliados incluíram bebês saudáveis e nascidos a termo. É importante destacar que a característica da população da pergunta de pesquisa, muitas vezes, foram critérios de exclusão dos ECRs incluídos na revisão sistemática, não sendo possível avaliar a eficácia da vacina hexavalente em pacientes imunodeprimidos, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos. Além disso, em todas as avaliações, foi evidenciado heterogeneidade estatística maior do que o esperado ao acaso, rebaixando também a certeza da evidência.

Quanto aos desfechos de segurança, foram avaliados os desfechos eventos adversos totais, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e hospitalização. Em todos eles a estimativa sumária não foi considerada estatisticamente diferente de 1,0 na comparação das vacinas hexavalente acelular com a vacina pentavalente acelular em associação à vacina hepatite B. Não foi possível realizar a comparação entre as vacinas para o desfechos mortalidade, mas os cinco estudos<sup>60, 64, 69-71</sup> que avaliaram o desfecho relataram a não ocorrência do evento ou consideraram as mortes como não relacionados à vacinação. As avaliações para todos os desfechos de segurança foram classificadas como de qualidade muito baixa, tanto pela inclusão de ECRs que não avaliaram diretamente a população de pesquisa (evidência indireta) quanto pela subjetividade na avaliação desses desfechos, que frequentemente eram relatados pelos responsáveis legais dos participantes. Parte dos estudos abertos serem abertos também pode ter influenciado a avaliação subjetiva dos desfechos de segurança.

Dois desfechos sobre a reatogenicidade foram avaliados, reação no local da injeção (grave/grau 3) e qualquer reação sistêmica (grave/grau 3). Para o primeiro, com base em apenas um ECR, foi encontrado um RR de 2,03 (IC95%: 1,52 a 2,70) na comparação entre as vacinas, o que representa que o risco será, em média, 103% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB. Na avaliação do desfecho qualquer reação sistêmica (grave/grau 3), foram avaliados cinco ECRs e encontrado um RR de 1,33 (IC95%: 1,12 a 1,60). Esse resultado indica que o risco será, em média, 33% maior com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente + HB, com diferenças estatisticamente significante entre os grupos. Assim como para os desfechos de segurança, a certeza da evidência foi considerada como muito baixa para ambos os desfechos de reatogenicidade.

Uma avaliação adicional foi realizada para comparar as vacinas hexavalentes acelulares com esquemas vacinais que contêm o componente contra *pertussis* (coqueluche) de células inteiras, disponíveis no Calendário Nacional de Vacinação para bebês saudáveis e nascidos a termo. Três ECRs foram incluídos nessa análise, e nenhum deles identificou diferenças importantes na imunogenicidade entre as vacinas. Quanto à segurança, a estimativa sumária não foi considerada estatisticamente diferente de 1,0 na comparação entre as vacinas para os desfechos eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos. Na avaliação da reatogenicidade, o grupo que recebeu a vacina hexavalente apresentou menor risco de apresentar reação grave no local da injeção que aqueles que receberam a vacinas de células inteiras (RR de 0,53; IC95%: 0,41 a 0,69) e apresentaram reação sistêmica grave (RR 0,71; IC95%: 0,60 a 0,83).

Além disso, foram incluídos três estudos observacionais que avaliaram a administração da vacina hexavalente na população de pesquisa. Dois deles compararam um grupo de bebês pré-termo com bebês a termo, enquanto o terceiro estudo comparou bebês pré-termo com baixo peso (1,5 a 2 kg) com bebês pré-termo com muito baixo peso (<1,5 kg). No entanto, esses estudos não atenderam à pergunta de pesquisa, pois não incluíram a comparação com outras vacinas. Além disso, não foram identificados estudos observacionais que analisassem outras características da população contemplada na pergunta de pesquisa. Apesar dessas limitações, nenhum dos três estudos encontrou diferenças importantes entre os grupos avaliados na avaliação da imunogenicidade, principalmente após as doses de reforço, e da segurança da vacina hexavalente.

## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 7.1 Avaliação econômica

Foi conduzida a análise econômica da incorporação da vacina adsorvida hexavalente acelular em comparação à vacina adsorvida pentavalente acelular em associação à vacina adsorvida hepatite B recombinante, disponível nos CRIE<sup>49</sup>, do Sistema Único de Saúde (SUS).

O modelo econômico foi elaborado seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde<sup>77</sup> e foi relatado seguindo o Checklist CHEERS Task Force<sup>78</sup>. Os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 7**.

**Quadro 7.** Características do modelo de análise de custo-minimização de vacina adsorvida hexavalente acelular

<b>Objetivos</b>	Avaliar a incorporação de vacina adsorvida hexavalente acelular nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>População-alvo</b>	Pacientes pediátricos imunodeprimidos, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos, submetidos a esquema vacinal primário com doses aos 2, 4 e 6 meses de vida
<b>Intervenção</b>	Vacina adsorvida hexavalente acelular
<b>Comparadores</b>	Vacina adsorvida pentavalente acelular em associação a vacina adsorvida hepatite B recombinante
<b>Tipo de avaliação econômica</b>	Custo-minimização
<b>Medidas de efetividade</b>	As efetividades dos dois esquemas vacinais foram consideradas equivalentes
<b>Horizonte temporal</b>	1 ano
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos: custos das vacinas e de procedimentos para suporte a eventos adversos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Taxa de desconto</b>	Sem taxa de desconto devido ao horizonte temporal
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística

#### 7.1.1 População-alvo

A população incluída foi aquela atendida nos CRIEs, isto é, pacientes pediátricos, imunossuprimidos ou com histórico/risco aumentado de reações adversas graves a vacinas de células inteiras. No entanto, não foram encontrados ECRs que avaliassem a eficácia e a segurança da vacina hexavalente acelular nessa população. Por esse motivo, o modelo adotou como pressuposto que a efetividade e a segurança das vacinas hexavalente e pentavalente acelulares na

população-alvo atendida nos CRIE são equivalentes às da população de pacientes pediátricos saudáveis, como encontrados nos ECRs. Embora esse pressuposto possa ter fragilizado a avaliação econômica conduzida, estudos observacionais relatam que bebês prematuros apresentaram uma taxa de soroproteção semelhantes à de bebês a termo após utilização da vacina hexavalente, principalmente após a dose de reforço<sup>73, 74, 79</sup>.

### 7.1.2 Estrutura do modelo econômico

O modelo econômico foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir os estados de saúde relacionados à efetividade e segurança da imunização, comparando as duas opções de vacina acelular em uma coorte hipotética. A partir dos dados de não-inferioridade obtidos na revisão sistemática, adotou-se o pressuposto de que as vacinas hexavalente e pentavalente em associação à de hepatite B recombinante são equivalentes no que diz respeito à efetividade. Essa premissa é justificativa pela síntese das evidências, que não demonstrou diferença clinicamente significativa na eficácia (imunogenicidade) entre as duas intervenções. Para os dados de reatogenicidade, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os esquemas vacinais para os seguintes desfechos:

- a) Reação local grau 3: reação específica no local de aplicação, tal como dor, vermelhidão e inchaço, manifestada nos dias subsequentes à administração da vacina, que necessitou consulta médica ou visita à emergência e que interferiu na rotina habitual da criança: RR 2,03 (IC95% 1,52 a 2,70) na comparação da vacina hexavalente *versus* pentavalente + hepatite B.
- b) Evento sistêmico grau 3: qualquer evento como febre, irritabilidade, sonolência ou perda de apetite que necessitou consulta médica ou visita à emergência, que alteraram as atividades ou rotina habitual da criança<sup>60</sup>: RR de 1,33 (IC95% 1,12 a 1,60) na comparação da vacina hexavalente *versus* pentavalente + hepatite B.

Todavia, as situações acima são consideradas autolimitadas e não impactam a qualidade de vida do paciente a longo prazo. Essa informação foi validada com especialista infectologista em março de 2025. Além disso, esses desfechos foram considerados como tendo certeza da evidência muito baixa e utilizá-los no modelo poderia imputar incertezas clínicas importantes na avaliação econômica. Sendo assim, a despeito de probabilidades diferentes da ocorrência desses eventos entre as vacinas, os desfechos relacionados à segurança foram considerados equivalentes.

### 7.1.3 Intervenção e comparador

A intervenção adotada foi a vacina adsorvida hexavalente acelular administrada na forma de injeção única intramuscular aos 2, 4 e 6 meses de idade comparada à vacina adsorvida pentavalente acelular em associação à vacina adsorvida hepatite B recombinante administradas em duas injeções intramusculares separadas aos 2, 4 e 6 meses de idade. O esquema vacinal com as vacinas DTPa, Hepatite B, *Haemophilus Influenzae* tipo B e Poliomielite (VIP) não combinadas não foi abordado na análise econômica, uma vez que não foram encontrados ECRs que fizessem a comparação da hexavalente com esse esquema vacinal.

#### **7.1.4 Desfechos utilizados**

Não foram considerados desfechos em saúde para esta análise, uma vez que uma das premissas da análise de custo-minimização é a ausência de diferença entre os desfechos para as tecnologias comparadas.

#### **7.1.5 Estimativa de recursos e custos associados**

Foram incluídos na análise apenas os custos médicos diretos relacionados ao preço das vacinas e, quando aplicável, ao manejo de eventos adversos. Apesar de ter sido considerada a equivalência clínica entre as tecnologias comparadas, de forma conservadora, foram estimados os recursos e os custos associados ao manejo de reações locais de grau 3 e eventos sistêmicos de grau 3. Todos os recursos de saúde necessários foram validados com especialistas.

Para a intervenção, os custos com as vacinas foram calculados considerando o esquema vacinal com doses três doses, conforme Manual dos CRIE<sup>49</sup>, e os preços mais recentes de compras realizadas pelo PNI. Os detalhes dos custos estão descritos no **Apêndice 5 (Quadro 5.1)**. Como não houve aquisição da vacina Infanrix Hexa nos últimos anos, o custo da intervenção foi estimado com base no preço de R\$ 116,60 da vacina Hexaxim (compra de 2023). Para os comparadores, foram considerados os preços de R\$ 64,76 da vacina pentavalente (compra de 2019) e R\$ 3,15 da vacina adsorvida contra hepatite B (compra de 2024). Para padronização, todos os preços foram deflacionados pelo IPCA até fevereiro de 2025. Para o manejo dos eventos adversos, os recursos de saúde (consultas, internações, procedimentos) foram estimados com especialista e seus custos foram baseados na Tabela de Procedimentos SIGTAP. Para o tratamento da reação local de grau 3, foi estimado um custo de tratamento de R\$ 12,47 e, para o evento sistêmico de grau 3, foi estimado um custo de R\$25,83 (**Apêndice 5 - Quadro 5.1**).

Os custos com verificação do estado sorológico (imune/não imune) após conclusão do esquema vacinal, tais como dosagem de anticorpos, não foram considerados uma vez que não é esperada diferença entre os grupos analisados e o Manual dos CRIE<sup>49</sup> não prevê esse monitoramento.

#### **7.1.6 Taxas de desconto e correções do modelo**

Devido à realização de uma análise de custo-minimização no horizonte temporal de um ano, não foram aplicadas taxas de desconto conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde<sup>77</sup>.

#### **7.1.7 Pressupostos**

Foram assumidos os seguintes pressupostos para a condução desta análise de custo-minimização:

- A efetividade e a segurança das vacinas acelulares na população-alvo atendida nos CRIEs foram consideradas equivalentes aos dados observados na população saudável.

- A efetividade da vacina adsorvida hexavalente acelular e da vacina adsorvida pentavalente acelular em associação à vacina adsorvida hepatite B foram consideradas equivalentes, incluindo a redução da qualidade de vida do paciente por eventos adversos. Apesar disso, de forma conservadora, os custos para o manejo dos eventos adversos foram considerados no modelo.
- Os dados de efetividade e segurança do modelo consideraram conclusão do esquema de imunização primária aos 2, 4 e 6 meses de idade e, por esse motivo, desfechos relacionados às doses de reforço não foram avaliados.
- A probabilidade de reações locais ou eventos adversos sistêmicos não foi contabilizada individualmente a cada dose da vacina. Para esses desfechos de segurança, o modelo considerou a probabilidade ao final do esquema vacinal.

### 7.1.8 Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade univariada, adotou-se por premissa a variação superior e inferior de 10% em todos os componentes de custo, uma vez que não há informações suficientes para se estimar a distribuição dos custos dessas vacinas. Os riscos relativos (RR) para a ocorrência de reações locais grau 3 e de eventos sistêmicos grau 3 (hexavalente vs pentavalente) foram submetidos aos limites dos intervalos de confiança (IC 95%) estimados na síntese de evidências. Os parâmetros, as estimativas pontuais e suas variações estão descritos na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Parâmetros utilizados na análise de custo-minimização que compara a vacina hexavalente acelular com a vacina pentavalente acelular em associação à vacina adsorvida hepatite B recombinante, suas estimativas pontuais e variações mínima e máxima

Item	Cenário Base Valor Unitário	Valor Mínimo		Valor Máximo	
		Valor Unitário	Fonte	Valor Unitário	Fonte
Vacina adsorvida hepatite B recombinante	R\$ 3,15	R\$ 2,84	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 3,47	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
Vacina adsorvida pentavalente acelular	R\$ 89,49	R\$ 80,54	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 98,44	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
Vacina adsorvida hexavalente acelular	R\$ 126,14	R\$ 113,53	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 138,75	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
Custo reação local (grau 3)	R\$ 12,47	R\$ 11,22	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 13,72	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
Custo reação sistêmica (grau 3)	R\$ 25,83	R\$ 23,25	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 28,41	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
RR reação local (grau 3) hexavalente vs pentavalente	2,03	1,52	Síntese de evidências IC95% inferior	2,70	Síntese de evidências IC95% superior
RR reação sistêmica (grau 3)	1,33	1,12	Síntese de evidências IC95% inferior	2,60	Síntese de evidências IC95% superior

---

hexavalente vs  
pentavalente

---

**Legenda:** IC95% - intervalo de confiança de 95%; RR - Risco relativo.

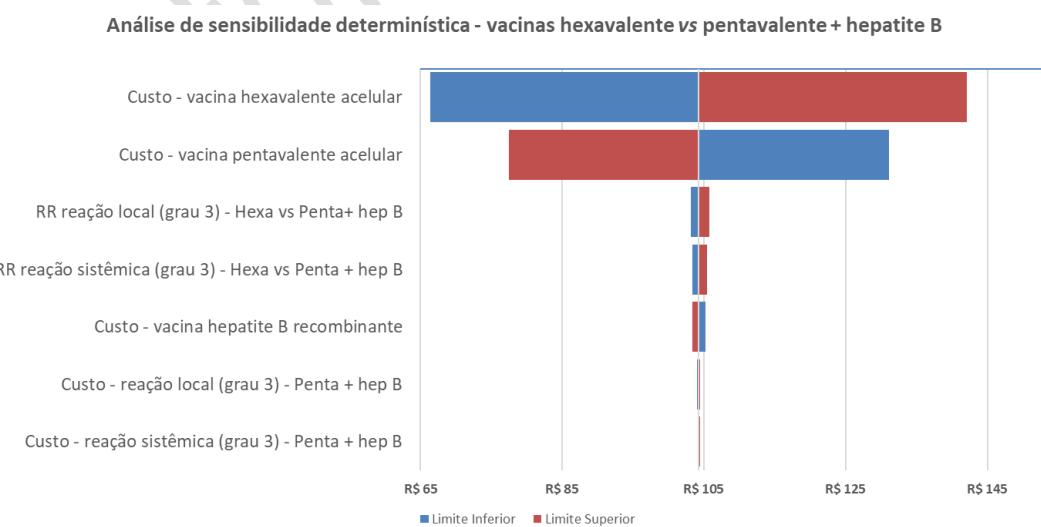
### 7.1.9 Resultados

A análise de custo-minimização demonstrou custo incremental anual de R\$ 104,29 por paciente imunizado com vacina adsorvida hexavalente acelular quando comparado à utilização de vacina pentavalente acelular associada à vacina de hepatite B, conforme apresentado na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Razão de custo-efetividade da comparação entre as vacinas hexavalentes e pentavalente + hepatite B (custo-minimização)

	Custo anual	Custo incremental	RCEI
Alternativa (vacina hexavalente)	R\$ 388,75	-	-
Referência (vacina pentavalente + hepatite B)	R\$ 284,46	R\$ 104,29	R\$ 104,29

Os fatores que mais afetaram a análise de sensibilidade univariada foram os custos com aquisição das vacinas. A variação do valor da vacina hexavalente aos limites inferior e superior considerados na **Tabela 2** estabeleceu um intervalo para custo incremental de R\$ 66,44 até R\$ 142,13. A frequência de reações locais grau 3, de eventos sistêmicos grau 3 e o baixo custo para manejo clínico dessas situações conferiram a esses parâmetros menor impacto no custo incremental calculado. Desconsiderando os custos de tratamento dos eventos adversos, o custo incremental seria de R\$100,50. Os resultados dos custos incrementais mínimos e máximos estimados na análise de sensibilidade determinística estão apresentados na **Figura 27** e no **Apêndice 5 (Tabela 5.1)**



**Figura 27.** Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística - vacinas hexavalentes versus pentavalente + hepatite B

## 7.2 Impacto orçamentário

Foi conduzida a análise econômica da incorporação da vacina adsorvida hexavalente acelular em comparação à vacina adsorvida pentavalente acelular em associação à vacina adsorvida hepatite B recombinante, disponível nos CRIEs<sup>49</sup>, do Sistema Único de Saúde (SUS). A análise foi realizada sob perspectiva do SUS, uma vez que é detentor do orçamento a nível federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde<sup>77</sup>. As principais características das análises de impacto orçamentário estão descritas no **Quadro 8**.

**Quadro 8.** Resumo das principais características da análise de impacto orçamentário

Objetivos	Avaliar a incorporação de vacina adsorvida hexavalente acelular nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes pediátricos imunodeprimidos, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos, submetidos a esquema vacinal primário com doses aos 2, 4 e 6 meses de vida
Estimativa da população	Demanda aferida
Intervenção	Vacina adsorvida hexavalente acelular
Comparadores	1) DTPa + Hib + HB + VIP: Vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> acelular + vacina <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada + vacina hepatite B recombinante + poliomielite inativada 2) Penta acelular (DTPa/Hib/VIP) + HB: Penta acelular (adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> (acelular), <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) + vacina hepatite B recombinante
Tipo de avaliação	Análise de Impacto orçamentário
Horizonte temporal	5 anos
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos das vacinas
Moeda	Reais (R\$)
Taxa de desconto	Não se aplica
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e construção de cenários

### 7.2.1 População elegível

A estimativa da população elegível foi realizada com base na demanda aferida e nas compras de vacinas que contêm o componente acelular para *pertussis* (coqueluche) pelo PNI entre os anos 2022 e 2024. Essas vacinas são destinadas à população atendida pelos CRIEs e não estão disponíveis no CNV para todas as crianças, o que justifica a utilização dos dados de compras como base para a estimativa populacional nos próximos anos. No período avaliado, não houve compra de vacinas pentavalentes.

O número de pacientes atendidos foi estimado considerando três doses das vacinas hexavalente + DTPa. Esse número foi ajustado considerando a cobertura vacinal de cada ano, uma vez que não se espera que todos os pacientes elegíveis tenham recebido a vacina. Como não há informações específicas sobre a cobertura vacinal da população atendida pelos

CRIEs, esse dado foi estimado com base nas informações publicadas pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS) para a vacina pentavalente, disponível no CNV.

Na **Tabela 4**, está descrito o quantitativo de doses das vacinas DTPa, hexavalente e pentavalente adquiridas e a estimativa da população atendida considerando três doses das vacinas.

**Tabela 4.** Quantitativo de doses das vacinas DTPa, hexavalente e pentavalente adquiridas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) e estimativa da população atendida e elegível

Vacinas	2022	2023	2024	Fonte
Hexavalente <sup>a</sup>	151.850	233.000	0	2022: OPAS 10°TA 85°TC 2023: ACT:02/2019 - Exercício - 2023
Pentavalente	-	-	-	
DTPa	22.150	17.000	100.000	2022: OPAS 10°TA 85°TC 2023: OPAS 11°TA 85°TC 2024: OPAS 12°TA 85°TC
<b>Total de doses</b>	<b>174.000</b>	<b>250.000</b>	<b>100.000</b>	-
População atendida	58.000	83.333	33.333	Estimativa da população atendida considerando três doses das vacinas
Cobertura vacinal	77,24%	87,10%	89,54%	MS/DATASUS: Cobertura da vacina Pentavalente disponível no Calendário Nacional de Vacinação <sup>79, 80</sup>
<b>População elegível</b>	<b>75.091</b>	<b>95.675</b>	<b>37.186</b>	-

**Notas:** <sup>a</sup>Não houve aquisição da vacina Infanrix hexa® no período avaliado, então o preço foi baseado apenas na compra da vacina Hexaxim®.  
**Legenda:** DATASUS: Departamento de Informática do SUS; DTPa: vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis* (acelular).

A média da população que receberia as vacinas com componente acelular para *pertussis* (coqueluche) entre os anos 2022 e 2024 foi de 69.317 bebês, correspondendo a 207.952 doses de vacinas.

Ainda, para estimar a população elegível para a vacina hexavalente entre 2026 e 2030, foi utilizada a variação da população em cada ano a partir da projeção da população publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Isso porque se espera uma redução no número de nascidos vivos ao longo desses anos. Na **Tabela 5**, são apresentados os dados da projeção de crianças menores de um ano no Brasil, fornecidos pelo IBGE, bem como a variação dessa população em relação ao ano anterior.

**Tabela 5.** Projeção da população brasileira de crianças menores de 1 ano entre 2026 e 2030

População (<1 ano)	2026	2027	2028	2029	2030
Projeção da população brasileira (IBGE, 2020)	2.786.603	2.757.920	2.729.050	2.700.852	2.674.078
Variação da população em comparação ao ano anterior	-	-1%	-1%	-1%	-1%

**Notas:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060

Por fim, para a estimativa da população que receberá a vacina hexavalente, a cobertura vacinal de 89,54% foi aplicada na população elegível, com base na cobertura da vacina pentavalente de 2024.

Como pressuposto do modelo, foi adotado um cenário ideal no qual todas as crianças realizaram as três doses da vacina com menos de 1 ano e não precisaram fazer nenhuma dose de reforço. Nesse sentido, crianças > 1 ano e < 7 anos com atrasos no esquema de vacinação ou que necessitaram de reforço não foram consideradas.

### 7.2.2 Recursos e custos associados

Para os cenários propostos, foi considerado apenas os custos das tecnologias, baseados nos preços mais recentes de compras realizadas pelo PNI. Também foi utilizado o esquema de vacinação obrigatório de três doses, estabelecido pelo Manual do CRIE para o cálculo dos custos anuais de cada esquema vacinal. Para todas as vacinas, foi considerada o custo unitário de uma dose de 0,5 ml, conforme as recomendações descritas em bula e no Manual do CRIE. Na **Tabela 6**, são apresentados os preços das tecnologias avaliadas. Assim como na avaliação econômica, todos os preços foram deflacionados pelo IPCA até fevereiro de 2025.

**Tabela 6.** Custo das tecnologias avaliadas

Item	Cenário Base Valor Unitário	Valor Mínimo		Valor Máximo	
		Valor Unitário	Fonte	Valor Unitário	Fonte
Vacina adsorvida hexavalente acelular	R\$ 126,14 <sup>a</sup>	R\$ 113,53	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 138,75	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
Vacina adsorvida pentavalente acelular	R\$ 89,49 <sup>b</sup>	R\$ 80,54	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 98,44	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
HB recombinante	R\$ 3,15 <sup>c</sup>	R\$ 2,84	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 3,47	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
DTPa	R\$ 109,20 <sup>d</sup>	R\$ 98,28	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 120,12	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
Hib	R\$ 13,83 <sup>e</sup>	R\$ 12,45	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 15,21	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base
VIP	R\$ 14,94 <sup>f</sup>	R\$ 13,45	Pressuposto: desconto de 10% em relação ao cenário-base	R\$ 16,43	Pressuposto: acréscimo de 10% em relação ao cenário-base

**Nota:** <sup>a</sup> Preço de aquisição R\$ 116,60 no ano-exercício 2023 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (8,18%). <sup>b</sup> Preço de aquisição R\$ 64,76 no ano-exercício 2019 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (38,19%). <sup>c</sup> Preço de aquisição da Vacina adsorvida hepatite B recombinante não foi deflacionado, porque o preço do Contrato DLOG nº 322/2024 estará vigente em fevereiro/2025. <sup>d</sup> Preço de aquisição R\$ 109,99 no ano-exercício 2024 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (4,01%). <sup>e</sup> Preço de aquisição R\$ 13,30 no ano-exercício 2024 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (4,01%). <sup>f</sup> Preço de aquisição R\$ 14,36 no ano-exercício 2024 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (4,01%). **Legenda:** DTPa: Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis acelular; Hib: vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, HB: vacina hepatite B recombinante, VIP: poliomielite inativada.

### 7.2.3 Cenários propostos

No cenário sem a incorporação da vacina hexavalente (atual), foi considerada apenas a compra das vacinas DTPa, Hib, HB e VIP não combinadas. Isso se justifica porque, em 2024, o PNI não adquiriu as vacinas pentavalente ou hexavalente.

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação da vacina adsorvida hexavalente acelular (cenário proposto), foram construídos dois cenários. O primeiro, referente a utilização exclusiva da vacina adsorvida hexavalente acelular (100%) e o segundo, com uma distribuição proporcional de 50% de utilização do esquema composto pelas vacinas pentavalente acelular e HB, e 50% da vacina adsorvida hexavalente acelular. Para esse cenário, não foi considerada nenhuma aquisição da vacina DTPa, uma vez que o esquema que a contempla tem um custo mais elevado que os demais.

#### 7.2.4 Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade determinística, adotou-se por premissa a variação superior e inferior de 10% em todos os componentes de custo, uma vez que não há informações suficientes para se estimar a distribuição dos custos dessas vacinas. Para o parâmetro da cobertura vacinal, foi considerado apenas a variação superior de até 100% dos pacientes elegíveis recebendo a vacina. Os parâmetros, as estimativas pontuais e suas variações estão descritos no **Apêndice 6 (Tabela 6.1)**.

#### 7.2.5 Resultados da análise de impacto orçamentário

Estima-se que, em 2026, 69.317 bebês serão elegíveis para o uso da vacina adsorvida hexavalente acelular no Brasil. Se a cobertura vacinal se manter em torno de 89,54%, espera-se que 62.136 bebês recebam a vacina em 2026, o que corresponde a um total de 186.407 doses da vacina. Na **Tabela 7**, estão descritas as estimativas da população e do número de doses.

**Tabela 7.** Estimativa da população elegível a vacina hexavalente, da população que receberá a vacina e do número de doses por ano (2026 a 2030)

População (<1 ano)	2026	2027	2028	2029	2030
População elegível (100%)	69.317	68.604	67.885	67.184	66.518
População considerando cobertura vacinal (89,54%)	62.136	61.496	60.852	60.224	59.627
Número de doses	186.407	184.489	182.557	180.671	178.880

Se houver a aquisição apenas da vacina hexavalente, estima-se um impacto orçamentário de **-R\$ 13.147.260** em 5 anos (**Tabela 8**) e, se houver a aquisição de 50% da vacina hexavalente e 50% do esquema pentavalente + HB, estima-se um impacto de **-R\$ 28.440.081** (**Tabela 9**). Portanto, embora os dois cenários estimem uma economia de custo, a aquisição tanto da hexavalente quanto da pentavalente em substituição ao esquema DTPa+Hib+HB+VIP representa mais que o dobro da economia de custos quando comparado ao cenário de aquisição 100% da hexavalente.

**Tabela 8.** Impacto orçamentário da utilização integral da vacina adsorvida hexavalente acelular (100%) em substituição ao esquema DTPa + Hib + HB + VIP

Cenário proposto	2026	2027	2028	2029	2030	Impacto orçamentário em 5 anos
Cenário atual: DTPa + Hib + HB + VIP	R\$ 26.197.678,63	R\$ 25.928.021,26	R\$ 25.656.605,86	R\$ 25.391.508,12	R\$ 25.139.797,83	<b>R\$ 128.313.611,70</b>
Cenário proposto: Hexavalente (100%)	R\$ 23.513.413,85	R\$ 23.271.386,10	R\$ 23.027.780,44	R\$ 22.789.845,13	R\$ 22.563.925,56	<b>R\$ 115.166.351,08</b>
Impacto orçamentário	-R\$ 2.684.264,78	-R\$ 2.656.635,17	-R\$ 2.628.825,42	-R\$ 2.601.662,99	-R\$ 2.575.872,27	<b>-R\$ 13.147.260,63</b>

**Legenda:** DTPa: Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular; Hib: vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, HB: vacina hepatite B recombinante, VIP: poliomielite inativada.

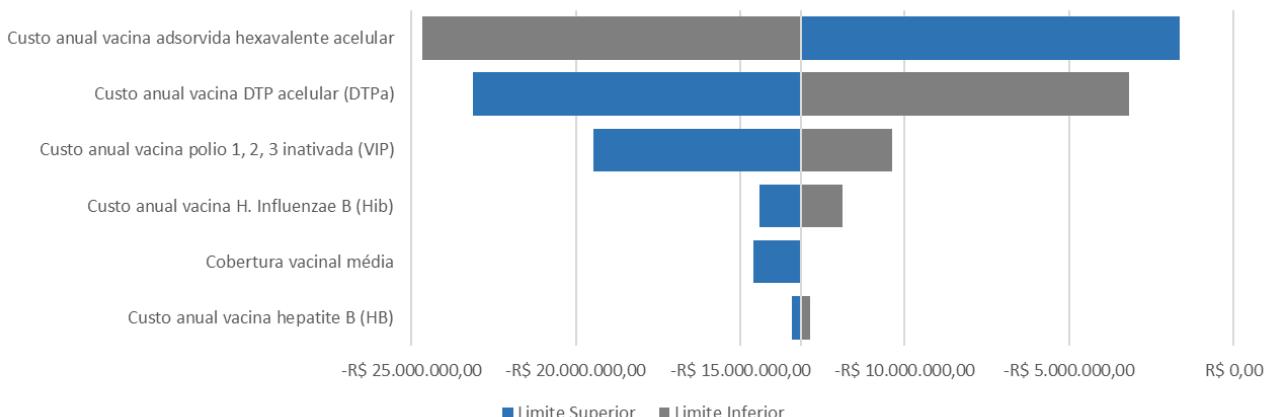
**Tabela 9.** Impacto orçamentário da utilização proporcional de vacina adsorvida hexavalente acelular (50%) e esquema composto pelas vacinas pentavalente acelular + HB (50%) em substituição ao esquema DTPa + Hib + HB + VIP

Cenário proposto 2	2026	2027	2028	2029	2030	Impacto orçamentário em 5 anos
Cenário atual: DTPa + Hib + HB + VIP	R\$ 26.197.678,63	R\$ 25.928.021,26	R\$ 25.656.605,86	R\$ 25.391.508,12	R\$ 25.139.797,83	<b>R\$ 128.313.611,70</b>
Cenário proposto: Hexavalente (50%) + Penta acelular + HB (50%)	R\$ 20.391.091,97	R\$ 20.181.202,83	R\$ 19.969.945,32	R\$ 19.763.605,19	R\$ 19.567.685,25	<b>R\$ 99.873.530,55</b>
Impacto orçamentário	-R\$ 5.806.586,66	-R\$ 5.746.818,43	-R\$ 5.686.660,54	-R\$ 5.627.902,93	-R\$ 5.572.112,58	<b>-R\$ 28.440.081,15</b>

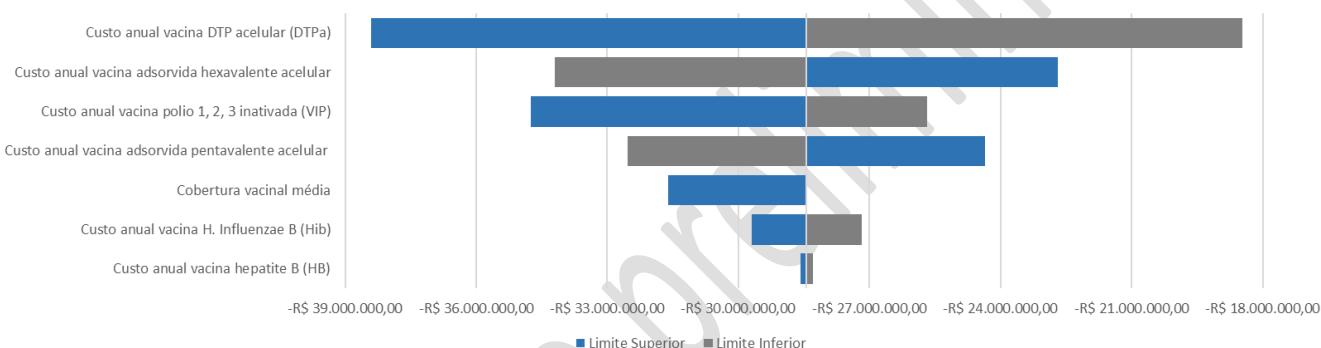
**Legenda:** DTPa: Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular; Hib: vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, HB: vacina hepatite B recombinante, VIP: poliomielite inativada.

No cenário de incorporação no qual a vacina adsorvida hexavalente acelular substitui em 100% a utilização da DTPa + Hib + HB + VIP, os parâmetros que mais impactaram o modelo foram o custo anual da vacina adsorvida hexavalente acelular, com um limite inferior e superior, variando entre -R\$ 24,6 e -1,6 milhões, respectivamente; seguido do custo anual da vacina DTP acelular (-R\$ 3,1 e -23,1 milhões) e do custo anual da vacina VIP inativada (-R\$ 10,3 e -19,4 milhões). Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos na **Figura 28** e no **Apêndice 6 (Tabela 6.2)**.

No cenário de incorporação no qual a vacina adsorvida hexavalente acelular substitui em 50% a pentavalente acelular substitui em 50% a utilização da DTPa + Hib + HB + VIP, os parâmetros que mais impactaram o modelo foram o custo anual da vacina DTP acelular, com um limite inferior e superior, variando entre -R\$ 18,4 e -38,4 milhões, respectivamente; seguido do custo anual da vacina adsorvida hexavalente acelular (-R\$ 34,1 e -22,6 milhões) e do custo anual da vacina VIP inativada (-R\$ 25,6 e -34,7 milhões). Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos na **Figura 29** e no **Apêndice 6 (Tabela 6.3)**.



**Figura 28.** Resultados da análise de sensibilidade determinística - Vacina adsorvida hexavalente acelular (100%) substitui o cenário de utilização exclusiva das vacinas DTPa, Hib, HB e VIP não combinadas



**Figura 29.** Resultados da análise de sensibilidade determinística - Vacina adsorvida hexavalente acelular (50%) e esquema composto pelas vacinas pentavalente acelular e HB (50%) substituem o cenário de utilização exclusiva das vacinas DTPa, Hib, HB e VIP não combinadas

## 8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi conduzida uma busca nas agências de ATS, utilizando como termos de pesquisa as seguintes denominações: “hexivalent vaccines”, “DT2aP-HBV-IPV-Hib”, “Hexaxim”, “Hexyon”, “Hexacima”, “DT3aP-HBV-IPV/Hib” e “Infanrix Hexa”. As recomendações obtidas são apresentadas a seguir, por algumas agências como CENETEC (México), NICE (Reino Unido) e PBS (Austrália).

- **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) – México**

A vacina Infanrix Hexa possui recomendação de uso pela CENETEC com última documentação vigente publicada em 2024<sup>81</sup>, sendo indicada para vacinação primária e de reforço em lactentes contra a difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo b. Recomenda-se que para bebês nascidos a termo a vacinação primária pode variar de duas a três doses, podendo ser administradas doses de reforço, e para bebês prematuros (nascidos depois

de 24 semanas de gestação), recomenda-se três doses primárias acrescida de uma dose de reforço. Já o imunizante produzido pela Sanofi, recebe o nome de Hexacima no país. Possui recomendação de uso desde 2020 para as mesmas indicações do Infanrix Hexa. A ficha técnica do Hexacima salienta a não administração da vacina em menores de 6 semanas e maiores de 2 anos<sup>82</sup>.

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido**

O British National Formulary (BNF) mantido pelo NICE, possui orientações sobre as ações e usos da vacina Infanrix Hexa prescritos para crianças no Reino Unido. Preconiza a administração do imunizante para prevenção de difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b para lactentes de 2 meses até 9 anos de idade, sendo necessários 3 doses de 0,5mL com um intervalo de quatro semanas entre as doses<sup>83</sup>.

- **Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) - Austrália**

O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) do Departament of Health and Age Care, avaliou e incorporou a vacina Hexaxim para vacinação primária com esquema de administração de 2, 4 e 6 meses em 2015<sup>84</sup>.

Não foram encontradas recomendações de uso das vacinas hexavalentes acelulares na *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) dos Estados Unidos, o mesmo era esperado, pois esses imunizantes não estão presente na lista de vacinas licenciadas para uso da FDA<sup>85</sup>. Também foram realizadas buscas nas agências INFARMED (Portugal), CDA-AMC (Canadá), IETS (Colômbia), SBU (Suécia) e SMC (Escócia), entretanto não foram encontrados registros de recomendações.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar vacinas potenciais **para a prevenção contra difteria, tétano, pertussis, hepatite B, poliomielite 1, 2 e 3 e *Haemophilus influenza* b em crianças com até 6 anos, 11 meses e 29 dias imunodeprimidas, com condições clínicas especiais ou com risco aumentado de apresentarem eventos adversos**. A busca foi realizada em abril de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 A37 (coqueluche), fases de estudo 3, 4<sup>86</sup>;
- ClinicalTrials: *vaccine diphtheria, tetanus, whooping cough, hepatitis B, polio and Haemophilus influenzae type b / Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies / Phase: 3, 4 / Interventional studies / Study completion on or after 01/01/2020*<sup>87</sup>;
- Cortellis: *Current development status (Indication (Bordetella pertussis infection)) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any text ("vaccine")*<sup>88</sup>.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando vacinas resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica

nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias<sup>89-91</sup>.

Foram excluídas as tecnologias constantes no Programa Nacional de Imunizações do SUS. No Calendário Nacional, há disponível a vacina a **penta de células inteiras**, que contém a tríplice celular [**difteria, tétano, pertussis (DTP)**] combinada com a vacina ***Haemophilus influenzae* tipo b conjugada** (Hib) e com a vacina **hepatite B recombinante** (HB). Além dessa, a vacina contra **poliomielite 1, 3 atenuada, oral** (VOP) é disponibilizada na rede pública de saúde. Os CRIE disponibilizam a vacina infantil **DTPa**, que contém o componente acelular para pertussis (coqueluche), com menor potencial de causar eventos adversos em comparação à vacina de células inteiras. Além disso, oferecem a vacina **poliomielite 1, 2, 3 inativada** (VIP), que apresenta menor risco de provocar poliomielite paralítica associada à vacina em indivíduos imunodeprimidos quando comparada à VOP. Há ainda as opções que podem ser usadas em associação: Pentavalente acelular (DTPa/Hib + VIP) e Hexavalente acelular (DTPa/Hib/HB/VIP)

Assim, o presente monitoramento do horizonte tecnológico buscou identificar vacinas potenciais, observando aquelas que fossem pelo menos hexavalentes para prevenção contra difteria, tétano, pertussis acelular, hepatite B (rDNA), poliomielite inativada 1, 2 e 3 (VIP) e *Haemophilus influenzae* b (conjugada), na qual o componente ativo para imunidade ao bacilo *Bordetella pertussis* pudesse trazer outras formas que não de “células inteiras”.

Cabe ainda ressaltar que não puderam ser explorados os critérios de idade, condições clínicas especiais ou risco aumentado para apresentar eventos adversos, por não terem sido localizadas vacinas potenciais dentro das características mencionadas no parágrafo anterior.

No horizonte considerado nesta análise não foram detectadas vacinas potenciais.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto a vacina hexavalente acelular quanto os comparadores incluídos nesse relatório (Pentavalente + HB e DTPa+Hib+HB+VIP) já estão descritos no manual do CRIE. No entanto, o Ministério da Saúde enfrenta dificuldade logística na compra das vacinas DTPa e Pentavalente acelular, justificando a análise da hexavalente frente as outras opções. Além disso, a vacina hexavalente reduz a administração de várias vacinas de forma concomitante, sendo interessante para a população alvo.

A revisão sistemática incluiu oito publicações com 10 ECRs que compararam a vacina hexavalente acelular à vacina pentavalente acelular combinada com a vacina para a hepatite B. A eficácia foi avaliada por meio da imunogenicidade das vacinas, considerando as concentrações ou títulos médios de anticorpos contra as seis doenças-alvo. De forma geral, as estimativas sumárias não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre as vacinas, exceto para o anticorpo anti-FHA, para o qual o título médio foi 26% maior com a vacina hexavalente. A não inferioridade da vacina hexavalente

pôde ser confirmada para todos os anticorpos, exceto para dois: anti-PRP (*Haemophilus influenzae* tipo b) e anti-pólio 3. Apesar disso, para ambos, o intervalo de confiança da razão sumária entre as médias geométricas da hexavalente *versus* a pentavalente cruzou o efeito nulo, ou seja, estatisticamente, não há diferença entre as concentrações dos anticorpos anti-PRP e anti-pólio 3 na comparação entre as vacinas. Além disso, não é possível afirmar que as diferenças encontradas teriam importância clínica, uma vez que não foram analisados os números de casos das doenças alvo do grupo hexavalente em comparação ao grupo pentavalente.

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa em todas as avaliações de imunogenicidade. Isso se deu, principalmente, devido à inclusão apenas da população saudável e nascida a termo nos estudos e à alta heterogeneidade estatística das meta-análises.

Como não se esperava que houvesse ECRs publicados com a população atendida pelos CRIEs, por incluírem bebês prematuros, com condições especiais e imunodeprimidos, foram também incluídos estudos observacionais. Dois deles compararam a população de bebês prematuros e nascidos a termo. Um desses estudos<sup>74</sup> encontrou que bebês prematuros vacinados com a vacina hexavalente responderam bem imunologicamente e de forma semelhante a crianças nascidas a termo. O outro estudo<sup>72</sup> observou uma taxa de soroproteção maior em bebês nascidos a termo em comparação com os prematuros após a vacinação primária, mas encontrou resultados semelhantes após a dose de reforço. Um terceiro estudo observacional foi incluído, no qual foram comparados bebês com baixo peso ao nascer e bebês com muito baixo peso ao nascer<sup>73</sup>. Esse estudo apontou uma tendência de menor resposta à anti-PT, à anti-pólio 3 e à anti-PRP na população com muito baixo peso. Não foram encontrados estudos observacionais que comparassem a hexavalente com outras opções de vacina e não foram encontrados estudos que avaliassem população com outras características fora bebês pré-termo.

Uma limitação importante da revisão sistemática foi não termos identificado estudos que avaliassem a vacina hexavalente em relação ao outro esquema vacinal disponibilizado pelo CRIE (DTPa + Hib + HB + VIP). Além disso, é importante destacar que as avaliações da imunogenicidade foram feitas em até 30 dias e, portanto, a persistência imunobiológica das vacinas não foi avaliada.

Em relação aos desfechos de segurança, não foram observadas diferenças significativas para eventos adversos totais, graves, descontinuação por eventos adversos ou hospitalização quando comparada a vacina hexavalente acelular à vacina pentavalente acelular + hepatite B. Por outro lado, na avaliação da reatogenicidade, a vacina hexavalente apresentou maior risco de reações locais graves (103% maior) e reações sistêmicas graves (33% maior) do que o comparador. Tanto os desfechos de segurança quanto o de reatogenicidade foram classificados como tendo certeza de evidência muito baixa. Essa interpretação se deu também pelo uso de evidência indireta na revisão sistemática, como pela avaliação subjetiva desses desfechos, agravado pelo fato da maioria dos estudos incluídos serem abertos tanto para os participantes quanto para os avaliadores. Além disso, a avaliação das reações locais graves foi baseada em apenas um ECR.

Em uma análise adicional, a vacina hexavalente não demonstrou diferenças relevantes na imunogenicidade em comparação aos esquemas com componentes de *pertussis* de células inteiras, mas apresentou menor risco de reações locais e sistêmicas graves, como o esperado em uma avaliação de vacinas acelulares *versus* células inteiras.

Foi conduzida a análise econômica comparando a vacina adsorvida hexavalente acelular com a vacina adsorvida pentavalente acelular em associação à vacina adsorvida hepatite B recombinante. Com base na análise de não-inferioridade, assumiu-se que as duas vacinas têm eficácia equivalente. Embora tenham sido observadas diferenças significativas entre as duas vacinas para os desfechos de (reações locais e eventos sistêmicos graves), esses eventos foram considerados autolimitados e sem impacto a longo prazo na qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, foi conduzida uma análise de custo-minimização, considerando tanto os custos das vacinas, quanto do tratamento dos eventos adversos. Como resultado, a análise revelou um custo incremental anual de R\$ 104,29 por paciente imunizado com a vacina hexavalente em comparação à pentavalente com hepatite B. A variação nos custos das vacinas hexavalente influenciou a análise de sensibilidade, com um intervalo de custo incremental de R\$ 66,44 a R\$ 142,13. Além disso, se os custos de tratamento dos eventos adversos foram desconsiderados, o custo incremental estimado é de R\$ 100,50 por paciente imunizado.

Na análise de impacto orçamentário, com base na compra de vacinas contendo componente pertussis acelular, foi estimado que, em 2026, 69.317 bebês serão elegíveis para o uso da vacina adsorvida hexavalente acelular no Brasil. Se a cobertura vacinal se manter em torno de 89,54%, como em 2024, espera-se que 304.335 bebês recebam a vacina entre 2026 e 2030, o que corresponde a um total de 913.004 doses da vacina em cinco anos. Para estimar o impacto no orçamento, construiu-se dois cenários, um considerando a compra de 100% das doses da vacina hexavalente (cenário 1) e outro 50% da vacina hexavalente e 50% da vacina pentavalente (cenário 2). Em ambos, a comparação foi feita em relação à compra das vacinas DTPa + Hib + HB + VIP. No cenário 1, estimou-se um impacto de -R\$ 13.147.260 em 5 anos e, no cenário 2, um impacto de -R\$ 28.440.081 em cinco anos. A maior economia de custos no cenário 2 se deu porque a vacina pentavalente + HB possui um preço de R\$ 277,92 e da hexavalente de R\$ 378,42.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 3/2025 esteve aberta durante o período de 10/1/2025 a 20/1/2025 e recebeu sete inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

Inicialmente, a paciente informa que reside em Jundiaí/SP, que não possui qualquer vínculo com a indústria e que seu relato girará em torno da experiência de seu filho.

No caso, ele fez uso tanto da vacina pentavalente quanto da hexavalente. Seu filho foi um bebê prematuro que nasceu com 30 semanas de gestação. Por isso, permaneceu internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal por 34 dias.

No dia 26 de setembro de 2023, dirigiu-se à unidade de saúde para fazer a aplicação da vacina referente aos dois meses de idade. À época, não recebeu qualquer orientação sobre a possibilidade de receber a vacina hexavalente no CRIE.

Ao fazer uso da vacina pentavalente, após um intervalo de cerca de uma hora, ou uma hora e meia, o paciente começou a apresentar febre, que chegou a 39 graus. Com isso, foi iniciado o uso de dipirona, tal como prescrito pela médica pediatra. A febre retornava quando o efeito do medicamento cessava, isto é, em torno de cinco ou seis horas após o uso. A criança também chorava muito, apresentava desconforto nas pernas e “repulsa” (sic). A representante teve dificuldades para posicioná-lo para a amamentação em função disso. Estabeleceu-se um ciclo com episódios de oscilação da febre, choro, irritação e insônia que perdurou por três dias quando, então, a febre cessou e os pais perceberam que conseguiriam manejá-lo o desconforto da criança em casa.

Tal situação deixou-os muito apreensivos, dada toda a situação prévia de internação e cuidados pós-parto. Segundo a participante, outras mães já haviam comentado sobre as dores e o desconforto ligados ao uso da vacina, porém, ela não imaginou que essas manifestações seriam tão intensas.

Diante disso, para o reforço vacinal aos quatro meses de idade, buscaram uma clínica particular por intermédio de convênio. Naquele momento, a empresa em que seu esposo trabalhava subsidiava 80% do valor da vacina (R\$ 380,00), o que foi providencial para ter acesso à tecnologia avaliada. Chegaram a cogitar buscar o CRIE, mas, considerando os gastos necessários, perceberam que não compensaria, visto que os CRIEs mais próximos ficam em São Paulo/SP, ou em Campinas/SP, ou seja, a mais de 60 km de distância. Soma-se a isso o fato de que precisariam usar transporte público e a criança estava em isolamento devido aos cuidados relacionados à prematuridade.

Dessa forma, o paciente fez uso da vacina hexavalente no dia 30 de novembro de 2023. Após a vacinação, a criança ficou apenas um pouco mais quieta e não teve febre ou incômodo no local da aplicação e a amamentação foi mantida sem maiores dificuldades. No dia seguinte, a criança já estava se mexendo e interagindo normalmente, ficando evidente a diferença entre as duas vacinas no que se refere a reações posteriores à aplicação. Um familiar que também passou pelo parto prematuro de suas duas filhas viveu uma experiência semelhante, no sentido de que as crianças tiveram as mesmas reações apresentadas por seu filho com o uso da vacina pentavalente.

Diante do exposto, a representante e seu marido optaram por fazer o reforço vacinal aos seis meses de idade também na clínica particular para ter acesso à vacina hexavalente.

## 12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 140ª Reunião Ordinária da CONITEC, após as apresentações, os membros do Comitê de Medicamentos e o Programa Nacional de Imunizações (PNI) fizeram suas considerações. O PNI ressaltou as dificuldades na aquisição de vacinas individuais, como a pentavalente, que resultam em atrasos e riscos de desabastecimento nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). A proposta de incorporação da vacina hexavalente busca viabilizar uma aquisição mais eficiente, garantindo o fornecimento contínuo para grupos vulneráveis. A indicação é restrita a crianças até 6 anos, 11 meses e 29 dias, com foco nos grupos vulneráveis atendidos pelos CRIE, onde as condições clínicas especiais

exigem a oferta de vacinas de melhor segurança e tolerabilidade.

Estudos (principalmente ensaios clínicos randomizados e alguns estudos observacionais) sugeriram similaridade na eficácia entre a vacina hexavalente e as alternativas (como a pentavalente com adição de hepatite B). De forma geral, não se observaram diferenças relevantes em desfechos de eventos adversos graves, internações e descontinuação de uso.

A reunião também abordou os debates em andamento sobre a eficácia comparativa entre vacinas de células inteiras e acelulares, sendo que algumas evidências indicam que as vacinas de células inteiras podem proporcionar uma imunidade mais duradoura, no entanto, a hexavalente é considerada vantajosa para populações especiais, devido ao seu perfil de segurança e aos atuais desafios de aquisição dos imunobiológicos. Destacou-se a importância de garantir uma resposta imune robusta e sustentável, levando em conta a eficácia das vacinas disponíveis e a logística de distribuição. Sendo assim, a incorporação da vacina hexavalente foi considerada uma alternativa viável para agilizar o acesso à imunização.

A reunião abordou ainda o uso de vacinas acelulares contra coqueluche e os benefícios da combinação de vacinas para reduzir custos e melhorar os resultados em saúde pública. A importância da imunização dentro da política nacional de saúde foi reforçada, destacando-se o impacto positivo da redução do número de injeções e o impacto orçamentário negativo, a depender do cenário, uma vez que comparações de custo indicam que a vacina hexavalente pode gerar economia em comparação com combinações tradicionais de imunizantes.

O tema gerou divergências quanto à interpretação dos dados. Enquanto alguns especialistas enfatizam a similaridade em eficácia, outros apontam para a baixa qualidade da evidência e a ausência de robustez nos dados disponíveis. Concluíram que a baixa qualidade da evidência se deve à população que é específica e a incorporação direta da vacina hexavalente seria uma estratégia para agilizar o abastecimento e evitar a necessidade de se esgotarem as opções individuais primeiro.

Por fim, o Comitê indicou uma recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina hexavalente para crianças atendidas pelos CRIEs, encaminhando o tema à consulta pública. O posicionamento reflete a necessidade de alinhar evidências científicas com desafios logísticos e orçamentários, garantindo que a vacinação seja eficiente, segura e acessível para os públicos prioritários.

### **13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 140ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de maio de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da vacina hexavalente acelular contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo b.

A recomendação foi justificada pelos seguintes fatores:

- O Ministério da Saúde enfrenta dificuldades na compra das vacinas outras vacinas acelulares (Pentavalente acelular e DTPa);
- A vacina hexavalente imuniza contra seis doenças com uma única aplicação, facilitando a imunização infantil,

- Não foram encontradas diferenças importantes na avaliação da imunogenicidade e da segurança em comparação à vacina pentavalente acelular.

## 14. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Plano de Gerenciamento de Risco Soro Antidiftérico. Lote 170166. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis; Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo Instituto Butantan. Brasília e São Paulo, julho de 2018. 57 p. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2019/05/2018-Plano-de-Gerenciamento-de-Risco-Soro-antidifterico-170166.pdf>.
2. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Difteria [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 2]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/difteria>.
3. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, Chaisson LH, Macher E, Azman AS, et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. Clin Infect Dis. 2020;71(1):89-97.
4. Murphy JR. Corynebacterium Diphtheriae. Em: Baron S, editor. Microbiologia Médica. 4ª edição. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch em Galveston; 1996. Capítulo 32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7971/>.
5. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª. ed. – Brasília - DF, 2019. 740 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf).
6. Vieira SM, A.; Carvalho, A.; Nepomuceno, I.; Diniz, L.; Romanelli, R. Atualização em difteria. Rev Med Minas Gerais. 2019;29(Supl 13):S21-S6.
7. Dias AA, Santos LS, Sabbadini PS, Santos CS, Silva Junior FC, Napoleao F, et al. Corynebacterium ulcerans diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. Rev Saude Publica. 2011;45(6):1176-91.
8. Santos L, Sant'Anna L, Ramos J, Ladeira E, Stavracakis-Peixoto R, Borges L, et al. Diphtheria outbreak in Maranhão, Brazil: microbiological, clinical and epidemiological aspects. Epidemiology & Infection. 2015;143(4):791-8.
9. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Situação Epidemiológica Difteria [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 2]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/difteria/situacao-epidemiologica>.
10. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Informe Epidemiológico Difteria. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/difteria/notas-tecnicas-e-informativas/informe-epidemiologico-da-difteria-brasil-2015/view>.
11. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Tétano acidental [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 4]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tetano-acidental>.
12. Lisboa T, Ho Y-L, Henriques Filho GT, Brauner JS, Valiatti JLdS, Verdeal JC, et al. Guidelines for the management of accidental tetanus in adult patients. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2011;23:394-409.
13. Finkelstein P, Teisch L, Allen CJ, Ruiz G. Tetanus: A Potential Public Health Threat in Times of Disaster. Prehosp Disaster Med. 2017;32(3):339-42.
14. Thwaites CL, Loan HT. Eradication of tetanus. Br Med Bull. 2015;116(1):69-77.
15. Lima EC, Glowacki J, Barroso LF, Fonseca NC, Zancan S, da Silveira A. Tétano: Um problema de saúde pública no Brasil apesar das estratégias e medidas de prevenção. Research, Society and Development. 2021;10(5):e20010514877-e.
16. Tavares W. O Clostridium tetani e o tétano. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1973;7:57-68.
17. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Situação Epidemiológica Tétano Acidental [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 4]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tetano-acidental/situacao-epidemiologica>.

18. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Informe Epidemiológico Tétano Acidental. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tetano-acidental/notas-tecnicas-e-informativas/br-informe-tetano-acidental-2015.pdf>.
19. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Tétano neonatal [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 4]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tetano-neonatal>.
20. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Informe Epidemiológico Tétano Neonatal. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tetano-neonatal/publicacoes/informe-epidemiologico-tetano-neonatal-2007-2017>.
21. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. Lancet. 2015;385(9965):362-70.
22. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Situação Epidemiológica Tétano Neonatal [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 4]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tetano-neonatal/situacao-epidemiologica>.
23. Khelef N, Danve B, Quentin-Millet MJ, Guiso N. Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis: two immunologically distinct species. Infect Immun. 1993;61(2):486-90.
24. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Coqueluche [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 6]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/coqueluche>.
25. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Informe Epidemiológico Coqueluche. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/coqueluche/arquivos/informe-epidemiologico-da-coqueluche-brasil-2018-a-2019.pdf>.
26. Macina D, Evans KE. Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. Infect Dis Ther. 2021;10(4):2071-118.
27. Kim AR, Sette A, da Silva Antunes R. Adaptive immune response to bordetella pertussis during vaccination and infection: emerging perspectives and unanswered questions. Expert Rev Vaccines. 2024;23(1):705-14.
28. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Situação Epidemiológica Coqueluche [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 6]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/coqueluche/situacao-epidemiologica>.
29. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente; Brasília - DF, 2023; 144 p. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-de-hepatite-b-e-coinfeccoes-2023.pdf>.
30. Tavares RS, Barbosa AP, Teles SA, Carneiro MA, Lopes CL, Silva SA, et al. Infecção pelo vírus da hepatite B em hemofílicos em Goiás: soroprevalência, fatores de risco associados e resposta vacinal. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2004;26:183-8.
31. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Hepatite B [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 8]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hepatites-virais/hepatite-b>.
32. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18035.
33. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2024. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília, DF - Julho de 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2024/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-numero-especial-jul-2024.pdf>.
34. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Poliomielite [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 9]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/poliomielite>.
35. Jones KM, Balalla S, Theadom A, Jackman G, Feigin VL. A systematic review of the worldwide prevalence of survivors of poliomyelitis reported in 31 studies. BMJ Open. 2017;7(7):e015470.
36. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Situação Epidemiológica Poliomielite [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 9]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/poliomielite/situacao-epidemiologica>.
37. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico; Secretaria de Vigilância em Saúde. Setembro 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/situacao-epidemiologica/boletim-epidemiologico/boletim-epidemiologico-numero-especial.pdf>.

38. Nascimento-Carvalho CM, de Andrade AL. Haemophilus influenzae type b vaccination: long-term protection. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S109-14.
39. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Guia de Vigilância em Saúde: volume 1 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1ª. ed. – Brasília - DF, 2017. 249 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_volume\\_1.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_1.pdf).
40. Bouskela MAL, Grisi S, Escobar AMdU. Aspectos epidemiológicos da infecção por *Haemophilus influenzae* tipo B. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2000;7(5):332-9.
41. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Gripe (influenza) [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 10]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gripe-influenza>.
42. Kmetzsch CI, Schermann MT, Santana JC, Estima CL, Faraco FJ, Silva CM, et al. Occurrence of *Haemophylus influenzae* B meningitis after the implementation of a mass vaccination program. *Jornal de Pediatria*. 2003;79:530-6.
43. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Situação Epidemiológica Meningite [Internet]. Saúde de A a Z. 2024 [acesso em 2024 dezembro 10]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/situacao-epidemiologica>.
44. Faria APV, da Silva TPR, Duarte CK, Mendes LL, Santos FBO, Matozinhos FP. Tetanus vaccination in pregnant women: a systematic review and meta-analysis of the global literature. *Public Health*. 2021;196:43-51.
45. Vandelaer J, Birmingham M, Gasse F, Kurian M, Shaw C, Garnier S. Tetanus in developing countries: an update on the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative. *Vaccine*. 2003;21(24):3442-5.
46. Bettoli S, Wang K, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(5):CD003257.
47. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Nota técnica nº 97/2024-DPNI/SVSA/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-97-2024-dpni-svsa-ms.pdf>.
48. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Vacinação [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao>.
49. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – 6ª. ed. – Brasília - DF, 2023. 176 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2024/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais-6a-edicao>.
50. GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA. Infanrix® Hexa - Suspensão injetável: seringa preenchida 0,5mL e Frasco-ampola 0,5mL. [Bula profissional]: 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=INFANRIX%20HEXA>.
51. SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. Hexaxim® - Suspensão Injetável. [Bula profissional]: 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=hexaxim>.
52. BOISNARD F., MANSON C., SERRADELL L., MACINA D. DTaP-IPV-HB-Hib vaccine (Hexaxim): an update 10 years after first licensure, Expert Review of Vaccines, (2023), 22:1, 1196-1213. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2280236>.
53. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMA. Hexyon. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hexyon>.
54. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMA. Infanrix Hexa. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/infanrix-hexa>.
55. US FOOD & DRUGS – FDA. Vaccines Licensed for Use in the United States. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>.
56. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Consultas: detalhes do produto Hexaxim. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1350058?nomeProduto=hexaxim>.
57. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Consultas: detalhes do produto Infanrix Hexa. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/8177?nomeProduto=infanrix%20hexa>.
58. Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.

59. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/prequal/vaccines/who-trs-1004-web-annex-9.pdf?sfvrsn=9c8f4704\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/prequal/vaccines/who-trs-1004-web-annex-9.pdf?sfvrsn=9c8f4704_2&download=true).
60. Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine*. 2004;22(17-18):2226-33.
61. Lim F, Han H-h, Jacquet J-m, Bock HL. Primary vaccination of infants against hepatitis B can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type B vaccine. *ANNALS-ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE*. 2007;36(10):801.
62. Wanlapakorn N, Sarawanangkoor N, Srimuan D, Thatsanathorn T, Klinfueng S, Poovorawan Y. Persistence of hepatitis B surface antibody until 7 years of age following administration of hexavalent and pentavalent vaccines in children at 2, 4, 6, and 18 months. *Vaccine*. 2024;20:100561.
63. Posuwan N, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Sintusek P, Leuridan E, Van Damme P, et al. Comparison of hepatitis B surface antibody levels induced by the pentavalent DTwP-HB-Hib versus the hexavalent DTaP-HB-Hib-IPV vaccine, administered to infants at 2, 4, 6, and 18 months of age, following monovalent hepatitis B vaccination at birth. *Vaccine*. 2020;38(7):1643-51.
64. Klein NP, Abu-Elyazeed R, Cheuvart B, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine: a randomized trial in the United States. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(4):809-21.
65. Avdicová M, Prikazský V, Hudecková H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *European journal of pediatrics*. 2002;161:581-7.
66. Aristegui J, Dal-Re R, Díez-Delgado J, Mares J, Casanovas J, García-Corbeira P, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine*. 2003;21(25-26):3593-600.
67. Macías M, Lanata CF, Zambrano B, Gil AI, Amemiya I, Mispirreta M, et al. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(8):e126-e32.
68. Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(6):e88-e96.
69. Madhi SA, Mitha I, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(4):e68-e74.
70. Kim Y-K, Vidor E, Kim HM, Shin SM, Lee K-Y, Cha S-H, et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP~T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea. *Vaccine*. 2017;35(32):4022-8.
71. Ceyhan M, Yildirim I, Tezer H, Devrim I, Feroldi E. A fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017;47(4):1247-56.
72. Maertens K, Orije M, Huoi C, Boisnard F, Lyabis O. Immunogenicity of a liquid hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine after primary and booster vaccination of term and preterm infants born to women vaccinated with Tdap during pregnancy. *Vaccine*. 2023;41(3):795-804.
73. Vazquez L, Garcia F, Ruettimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatrica*. 2008;97(9):1243-9.

74. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria–tetanus–acellular pertussis–hepatitis B virus–inactivated polio and haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005;116(6):1292-8.
75. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
76. Thierry-Carstensen B, Dalby T, Stevner MA, Robbins JB, Schneerson R, Trollfors B. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults--a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine*. 2013 Oct 25;31(45):5178-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.034. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23994021. .
77. Brasil. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. .
78. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 15];25(1):3–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031096/>.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Imunizações - Cobertura - Brasil. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd\\_pni/cpnibr.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def).
80. Brasil. Ministério da Saúde. Cobertura Vacinal - Residência. Disponível em: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_VACINACAOCALENDARIO\\_NACIONAL\\_COBERTURA\\_RESIDENCIA/SEIDIGI\\_DEMAS\\_VACINACAOCALENDARIO\\_NACIONAL\\_COBERTURA\\_RESIDENCIA.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAOCALENDARIO_NACIONAL_COBERTURA_RESIDENCIA/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAOCALENDARIO_NACIONAL_COBERTURA_RESIDENCIA.html).
81. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – CENETEC. Ficha Técnica – Infanrix Hexa. Disponível em: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/944813/FT INFANRIX HEXA 582M2000 SSA.pdf>.
82. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – CENETEC. Ficha Técnica – Hexaxima. Disponível em: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/726217/063M2013 Ficha\\_Tecnica\\_Hexacima-SANOBI\\_AVENTIS.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/726217/063M2013 Ficha_Tecnica_Hexacima-SANOBI_AVENTIS.pdf).
83. Medicines Complete. Diphtheria with tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and haemophilus influenzae type b vaccine. Disponível em: [https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnfc/\\_943261655?hspl=poliomyelitis&hspl=diphtheria&hspl=haemophilus%20influenzae%20type%20b,&hspl=vaccine&hspl=hepatite&hspl=tetanus,&hspl=pertussis,&hspl=b&hspl=with&hspl=and](https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnfc/_943261655?hspl=poliomyelitis&hspl=diphtheria&hspl=haemophilus%20influenzae%20type%20b,&hspl=vaccine&hspl=hepatite&hspl=tetanus,&hspl=pertussis,&hspl=b&hspl=with&hspl=and).
84. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). DTPa-hepB-IPV-Hib VACCINE 0.5mL pre-filled syringe; HEXAXIM®; Sanofi-aventis Australia Pty Ltd Disponível em: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/dtpa-hepb-ipv-hib-vaccine-psd-march-2015.pdf>.
85. US FOOD & DRUGS – FDA. Vaccines Licensed for Use in the United States. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>.
86. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [Acesso em abril de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>.
87. Página inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [Acesso em abril de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
88. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. [Acesso em abril de 2025]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
89. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [Acesso em abril de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
90. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. [Acesso em abril de 2025]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
91. Página inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. [Acesso em abril de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
92. Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials (COMET). Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/>.
93. Nauta J, Nauta, Hiripi. Statistics in clinical and observational vaccine studies: Springer; 2020.
94. Horne AD, Lachenbruch PA, Getson PR, Hsu HS. Analysis of studies to evaluate immune response to combination vaccines. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(Supplement\_4):S306-S11.

## APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

A seguir, estão detalhadas as definições da intervenção, dos comparadores e dos desfechos da pergunta de pesquisa.

### Intervenção

Foram eleitos apenas ensaios clínicos que avaliaram as vacinas com registro ativo na Anvisa, a Hexaxim® (Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.) e a Infanrix® Hexa (GlaxoSmithKline Brasil LTDA.). Não foram consideradas outras vacinas hexavalentes disponíveis no mercado internacional, como a Valexis® (Merck Sharp & Dohme) e a Hexavac® (comercialização suspensa).

Foram priorizados aqueles estudos que avaliaram o esquema descrito no manual do CRIE<sup>49</sup>: três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade, com intervalo de 60 dias entre as doses (mínimo de 30 dias). No entanto, outros esquemas foram considerados na etapa de elegibilidade, desde que tivessem incluído participantes com até 6 anos, 11 meses e 29 dias.

### Comparação

Foram considerados dois comparadores acelulares (Pentavalente acelular + HB e DTPa + Hib + HB + VIP), descritos no manual do CRIE<sup>49</sup>. Iém disso, esquemas vacinais contendo vacinas com células inteiras (a exemplo da vacina que contém *pertussis* de células inteiras - DTP) também foram considerados como comparadores. Isso permitiu avaliar o efeito da vacina acelular em pacientes que apresentam risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina de células inteiras.

### Desfechos

Foi realizada consulta à iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET)<sup>92</sup>, em 09 de janeiro de 2025 e não foram encontrados estudos sobre desfechos em ensaios de vacinas. A definição dos desfechos foi baseada no levantamento da literatura e validada com uma infectologista em fevereiro de 2025.

- Eficácia: estudos de eficácia de vacinas considerando o monitoramento de número de casos entre pacientes que receberam a intervenção *versus* o controle normalmente não são conduzidos por serem muito longos e custosos. Uma alternativa são os ensaios de imunogenicidade, nos quais o desfecho primário é uma medida de imunidade humoral ou celular, correlacionadas com a proteção contra infecções<sup>93</sup>. Dois desfechos relacionados à resposta imunológica são comumente utilizados para a avaliação de eficácia, mensurados pela concentração média de anticorpos (*geometric mean concentration* - GMC) ou pelo título médio de anticorpos (*geometric mean titer* – GMT)<sup>94</sup>. Além deles, é possível avaliar a proporção de pacientes que responderam a vacina utilizando um limiar específico de resposta imunológica que se acredita ser importante. Estudos que avaliam a não inferioridade de vacinas com base no GMT e no GMC, é sugerido que o limite inferior do intervalo de confiança de 95% ao redor da razão (teste *versus* vacina referência) não deve ser inferior a 0,67<sup>59</sup>.

- Segurança: Foram considerados eventos adversos totais e graves até quatro semanas e até seis meses. Como a maioria das reações adversas às vacinas ocorre nos primeiros dias após cada dose, a reatogenicidade foi avaliada em até quatro semanas. Após validação com especialista, para a avaliação da reatogenicidade, foram avaliados os números de pacientes que apresentaram qualquer reação local e qualquer reação sistêmica (grave / grau 3)<sup>59</sup>. A definição dos dois desfechos de imunogenicidade são:
  - Reação local grau 3: reação específica no local de aplicação, tal como dor, vermelhidão e inchaço, manifestada nos dias subsequentes à administração da vacina, que necessitou consulta médica ou visita à emergência e que interferiu na rotina habitual da criança: RR 2,03 (IC95% 1,52 a 2,70) na comparação da vacina hexavalente *versus* pentavalente + hepatite B.
  - Evento sistêmico grau 3: qualquer evento como febre, irritabilidade, sonolência ou perda de apetite que necessitou consulta médica ou visita à emergência, que alteraram as atividades ou rotina habitual da criança

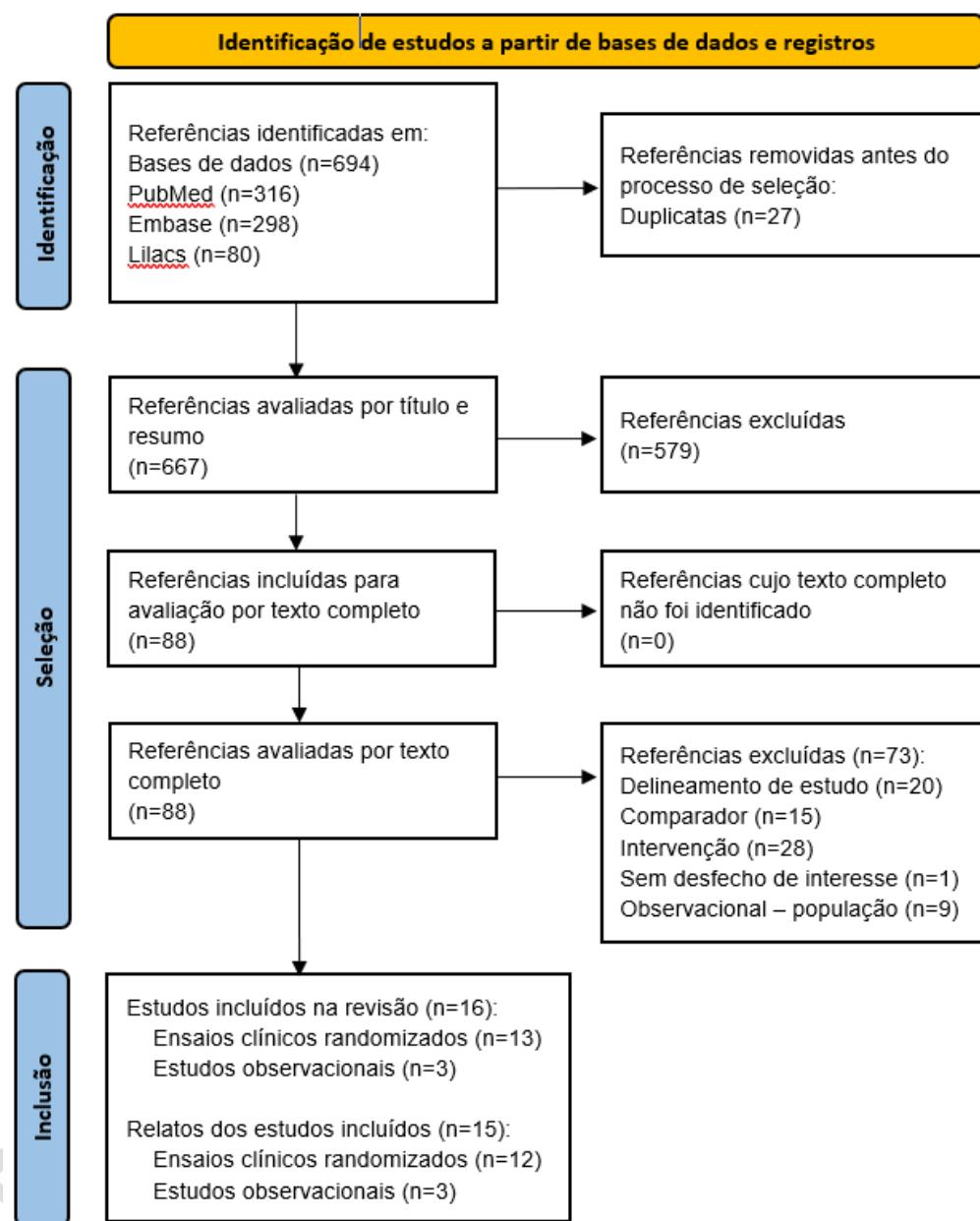
**Quadro 1.1.** Estratégia de busca de acordo com cada base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via PubMed)	("diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine" [Supplementary Concept]) OR ("diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine") OR ("DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine" [Supplementary Concept]) OR ("DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine") OR (DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine) OR (DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine) OR (Infanrix hexa) OR (hexaxim) OR (Hexacima) OR (Hexyon) OR ("Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines"[Mesh] OR "Diphtheria Tetanus acellular Pertussis Vaccines" OR "Pertussis Vaccines, Diphtheria-Tetanus-acellular" OR "Vaccines, Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis" OR "Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccine" OR "Pertussis Vaccine, Diphtheria-Tetanus-acellular" OR "Vaccine, Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis" OR "Diphtheria Tetanus acellular Pertussis Vaccine" OR "DTaP Vaccine" OR "Vaccine, DTaP" OR "DTaP Vaccines" OR "Vaccines, DTaP" OR "diphtheria-tetanus-acellular pertussis" OR "DTaP") AND ("Haemophilus Vaccines"[Mesh] OR "Vaccines, Haemophilus" OR "Haemophilus influenzae Vaccines" OR "Vaccines, Haemophilus influenzae" OR "Haemophilus Vaccine" OR "Vaccine, Haemophilus" OR "Hemophilus Vaccines" OR "Vaccines, Hemophilus" OR "PRP-T" OR "Haemophilus influenzae b" OR "Hib") AND ("Hepatitis B Vaccines"[Mesh] OR "hepatitis B vaccine" OR "HBV" OR "HB" OR "Vaccines, Hepatitis B" OR "Hepatitis B Vaccine" OR "Vaccine, Hepatitis B" OR "Hep B") AND ("Poliovirus Vaccine, Inactivated"[Mesh] OR "inactivated poliovirus" OR "IPV" OR "Inactivated Poliovirus Vaccine" OR "Vaccine, Inactivated Poliovirus" OR "Salk Vaccine" OR "Vaccine, Salk"))	316
EMBASE (via Elsevier)	#1 'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus haemophilus influenzae type b hepatitis b vaccine'/exp #2 'diphtheria and tetanus toxoids two component vaccine (hexacima)' OR 'diphtheria and tetanus toxoids two component vaccine (hexyon)' OR 'diphtheria and tetanus toxoids two-component vaccine (hexacima)' OR 'diphtheria and tetanus toxoids two-component vaccine (hexyon)' OR 'diphtheria plus tetanus plus acellular pertussis plus poliomyelitis (inactivated) plus hepatitis B (recombinant) plus Haemophilus B conjugate vaccine' OR 'diphtheria tetanus pertussis hepatitis B poliomyelitis Haemophilus influenzae type b vaccine' OR 'hexacima' OR 'hexavac' OR 'hexaxim' OR 'hexyon' OR 'infanrix hexa' OR 'pr 5i' OR 'pr5i' OR 'v 419' OR 'v419' OR 'vaxelis' OR 'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus Haemophilus influenzae type b hepatitis B vaccine' #3 'hexavalent vaccine' OR 'DTaP-HBV-IPV-Hib' OR 'dtap ipv hb prp t' #4 ('diphtheria-tetanus-acellular pertussis' OR 'dtap') AND ('haemophilus influenzae b' OR 'hib') AND ('hepatitis b vaccine' OR 'hbv' OR 'hb') AND ('inactivated poliovirus' OR 'ipv') #5 'diphtheria pertussis tetanus vaccine'/exp OR 'absorbed pertussis diphtheria tetanus vaccine' OR 'acel immune' OR 'acel imune' OR 'acellular dpt' OR 'acellular DTP' OR 'adacel' OR 'adsorbed dt coq' OR 'anatoxal di te per berna' OR 'booster tdap' OR 'boostertdap' OR 'boostrix' OR 'certiva' OR 'covaxis' OR 'd.t. coq' OR 'daptacel' OR 'dif per tet all' OR 'diphtheria pertussis triple vaccine' OR 'diphtheria plus pertussis plus tetanus'	298

	<p>OR 'diphtheria tetanus acellular pertussis vaccines' OR 'diphtheria tetanus pertussis trivaccine' OR 'diphtheria tetanus pertussis vaccine' OR 'diphtheria tetanus whooping cough vaccine' OR 'diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines' OR 'diphtheria-tetanus-pertussis vaccine' OR 'diteki booster' OR 'ditekibooster' OR 'diteper anatoxal berna vaccine' OR 'dpt' OR 'DPT vaccine' OR 'dtap booster' OR 'DTAP vaccine' OR 'dtapbooster' OR 'DTP vaccine' OR 'infanrix' OR 'infanrix-dtpa' OR 'neodiftepertus' OR 'p.d.t. vax purified' OR 'pertugen' OR 'pertussis diphtheria tetanus vaccine' OR 'tdap booster' OR 'tdap-immun' OR 'tdapbooster' OR 'tetanus diphtheria pertussis vaccine' OR 'tri immunol' OR 'triacelluvax' OR 'triaxis' OR 'tribaccine' OR 'tripacel' OR 'tripedia' OR 'triplo vaccine' OR 'tripvac' OR 'tritanrix' OR 'trivax' OR 'vaccine, pertussis diphtheria tetanus' OR 'diphtheria pertussis tetanus vaccine'</p> <p>#6 'Haemophilus vaccine'/exp OR 'haemophilus vaccines' OR 'hemophilus vaccine' OR 'Haemophilus vaccine'</p> <p>#7 'hepatitis B vaccine'/exp OR 'fendrix' OR 'gen h b vax' OR 'gen hb vax' OR 'h b vax' OR 'hb vax' OR 'hb vax ii' OR 'hepacine b' OR 'hepagene' OR 'hepatavax' OR 'hepatitis B vaccines' OR 'hepatitis b virus vaccine' OR 'hepavaxx B' OR 'heplisav' OR 'heplisav b' OR 'heprecomb' OR 'heptavax b' OR 'hepuman' OR 'hevac b' OR 'hevac b pasteur' OR 'supervax' OR 'tgp 943' OR 'theradigm' OR 'v 270' OR 'v270' OR 'YIC vaccine' OR 'hepatitis B vaccine'</p> <p>#8 'poliomyelitis vaccine'/exp OR 'anti poliomyelitis vaccin' OR 'antipolio vaccine' OR 'antipoliomyelitis vaccin' OR 'antipoliovirus agent' OR 'buccapol berna' OR 'imovax polio' OR 'imovax polio sabin' OR 'ipol' OR 'ipv virelon' OR 'opv-merieux' OR 'oral poliomyelitis vaccine-sabine' OR 'polio sabin one and three, oral' OR 'polio sabin oral' OR 'polio sabin oral vaccine' OR 'polio sabin os' OR 'polio sabin-s' OR 'polio salk sero' OR 'polio vaccine' OR 'polio vaccine virus' OR 'polio vaccine, inactivated' OR 'polio vaccine, oral live' OR 'polio-kovax' OR 'poliomyelitis salk vaccine' OR 'poliomyelitis vaccine, salk' OR 'poliomyelitis virus vaccine' OR 'polioral trivalent' OR 'poliovac' OR 'poliovaccine' OR 'poliovirus type 1 plus poliovirus type 3 oral, live, attenuated vaccine' OR 'Poliovirus vaccine' OR 'Poliovirus vaccine, inactivated' OR 'Poliovirus vaccines' OR 'salk poliomyelitis vaccine' OR 'salk trivalent polio vaccine' OR 'Salk vaccine' OR 'tri-polio' OR 'vaccin, poliomyelitis' OR 'vaccine, poliomyelitis' OR 'z 5181' OR 'z 5285' OR 'z5181' OR 'z5285' OR 'poliomyelitis vaccine'</p> <p># 9: #5 AND #6 AND #7 AND #8</p>	
LILACS (via BVS)	MH: "Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines" OR (Vacinas contra Difteria, Tétano e Coqueluche Acelular) OR (Vacunas contra Difteria, Tétanos y Tos Ferina Acelular) OR (Vaccins diptérique tétanique coqueluchéens acellulaires) OR (Vacina Tríplice Bacteriana Acelular) OR (Vacina contra Difteria, Tétano e Coqueluche Acelular) OR (Vacinas Antidiftérias, Antitetânicas e Anticoqueluche Acelular) OR (Vacinas Antidiftérias, Antitetânicas e Antipertússis Acelular) OR (Vacinas DTaP Vacinas contra Difteria, Tétano e Pertússis Acelular) OR MH:D20.215.894.135.535.295\$ OR MH:D20.215.894.691.263.290\$ OR MH:D20.215.894.691.824.290\$ OR MH:D20.215.894.815.149\$ OR MH:D20.215.894.860.900.267\$ OR (Vacinas Hexavalentes) OR (Vacina Hexavalente) OR (Infanrix hexa) OR (hexaxim) OR (Hexacima) OR (Hexyon)	80
<b>Número total de publicações</b>		<b>694</b>

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD).

## APÊNDICE 2 – PROCESSO DE ELEGIBILIDADE



**Figura 2.1.** Fluxograma da seleção de estudos

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD).

**Quadro 2.1.** Estudos excluídos na etapa de elegibilidade por texto completo

Delineamento do estudo
Halperin SA, Langley JM, Hesley TM, Zappacosta PS, Radley D, Smith B, Hoffenbach A, Boslego J, Silber JL. Safety and immunogenicity of two formulations of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae conjugate-hepatitis B vaccine in 15 to 18-month-old children. <i>Hum Vaccin.</i> 2005 Nov-Dec;1(6):245-50. doi: 10.4161/hv.1.6.2377.

Tichmann I, Grunert D, Habash S, Preidel H, Schult R, Pfletschinger U, Gildberg PK, Meurice F, Sänger R. Persistence of antibodies in children primed with two different hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type B vaccines and evaluation of booster vaccination. *Hum Vaccin*. 2006 Nov-Dec;2(6):249-54. doi: 10.4161/hv.2.6.3432.

Dolhain J, Janssens W, Sohn WY, Dindore V, Mukherjee P. Integration of hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B virus, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine within existing national recommendations following a birth dose of monovalent hepatitis B virus vaccine: results of a systematic review in the Asia Pacific region. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Sep;18(9):921-933. doi: 10.1080/14760584.2019.1646643.

Pérez Chacón G, Estcourt MJ, Totterdell J, Marsh JA, Perrett KP, Campbell DE, Wood N, Gold M, Waddington CS, O' Sullivan M, McAlister S, Curtis N, Jones M, McIntyre PB, Holt PG, Richmond PC, Snelling T. Immunogenicity, reactogenicity, and IgE-mediated immune responses of a mixed whole-cell and acellular pertussis vaccine schedule in Australian infants: A randomised, double-blind, noninferiority trial. *PLoS Med*. 2024 Jun 10;21(6):e1004414. doi: 10.1371/journal.pmed.1004414.

Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, Mesaros N, Hanssens L, Dolhain J, Gómez IP, Liese J, Knuf M. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2018 Feb 8;36(7):986-996. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.005.

Van Der Meerden O, Bleckmann G, Crasta PD. Immune memory to hepatitis B persists in children aged 7-8 years, who were vaccinated in infancy with 4 doses of hexavalent DTaP-HBV-IPV/Hib (Infanrix™ hexa) vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(6):1682-7. doi: 10.4161/hv.28480.

Knuf M, Haas H, Garcia-Corbeira P, Turriani E, Mukherjee P, Janssens W, Berlaimont V. Hexavalent vaccines: What can we learn from head-to-head studies? *Vaccine*. 2021 Oct 1;39(41):6025-6036. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.086.

Mukherjee P, Akpo EI, Kuznetsova A, Knuf M, Silfverdal SA, Kosalaraks P, Mihalyi A. Hexavalent vaccines in infants: a systematic literature review and meta-analysis of the solicited local and systemic adverse reactions of two hexavalent vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar;20(3):319-330. doi: 10.1080/14760584.2021.1892493.

Bulik, Noémi-Beátrix. Hexavalent vaccine in europe: Safety data from the randomized clinical trials. *Farmacia* (2018).

Santos-Lima E, B'Chir S, Lane A. Combined immunogenicity data for a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (Hexaxim) following primary series administration at 2, 4, 6 months of age in Latin America. *Vaccine*. 2013 Feb 18;31(9):1255-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.087.

Heininger U; DTaP-HBV-IPV-059 Study Group; DTaP-HBV-IPV-096 Study Group; Sänger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*. 2007 Jan 22;25(6):1055-63. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.09.060.

Wanlapakorn N, Sarawanangkoor N, Srimuan D, Thatsanathorn T, Thongmee T, Poovorawan Y. Antibody persistence to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, *Bordetella pertussis* antigens, and *Haemophilus influenzae* type b following primary and first booster with pentavalent versus hexavalent vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2352909. doi: 10.1080/21645515.2024.2352909.

Madhi SA, López P, Zambrano B, Jordanov E, B'Chir S, Noriega F, Feroldi E. Antibody persistence in pre-school children after hexavalent vaccine infant primary and booster administration. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):658-668. doi: 10.1080/21645515.2018.1546524.

Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan;31(1):e24-30. doi: 10.1097/INF.0b013e318242460a.

Reinhard Berner, Florence Boisnard, Stéphane Thomas, Grace Mwawasi, Donna Reynolds. Safety and immunogenicity of fully liquid DTaP5-IPV-Hib pediatric combination vaccine (Pediacel®) compared to DTaP3-HBV-IPV/Hib (Infanrix® Hexa) when coadministered with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) as a booster at 11–18 months of age: A phase III, modified double-blind, randomized, controlled, multicenter study. *Vaccine*. Volume 30. Issue 35.2012.Pages 5270-5277. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.064>.

<p>Kiely M, Billard MN, Toth E, Zafack JG, Landry M, Skowronski DM, De Serres G. Investigation of an increase in large local reactions following vaccine schedule change to include DTaP-HB-IPV-Hib (Infanrix-hexa®) and MMRV (ProQuad®) at 18 months of age. <i>Vaccine</i>. 2018 Oct 29;36(45):6688-6694. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.049.</p>
<p>P. Lopez, A. Arguedas Mohs, M.-C. Miranda, B. Zambrano, E. Santos Lima. Immunogenicity and safety of a primary series of a new fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine (HexaximTM) co-administered with PrevenarTM and RotarixTM in healthy children in Latin America. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.1012">http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.1012</a></p>
<p>Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymin C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad ®) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants. <i>Vaccine</i>. 2015 May 11;33(20):2379-86. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.070.</p>
<p>Vesikari T, Borrow R, Da Costa X, Thomas S, Eymin C, Boisnard F, Lockhart S. Concomitant administration of a fully liquid ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal ACWY conjugate vaccine in toddlers. <i>Vaccine</i>. 2018 Dec 18;36(52):8019-8027. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.100.</p>
<p>Madhi SA, Koen A, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Antibody persistence and booster vaccination of a fully liquid hexavalent vaccine coadministered with measles/mumps/rubella and varicella vaccines at 15-18 months of age in healthy South African infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2013 Aug;32(8):889-97. doi: 10.1097/INF.0b013e318292f7b1.</p>
<b>Não relata nenhum desfecho de interesse</b>
<p>Bulik, Noémí-Beátrix. Reactogenicity and medically attended adverse events following hexavalent vaccination: An observational prospective study Farmacia. 67 (2019): 1018-1024.</p>
<b>Sem comparador de interesse</b>
<p>Halperin SA, Tapiero B, Diaz-Mitoma F, Law BJ, Hoffenbach A, Zappacosta PS, Radley D, McCarson BJ, Martin JC, Brackett LE, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan PK, Silber JL. Safety and immunogenicity of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 3, 4, and 12-14 months of age. <i>Vaccine</i>. 2009 Apr 28;27(19):2540-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.</p>
<p>Vesikari T, Silfverdal SA, Jordanov E, Feroldi E. A Randomized, Controlled Study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a Fully Liquid Hexavalent Vaccine, Administered in a 3-, 5- and 11- to 12-month Schedule. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2017 Jan;36(1):87-93. doi: 10.1097/INF.0000000000001358.</p>
<p>López P, Arguedas Mohs A, Abelnour Vásquez A, Consuelo-Miranda M, Feroldi E, Noriega F, Jordanov E, B Chir S, Zambrano B. A Randomized Controlled Study of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine for Primary and Booster Vaccinations of Healthy Infants and Toddlers in Latin America. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2017 Nov;36(11):e272-e282. doi: 10.1097/INF.0000000000001682.</p>
<p>Vesikari T, Becker T, Vertruyen AF, Poschet K, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J, Liu GF, Stek JE, Boisnard F, Thomas S, Ziani E, Lee AW. A Phase III Randomized, Double-blind, Clinical Trial of an Investigational Hexavalent Vaccine Given at Two, Three, Four and Twelve Months. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2017 Feb;36(2):209-215. doi: 10.1097/INF.0000000000001406.</p>
<p>Silfverdal SA, Icardi G, Vesikari T, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J, Liu GF, Stek JE, Boisnard F, Thomas S, Ziani E, Lee AW. A Phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. <i>Vaccine</i>. 2016 Jul 19;34(33):3810-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.05.054.</p>
<p>Jorgensen P, Poethko-Müller C, Hellenbrand W, Jilg W, Thierfelder W, Meyer C, an der Heiden M, Schlaud M, Radun D. Low hepatitis B immunogenicity of a hexavalent vaccine widely used in Germany: results of the German Health Survey for Children and Adolescents, 2003-2006. <i>Epidemiol Infect</i>. 2010 Nov;138(11):1621-9. doi: 10.1017/S0950268810000543.</p>
<p>Wanlapakorn N, Pruetarat N, Sarawanangkoor N, Phanphanit K, Srimuan D, Thatsanathorn T, Thongmee T, Posuwan N, Poovorawan Y. Immunogenicity of the pentavalent DTwP-HB-Hib vaccine (Shan-5) used in the Thai Expanded Program on Immunization compared to the hexavalent DTaP-HB-Hib-IPV and DTwP-HB-Hib (Quinvaxem) vaccines administered to infants at 2, 4, 6 months of age. <i>Vaccine</i>. 2023 Jun 13;41(26):3855-3861. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.05.014.</p>
<p>Prymula R, Kieninger D, Feroldi E, Jordanov E, B'Chir S, DaCosta X. Immunogenicity and Safety of Primary and Booster Vaccinations of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine in Healthy Infants and Toddlers in Germany and the Czech Republic. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2018 Aug;37(8):823-830. doi: 10.1097/INF.0000000000002109.</p>
<p>Chhatwal J, Lalwani S, Vidor E. Immunogenicity and Safety of a Liquid Hexavalent Vaccine in Indian Infants. <i>Indian Pediatr</i>. 2017 Jan 15;54(1):15-20. doi: 10.1007/s13312-017-0989-2.</p>
<p>Koen A, Madhi S, Lyabis O, Vidor E, Cowper B, Marais T, Patel D, Vigne C. Immunogenicity and safety of a hexavalent pediatric vaccine in HIV-exposed infected and uninfected infants in Republic of South Africa. <i>Hum Vaccin Immunother</i>. 2021 Jun 3;17(6):1770-1778. doi: 10.1080/21645515.2020.1839289.</p>

Lalwani SK, Agarkhedkar S, Sundaram B, Mahantashetti NS, Malshe N, Agarkhedkar S, Van Der Meeren O, Mehta S, Karkada N, Han HH, Mesaros N. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTaP-HBV-IPV/Hib in Indian infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jan 2;13(1):120-127. doi: 10.1080/21645515.2016.1225639.

Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010:802503. doi: 10.1155/2010/802503.

Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, Herrera JF, Macias M, Zambrano B, Plennevaux E, Santos-Lima E. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine.* 2012 Oct 5;30(45):6492-500. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.040.

Kosalaraksa P, Thisayakorn U, Benjaponpitak S, Chokephaibulkit K, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B/PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *Int J Infect Dis.* 2011 Apr;15(4):e249-56. doi: 10.1016/j.ijid.2010.12.004.

Merino Arribas JM, Carmona Martínez A, Horn M, Perez Porcuna XM, Otero Reigada MDC, Marès Bermúdez J, Centeno Malfaz F, Miranda M, Mendez M, Garcia Cabezas MA, Christoph W, Bleckmann G, Fischbach T, Kolhe D, Van der Wielen M, Baine Y. Immunogenicity and Reactogenicity of DTaP-HBV-IPV/Hib and PHiD-CV When Coadministered With MenACWY-TT in Infants: Results of an Open, Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jul;37(7):704-714. doi: 10.1097/INF.0000000000002061.

#### Não avaliou as intervenções de interesse

Bulik, N. Beatrix, C. Bucsa, A. Farcas, O. Oniga. Safety of the Hexavalent Vaccine as Used in General Practice: Interim Results from a Prospective

Observational Study. 17th ISoP Annual Meeting "Pharmacovigilance in the 21st Century".

Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandroni R. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine.* 2007 Jan 22;25(6):1036-42. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.09.065. Epub 2006 Oct 6.

Diaz-Mitoma F, Halperin SA, Tapiero B, Hoffenbach A, Zappacosta PS, Radley D, Bradshaw S, Martin JC, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan PK, Silber JL. Safety and immunogenicity of three different formulations of a liquid hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. *Vaccine.* 2011 Feb 1;29(6):1324-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.11.053.

Guerra A, Costantino C, Martinon-Torres F, Westerholt S, Lambeth C, Chen Z, Lumley J, Marcek T, Johnson D, Wilck M. A phase 4, open-label study to evaluate the safety and immunogenicity of DTaP5-HBV-IPV-Hib in children previously vaccinated with DTaP2-HBV-IPV-Hib or DTaP5-HBV-IPV-Hib (V419-016). *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31;20(1):2310900. doi: 10.1080/21645515.2024.2310900.

Palazzo R, Carollo M, Bianco M, Fedele G, Schiavoni I, Pandolfi E, Villani A, Tozzi AE, Mascart F, Ausiello CM. Persistence of T-cell immune response induced by two acellular pertussis vaccines in children five years after primary vaccination. *New Microbiol.* 2016 Jan;39(1):35-47.

Lagos R, Hoffenbach A, Scemama M, Dupuy M, Schodel F, Hessel L, Levine M. Lot-to-lot consistency of a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular-pertussis, hepatitis B, Inactivated polio and haemophilus B conjugate vaccine, administered to healthy chilean infants at two, four and six months of age. *Hum Vaccin.* 2005 May-Jun;1(3):112-7. doi: 10.4161/hv.1.3.1848.

Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothe fors L, Camier P, Carrière JP, Kanra G, Hoffenbach A, Langue J, Undreiner F, Roussel F, Reinert P, Flodmark CE, Stojanov S, Liese J, Levine MM, Muñoz A, Schödel F, Hessel L; Hexavalent Vaccine Trial Study Group. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, Haemophilus influenzae type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine.* 2004 Mar 29;22(11-12):1343-57. doi: 10.1016/j.vaccine.2003.09.039.

Xu J, Stek JE, Ziani E, Liu GF, Lee AW. Integrated Safety Profile of a New Approved, Fully Liquid DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Apr;38(4):439-443. doi: 10.1097/INF.0000000000002257.

Marissa B Wilck, Jin Xu, Jon E Stek, Andrew W Lee, 2702. Infants Vaccinated with a Fully-Liquid DTaP-IPV-Hib-HepB Vaccine Are Protected During the High-Risk Period for *Haemophilus influenzae* Type B Disease, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 6, Issue Supplement\_2, October 2019, Page S950, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.2379>.

Martinelli D, Azzari C, Bonanni P, Esposito S, Franco E, Icardi G, Zuccotti G, Prato R. Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination on hospitalization for invasive disease in children fifteen years after its introduction in Italy. *Vaccine.* 2017 Nov 1;35(46):6297-6301. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.077.

Vesikari T, Rivera L, Korhonen T, Ahonen A, Cheuvart B, Hezareh M, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety of primary and booster vaccination with 2 investigational formulations of diphtheria, tetanus and Haemophilus influenzae type b antigens in a hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in comparison with the licensed Infanrix hexa. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jul 3;13(7):1505-1515. doi: 10.1080/21645515.2017.1294294.

Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004 Sep;35(3):685-92.

Kilpi TM, Silfverdal SA, Nilsson L, Syrjänen R, Belloni C, Desole M, Triban C, Storsaeter J, Soila M, Jacquet JM. Immunogenicity and reactogenicity of two diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccines administered at 3, 5 and 11-12 months of age. *Hum Vaccin.* 2009 Jan-Feb;5(1):18-25. doi: 10.4161/hv.5.1.6369.

Shao PL, Lu CY, Hsieh YC; Taiwan Infanrix-049 Study Group; Bock HL, Huang LM. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type B. *J Formos Med Assoc.* 2011 May;110(5):336-41. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60050-8.

Carollo M, Pandolfi E, Tozzi AE, Buisman AM, Mascart F, Ausiello CM. Humoral and B-cell memory responses in children five years after pertussis acellular vaccine priming. *Vaccine.* 2014 Apr 11;32(18):2093-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.005.

Zanetti AR, Romanò L, Giambi C, Pavan A, Carnelli V, Baitelli G, Malchiodi G, Valerio E, Barale A, Marchisio MA, Montù D, Tozzi AE, D'Ancona F; study group. Hepatitis B immune memory in children primed with hexavalent vaccines and given monovalent booster vaccines: an open-label, randomised, controlled, multicentre study. *Lancet Infect Dis.* 2010 Nov;10(11):755-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70195-X.

Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, Gildberg PK, Sengespeik HC, Meurice F, Sänger R. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine.* 2005 May 9;23(25):3272-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.087.

Lackmann GM. Comparative investigation of the safety of hexavalent vaccines for primary scheduled infant immunizations in Germany over a time period of 2 years. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2004 Sep;10(9):PI96-8.

Giambi C, Bella A, Barale A, Montù D, Marchisio M, Oddone M, Zito S, Rapicetta M, Chionne P, Madonna E, Ciofi degli Atti ML. A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. *BMC Infect Dis.* 2008 Jul 28;8:100. doi: 10.1186/1471-2334-8-100.

Zanetti A, Parlato A, Romanò L, Desole MG, Ferrera G, Giurdanella F, Zuliani M, Richard P, Thomas S, Fiquet A. Challenge with a hepatitis B vaccine in two cohorts of 4-7-year-old children primed with hexavalent vaccines: an open-label, randomised trial in Italy. *Vaccine.* 2012 Aug 24;30(39):5770-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.078.

Nolan T, Altmann A, Skeljo M, Streeton C, Schuerman L. Antibody persistence, PRP-specific immune memory, and booster responses in infants immunised with a combination DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Vaccine.* 2004 Nov 15;23(1):14-20. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.06.017.

Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U, Tichmann-Schumann I, Maurer H, Maurer L, Fischbach T, Zinke H, Pankow-Culot H, Papaevangelou V, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine.* 2011 Jun 6;29(25):4264-73. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.03.009.

Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine.* 2006 May 29;24(22):4727-36. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.03.032.

Leonardi M, Latiolais T, Sarpong K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of Infanrix™ when co-administered with meningococcal MenACWY-TT conjugate vaccine in toddlers primed with MenHibrix™ and Pediarix™. *Vaccine.* 2015 Feb;33(7):924-932. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.064.

Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, Sänger R, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Jan;24(1):70-7. doi: 10.1097/01.inf.0000148923.46453.48.

Tejedor JC, Omeñaca F, García-Sicilia J, Verdaguer J, Van Esso D, Esporrín C, Molina V, Muro M, Marés J, Enrubia M, Moraga F, García-Corbeira P, Dobbelaere K, Schuerman L; Spanish DTPa-HBV-IPV/Hib-076 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Dec;23(12):1109-15.

Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF, Mikviman E, Heaton PM, Panzer F, Rose T, Koller DY, Van Damme P, Schödel F. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine: immunogenicity and reactogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):177-81. doi: 10.1097/INF.0b013e31818c0161.

Vesikari T, Borrow R, Da Costa X, Richard P, Eymin C, Boisnard F, Lockhart S. Concomitant administration of a fully liquid, ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in infants. *Vaccine*. 2017 Jan 11;35(3):452-458. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.053.

#### Estudos observacionais que não avaliam a população de interesse

Virta M, Soininen A, Patel DM, Petit C, Tabar C, Lyabis O. Persistence of Hepatitis B Immune Memory Until 6 Years of Age Following Hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP~T Vaccination in a 3-, 5- and 11- to 12-month Schedule and Response to a Subsequent Hepatitis B Challenge Vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(1):e28-e30.

Puente Gómez I, Verheust C, Hanssens L, Dolhain J. Safety profile of Infanrix hexa - 17 years of GSK's passive post-marketing surveillance. *Expert Rev Vaccines* 2020;19(8):771-9

Kosalaraksa P, Chokephaibulkit K, Benjaponpitak S, et al. Persistence of hepatitis B immune memory until 9-10 years of age following hepatitis B vaccination at birth and DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccination at 2, 4 and 6 months. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(5):1257-65

Avdicova M, Crasta PD, Hardt K, Kovac M. Lasting immune memory against hepatitis B following challenge 10-11 years after primary vaccination with either three doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib or monovalent hepatitis B vaccine at 3, 5 and 11-12 months of age. *Vaccine* 2015;33(23):2727-33

Scheifele DW, Ferguson M, Predy G, et al. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in Canadian Aboriginal and non-Aboriginal infants. *Vaccine* 2015;33(16):1897-900

Silfverdal SA, Assudani D, Kuriyakose S, Van Der Meeren O. Immunological persistence in 5 y olds previously vaccinated with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib at 3, 5, and 11 months of age. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(10):2795-8

Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van Der Meeren O, Jacquet JM, Schuster V. Lasting immune memory against hepatitis B in children after primary immunization with 4 doses of DTPa-HBV-IPV/Hib in the first and 2nd year of life. *BMC Infect Dis* 2010;10:9

Zinke M, Disselhoff J, Gartner B, Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. *Hum Vaccin* 2010;6(2):189-93

Zinke M, Kappes R, Kindler K, et al. Immune memory to hepatitis B virus in 4-9-year old children vaccinated in infancy with four doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Hum Vaccin* 2009;5(9):592-8

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

## APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

**Quadro 3.1.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (desfecho: imunogenicidade)

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>DESFECHO: IMUNOGENICIDADE</b>						
Wanlapakorn (2024)/ Posuan (2020)	<b>Alto risco</b> A sequência foi randomizada o grupo intervenção e um dos grupos comparadores, mas o estudo contemplava dois grupos comparadores. Ainda não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a sequência da alocação.	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é <i>open-label</i> . Também não especificaram se fizeram alguma análise (ITT, mITT, PP ou <i>As treated</i> ) para estimar o efeito da atribuição da intervenção	<b>Alto risco</b> Há evidências de perda de seguimentos dos participantes, mas os motivos não foram esclarecidos e as análises apropriadas não foram mencionadas	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu entre os grupos	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho O NCT02408926 informado, é justamente desse primeiro estudo, e não do estudo que avaliou anti-Hbs	<b>Alto risco</b>
Klein (2019)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, numa proporção de (1:1:1), mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> As análises foram feitas de acordo com o protocolo ( <i>according to protocol</i> – ATP) e foram julgadas como adequada	<b>Algumas preocupações</b> Os dados dos desfechos não estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados, mas é improvável que as perdas dependam de seu valor verdadeiro	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu entre os grupos e a avaliação do desfecho sofre pouca influência do conhecimento da intervenção recebida	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Algumas preocupações</b>
Ceyhan (2017)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> O estudo é <i>open-label</i> . As análises foram feitas por protocolo (PP), excluindo participantes que não receberam a intervenção designada. Apesar disso, os	<b>Algumas preocupações</b> Os dados dos desfechos não estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados, mas é improvável que as	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu entre os grupos e a avaliação do desfecho sofre pouca influência do	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Algumas preocupações</b>

		dados faltantes estavam balanceados entre os grupos.	perdas dependam de seu valor verdadeiro	conhecimento da intervenção recebida		
Kim (2017)	<b>Algumas preocupações</b> A randomização foi feita de acordo com uma lista pré-pareada sob a responsabilidade do financiador do estudo. Não há mais detalhes sobre o processo de randomização ou sobre a alocação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Não há indícios de desvios das intervenções pretendidas. As análises feitas por protocolo (PP) para dados de imunogenicidade foram julgadas como adequadas.	<b>Baixo Risco</b> Os dados faltantes do desfecho ocorreram por razões documentadas que não estavam relacionados com o desfecho	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu entre os grupos e a avaliação do desfecho sofre pouca influência do conhecimento da intervenção recebida	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado e com o plano de análises estatísticas	<b>Algumas preocupações</b>
Macías (2012) <sup>a</sup>	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Não há indícios de desvios das intervenções pretendidas. Alguns participantes não aderiram à intervenção, mas isso está consistente com o cenário de vida real	<b>Alto risco</b> Os pesquisadores separam um subgrupo de participantes para fazer as análises e, ainda fazem apenas para 25% dos participantes. Não há análises de sensibilidade para mostrar pouca alteração dos resultados considerando a inclusão de todos os pacientes randomizados	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu entre os grupos e a avaliação do desfecho sofre pouca influência do conhecimento da intervenção recebida	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado e com o plano de análises estatísticas	<b>Alto risco</b>
Madhi (2011)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Os julgadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes e as análises foram feitas por protocolo (PP). Apesar disso, a avaliação PP para dados de imunogenicidade foi julgada como adequada.	<b>Algumas preocupações</b> Há menos que 95% dos dados disponíveis para esse desfecho. Além disso, não fizeram análise de sensibilidade e não especificaram nenhum método para corrigir o possível viés	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu entre os grupos e a avaliação do desfecho sofre pouca influência do conhecimento da intervenção recebida	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Algumas preocupações</b>
Tregnaghi (2011)	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi realizada por	<b>Baixo Risco</b> As análises foram feitas por protocolo (PP), porém, o desfecho não é raro e as	<b>Baixo Risco</b> Apesar de serem apresentados dados para cerca de 83% dos	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas,	<b>Algumas preocupações</b>

	computador, por permutação em blocos e foi julgado como adequado	exclusões não ocorreram por fatores prognósticos. Apesar disso, a avaliação PP para dados de imunogenicidade foi julgada como adequada.	participantes, os dados faltantes do desfecho ocorreram por razões documentadas que não estavam relacionados com o desfecho	entre os grupos e a avaliação do desfecho sofre pouca influência do conhecimento da intervenção recebida	impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	
Arístegui (2003)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> O estudo é <i>open-label</i> , mas não há indícios de desvio das intervenções durante o estudo. As análises foram feitas em " <i>according to protocol (ATP)</i> ", a qual foi julgada como adequada	<b>Baixo risco</b> Embora as análises tenham sido feitas por ATP, as perdas foram documentadas como não relacionadas ao desfecho	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu entre os grupos e a avaliação do desfecho sofre pouca influência do conhecimento da intervenção recebida	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
Avdicová (2002)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> O estudo é <i>open-label</i> , mas não há indícios de desvio das intervenções durante o estudo	<b>Baixo risco</b> Embora as análises tenham sido feitas por ATP, as perdas foram documentadas como não relacionadas ao desfecho	<b>Baixo risco</b> O método de mensuração foi considerado apropriado e não diferiu entre os grupos e a avaliação do desfecho sofre pouca influência do conhecimento da intervenção recebida	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>

**Quadro 3.2.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (desfecho de segurança)

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS TOTAIS</b>						
Klein (2019)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, numa alocação de (1:1:1), mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> As análises foram feitas de acordo com o protocolo ( <i>according to protocol – ATP</i> ) e foram julgadas como adequadas	<b>Baixo risco</b> Embora as análises tenham sido feitas por protocolo (PP), os dados estavam disponíveis para quase todos os participantes randomizados	<b>Alto risco</b> O estudo é <i>open-label</i> e a avaliação do desfecho foi feita de forma subjetiva, pelos pais/responsáveis que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes. Método de mensuração do desfecho provavelmente não é validado	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Alto Risco</b>
Madhi (2011)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> O estudo é <i>open-label</i> , porém as perdas foram平衡adas entre os grupos	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes randomizados	<b>Alto risco</b> O estudo é <i>open-label</i> e a avaliação do desfecho foi feita de forma subjetiva, pelos investigadores e/ou representantes legais que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes. Método de mensuração do desfecho provavelmente não é validado	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Alto Risco</b>
Tregnaghi (2011)	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi realizada por computador, por permutação em blocos foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não dá detalhes sobre o mascaramento dos participantes, dos responsáveis pelos participantes e/ou dos pesquisadores e envolvidos na coleta de dados	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes e as análises foram feitas por “ <i>intention-to-treat</i> (ITT)”	<b>Alto risco</b> Avaliação do desfecho foi feita de forma subjetiva, pelos investigadores e pais/responsáveis que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes. Método de mensuração do desfecho provavelmente não é validado.	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto Risco</b>

Zepp (2004)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não dá detalhes sobre o mascaramento dos participantes, dos responsáveis pelos participantes e/ou dos pesquisadores e envolvidos na coleta de dados	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Alto risco</b> O julgamento dos desfechos foi feito pelos pesquisadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto Risco</b>
	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é <i>open-label</i> , mas não há indícios de desvio das intervenções durante o estudo. Ainda assim, não fica claro se análises são feitas por PP, ITT ou mITT	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Alto risco</b> O julgamento dos desfechos foi feito pelos pesquisadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	
<b>Estudo (ano)</b>	<b>Domínio</b>					
	<b>Processo de Randomização</b>	<b>Desvio das intervenções pretendidas</b>	<b>Dados faltantes de desfecho</b>	<b>Mensuração de desfecho</b>	<b>Relato seletivo de desfecho</b>	<b>Avaliação Geral</b>
<b>DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS GRAVES</b>						
Klein (2019)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, numa proporção de (1:1:1), mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> As análises foram feitas incluindo todos os pacientes randomizados	<b>Baixo risco</b> Embora as análises tenham sido feitas por protocolo (PP), os dados estavam disponíveis para quase todos os participantes randomizados	<b>Alto risco</b> O estudo é <i>open-label</i> e a avaliação do desfecho foi feita de forma subjetiva, pelos pais/responsáveis que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes. Método de mensuração do desfecho provavelmente não é validado	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Alto Risco</b>
Ceyhan (2017)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Embora o estudo seja <i>open-label</i> , não houve indícios de desvio das intervenções e as análises foram feitas considerado o total de pacientes randomizados para cada intervenção	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Alto risco</b> Foi utilizado um instrumento de medicação pouco validado e os avaliadores do desfecho estavam cientes das intervenções designadas	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Alto Risco</b>

Kim (2017)	<b>Algumas preocupações</b> A randomização foi feita de acordo com uma lista pré-prepareada sob a responsabilidade do financiador do estudo. Não há mais detalhes sobre o processo de randomização ou sobre a alocação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Não houve desvio de protocolo, entretanto, as análises foram feitas por protocolo (PP), excluindo os pacientes que não receberam a intervenção designada	<b>Baixo risco</b> O número de eventos observados foi maior do que o número de participantes com dados de resultados faltantes, levando a um julgamento de um viés necessariamente pequeno	<b>Alto risco</b> Foi utilizado um instrumento de medicação pouco validado e os avaliadores do desfecho estavam cientes das intervenções designadas	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	Alto Risco
Macías (2012)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Não há indícios de desvios das intervenções pretendidas. Alguns participantes não aderiram à intervenção, mas isso está consistente com o cenário de vida real	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado um instrumento de medicação pouco validado, mas o estudo é <i>observer-blind</i> e os avaliadores do desfecho não estavam cientes das intervenções recebidas pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado e com o plano de análises estatísticas	Algumas preocupações
Madhi (2011)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Embora as análises tenham sido feitas por “ <i>intention-to-treat</i> (ITT)”, os julgadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes e as análises foram feitas por “ <i>intention-to-treat</i> (ITT)”	<b>Alto risco</b> O estudo é <i>open-label</i> e os métodos de coleta e mensuração dos desfechos não foram informados.	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	Algumas preocupações
Tregnaghi (2011)	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi realizada por computador, por permutação em blocos e foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> As análises foram feitas por protocolo (PP), porém, o desfecho não é raro e as exclusões não ocorreram por fatores prognósticos.	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes e as análises foram feitas por “ <i>intention-to-treat</i> (ITT)”	<b>Alto risco</b> Avaliação do desfecho foi feita de forma subjetiva, pelos investigadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes. Método de mensuração do desfecho provavelmente não é validado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	Alto Risco

Lim (2007)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, numa proporção de (1:2), mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Ainda que as exclusões não tenham sido feitas por razões relacionadas ao prognóstico dos participantes, foi uma análise “according-to-protocol (ATP)” que é semelhante a um PP, excluindo das análises os participantes que não receberam a intervenção designada	<b>Baixo risco</b> A coorte para analisar os desfechos de segurança considerou praticamente todos os pacientes randomizados (n = 149/150)	<b>Alto risco</b> O julgamento dos desfechos foi feito pelos pesquisadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified	<b>Alto Risco</b>
	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não dá detalhes sobre o mascaramento dos participantes, dos responsáveis pelos participantes e/ou dos pesquisadores e envolvidos na coleta de dados	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Alto risco</b> O julgamento dos desfechos foi feito pelos pesquisadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto Risco</b>
Estudo (ano)	<b>Domínio</b>					
	<b>Processo de Randomização</b>	<b>Desvio das intervenções pretendidas</b>	<b>Dados faltantes de desfecho</b>	<b>Mensuração de desfecho</b>	<b>Relato seletivo de desfecho</b>	<b>Avaliação Geral</b>
<b>DESFECHO: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS</b>						
Macías (2012)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Não há indícios de desvios das intervenções pretendidas. Alguns participantes não aderiram à intervenção, mas isso está consistente com o cenário de vida real	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado um instrumento de medicação pouco validado, mas o estudo é <i>observer-blind</i> e os avaliadores do desfecho não estavam cientes das intervenções recebidas pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified e com o plano de análises estatísticas	<b>Algumas preocupações</b>

Madhi (2011)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Embora as análises tenham sido feitas por “ <i>intention-to-treat (ITT)</i> ”, os julgadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Algumas preocupações</b> As descontinuações são em decorrência do estado de saúde dos participantes, então é possível que as perdas foram influenciadas pelo seu valor verdadeiro	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é <i>open-label</i> e os métodos de coleta e mensuração dos desfechos não foram informados	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Algumas preocupações</b>
Avdicová (2002)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não dá detalhes sobre o mascaramento dos participantes, dos responsáveis pelos participantes e/ou dos pesquisadores e envolvidos na coleta de dados	<b>Baixo risco</b>  Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Alto risco</b>  O julgamento dos desfechos foi feito pelos pesquisadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto Risco</b>
Estudo (ano)	<b>Domínio</b>					
	<b>Processo de Randomização</b>	<b>Desvio das intervenções pretendidas</b>	<b>Dados faltantes de desfecho</b>	<b>Mensuração de desfecho</b>	<b>Relato seletivo de desfecho</b>	<b>Avaliação Geral</b>
<b>DESFECHO: HOSPITALIZAÇÃO</b>						
Zepp (2004)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não dá detalhes sobre o mascaramento dos participantes, dos responsáveis pelos participantes e/ou dos pesquisadores e envolvidos na coleta de dados	<b>Baixo risco</b>  Os dados aparentemente estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b>  A avaliação desse desfecho não pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida, devido ao caráter do próprio desfecho	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
Avdicová <sup>a</sup> (2002)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não dá detalhes sobre o mascaramento dos participantes, dos responsáveis pelos participantes e/ou dos pesquisadores e envolvidos na coleta de dados	<b>Baixo risco</b>  Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Alto risco</b>  O julgamento dos desfechos foi feito pelos pesquisadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto Risco</b>

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>DESFECHO: REAÇÕES LOCAIS GRAU 3</b>						
Ceyhan (2017)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Embora o estudo seja <i>open-label</i> , não houveram indícios de desvio das intervenções e as análises foram feitas considerando o total de pacientes randomizados para cada intervenção	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Alto risco</b> Foi utilizado um instrumento de medicação pouco validado e os avaliadores do desfecho estavam cientes das intervenções designadas	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Alto Risco</b>
Macías (2012)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Não há indícios de desvios das intervenções pretendidas. Alguns participantes não aderiram à intervenção, mas isso está consistente com o cenário de vida real	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado um instrumento de medicação pouco validado, mas o estudo é <i>observer-blind</i> e os avaliadores/registradores do desfecho não estavam cientes das intervenções recebidas pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Algumas preocupações</b>
Madhi (2011)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é <i>open-label</i> e os julgadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes e as análises foram feitas por " <i>intention-to-treat</i> (ITT)"	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é <i>open-label</i> e os métodos de coleta e mensuração dos desfechos não foram informados	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-especificado	<b>Algumas preocupações</b>
Tregnaghi (2011)	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi realizada por computador, por permutação em blocos e foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> As análises foram feitas por protocolo (PP) e foram julgadas como adequadas	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes e as análises foram feitas por " <i>intention-to-treat</i> (ITT)"	<b>Alto risco</b> Avaliação do desfecho foi feita de forma subjetiva, pelos investigadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes. Método de mensuração do desfecho provavelmente não é validado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>

Lim (2007)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, numa proporção de (1:2), mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Ainda que as exclusões não tenham sido feitas por razões relacionadas ao prognóstico dos participantes, foi uma análise “according-to-protocol (ATP)” que é semelhante a um PP, excluindo das análises os participantes que não receberam a intervenção designada	<b>Baixo risco</b> A coorte para analisar os desfechos de segurança considerou praticamente todos os pacientes randomizados	<b>Alto risco</b> O julgamento dos desfechos foi feito pelos pesquisadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified	<b>Alto risco</b>
	<b>Domínio</b>					
<b>Estudo (ano)</b>	<b>Processo de Randomização</b>	<b>Desvio das intervenções pretendidas</b>	<b>Dados faltantes de desfecho</b>	<b>Mensuração de desfecho</b>	<b>Relato seletivo de desfecho</b>	<b>Avaliação Geral</b>
<b>DESFECHO: REAÇÕES SISTÊMICAS GRAU 3</b>						
Klein (2019)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, numa proporção de (1:1:1), mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Os dados do desfecho não estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes, impossibilitando identificar quantos pacientes foram avaliados	<b>Baixo risco</b> Embora as análises tenham sido feitas por protocolo (PP), os dados estavam disponíveis para quase todos os participantes randomizados	<b>Alto risco</b> O estudo é <i>open-label</i> e a avaliação do desfecho foi feita de forma subjetiva, pelos pais/responsáveis que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes. Método de mensuração do desfecho provavelmente não é validado	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified	<b>Alto Risco</b>
Ceyhan (2017)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Embora o estudo seja <i>open-label</i> , não houve indícios de desvio das intervenções e as análises foram feitas considerando o total de pacientes randomizados para cada intervenção	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Alto risco</b> Foi utilizado um instrumento de mensuração pouco validado e os avaliadores do desfecho estavam cientes das intervenções designadas	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified	<b>Alto Risco</b>

Kim (2017)	<b>Algumas preocupações</b> A randomização foi feita de acordo com uma lista pré-pareada sob a responsabilidade do financiador do estudo. Não há mais detalhes sobre o processo de randomização ou sobre a alocação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Não houve desvio de protocolo, entretanto, as análises foram feitas por protocolo (PP), excluindo os pacientes que não receberam a intervenção designada	<b>Baixo risco</b> O número de eventos observados foi maior do que o número de participantes com dados de resultados faltantes, levando a um julgamento de um viés necessariamente pequeno	<b>Alto risco</b> Foi utilizado um instrumento de mensuração pouco validado e os avaliadores do desfecho estavam cientes das intervenções designadas	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified	Alto Risco
Macías (2012)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> Não há indícios de desvios das intervenções pretendidas. Alguns participantes não aderiram à intervenção, mas isso está consistente com o cenário de vida real	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes. Esse valor foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado um instrumento de medicação pouco validado, mas o estudo é <i>observer-blind</i> e os avaliadores do desfecho não estavam cientes das intervenções recebidas pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified	Algumas preocupações
Madhi (2011)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Algumas preocupações</b> Embora as análises tenham sido feitas por " <i>intention-to-treat</i> (ITT)", os julgadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes e as análises foram feitas por " <i>intention-to-treat</i> (ITT)"	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é <i>open-label</i> e os métodos de coleta e mensuração dos desfechos não foram informados	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified	Algumas preocupações
Tregnaghi (2011)	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi realizada por computador, por permutação em blocos e foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> As análises foram feitas por protocolo (PP), porém, o desfecho não é raro e as exclusões não ocorreram por fatores prognósticos.	<b>Baixo risco</b> Os dados estão disponíveis para mais de 95% dos participantes e as análises foram feitas por " <i>intention-to-treat</i> (ITT)"	<b>Alto risco</b> Avaliação do desfecho foi feita de forma subjetiva, pelos investigadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes. Método de mensuração do desfecho provavelmente não é validado.	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	Alto risco
Lim (2007)	<b>Algumas preocupações</b> A sequência foi randomizada, numa proporção de (1:2), mas não há detalhes de como foi feito o processo e como foi gerada a locação dos participantes	<b>Baixo risco</b> As análises foram feitas " <i>according-to-protocol</i> (ATP)" e foi julgada como adequada	<b>Baixo risco</b> A coorte para analisar os desfechos de segurança considerou praticamente todos os pacientes randomizados	<b>Alto risco</b> O julgamento dos desfechos foi feito pelos pesquisadores que estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes	<b>Baixo risco</b> Os resultados reportados estão de acordo com o protocolo pré-specified	Alto risco

## APÊNDICE 4 – RESULTADOS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS

### Efeitos desejáveis da tecnologia

**Quadro 4.1.** Taxas de soroproteção e GMTs para anticorpos anti-difteria, anti-tétano, anti-HBsAg, anti-poliomelite dos tipos 1, 2 e 3, e anti-PRP, após vacinação primária – Omenáca et al., 2005

Anticorpos	Bebês pré-termo			Bebês a termo			Prematuros versus a Termo	
	N/n	% SP (95% CI)	GMT (95% CI)	N/n	% SP (95% CI)	GMT (95% CI)	% SP (Grupo a Termo vs Grupo Prematuro; IC 90%)	Razão dos GMTs (Grupo a Termo / Grupo Prematuro; IC 90%)
<b>Anti-difteria (≥0,1 UI/ml)</b>	93/93	100,0 (96,1-100,0)	3,661 (3,064-4,376)	89/89	100 (95,9-100,0)	5,441 (4,547-6,511)	0,0 (-6,0-5,5)	1,49 (1,20-1,83)
<b>Anti-tétano (≥0,1 UI/ml)</b>	93/93	100,0 (96,1-100,0)	2,461 (2,112-2,868)	89/89	100 (95,9-100,0)	2,303 (1,963-2,702)	0,0 (-6,0-5,5)	0,94 (0,78-1,12)
<b>Anti-HBS (≥10 mUI/ml)</b>	91/85	93,4 (86,2-92,7)	634,1 (433,8-927,9)	84/80	95,2 (88,3-98,7)	867,1 (576,6-1303,9)	1,8 (-6,8-11,4)	1,37 (0,86-2,17)
<b>Anti-polio tipo1 (≥8 dil)</b>	69/69	100,0 (94,8-100,0)	424,1 (308,7-582,7)	70/70	100 (94,9-100,0)	773,7 (577,3-1037,0)	0,0 (-8,4-6,4)	1,82 (1,28-2,61)
<b>Anti-polio tipo 2 (≥8 dil)</b>	66/66	100,0 (94,6-100)	450,1 (319,8-633,6)	68/68	100 (94,7-100,0)	614,4 (449,8-839,2)	0,0 (-8,6-6,8)	1,36 (0,93-2,00)
<b>Anti-polio tipo 3 (≥8 dil)</b>	65/65	100,0 (94,5-100,0)	468,2 (312,0-702,8)	62/62	100 (94,2-100,0)	1208,1 (930,9-1567,9)	0,0 (-8,4-7,8)	2,58 (1,75-3,80)
<b>Anti-PRP (≥0,15 ug/ml)</b>	93/86	92,5 (85,1-96,9)	2,241 (1,655-3,035)	89/87	97,8 (92,1-99,7)	4,24 (3,201-5,634)	5,3 (-2,3-14,6)	1,89 (1,34-2,67)
<b>Anti-PRP (≥1,0 ug/ml)</b>	93/71	76,3 (66,4-84,5)	-	89/77	86,5 (77,6-92,8)	-	10,2 (-0,8-22,2)	

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** SP - Soroproteção; GMT – Geometric mean titer (título médio geométrico); IC95% - Intervalo de confiança de 95%. N/n - Número total de pacientes/número de pacientes com títulos de soroproteção após a vacinação. Notas: O limite clínico de não inferioridade foi estabelecido em uma diferença de 10% (lactentes prematuros vs. lactentes a termo) para as taxas de soroproteção (anti-PRP  $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ). O intervalo de confiança de 90% para as diferenças nas taxas

de soroproteção foi calculado utilizando um modelo de análise de variância unidirecional sobre os títulos de anticorpos transformados logaritmicamente. O grupo prematuro foi considerado não inferior quando o limite superior do intervalo de confiança de 90% estava abaixo do limite que define a inferioridade clínica.

**Quadro 4.2.** Taxas de soroproteção, soroconversão e resposta vacinal antes e após a vacinação primária, em 8, 12 e 16 semanas de idade, e antes e após a dose de reforço, aos 13 meses de idade (bebês pré-termo) e 15 meses de idade (bebês a termo) – Maertens *et al.*, 2023

Anticorpos	Nº de amostras/	Bebês a termo				Bebês pré-termo			
		Valor de referência	Pré-primária	Pós-primária	Pré-reforço	Pós-reforço	Pré-primária	Pós-primária	Pré-reforço
Anti-Difteria	n	115	105	104	111	88	73	75	78
	≥0,01 UI/ml	98,26	100	99,04	100	89,77	100	97,37	100
	IC95%	(93,86;99,79)	(96,55;100,00)	(94,76;99,98)	(96,73;100,00)	(81,47;95,22)	(95,07;100,00)	(90,82;99,68)	(95,38;100,00)
	≥0,10 UI/ml	78,26	84,76	67,31	100	64,77	89,04	78,95	100
	IC95%	(69,60;85,41)	(76,44;91,03)	(57,41;76,19)	(76,73;100,00)	(53,86;74,68)	(79,54;95,15)	(68,08;87,46)	(95,38;100,00)
	≥1,0 UI/ml	8,7	6,67	8,65	74,77	4,55	12,33	14,47	73,08
	IC95%	(4,25;15,41)	(2,72;13,25)	(4,03;15,79)	(65,65;82,54)	(1,25;11,23)	(5,80;22,12)	(7,45;24,42)	(61,84;82,50)
Anti-Tétano	n	115	105	104	111	88	73	76	78
	≥0,01 UI/ml	100	100	100	100	98,86	100	100	100
	IC95%	(96,84;100,0)	(96,55;100,00)	(96,52;100,00)	(96,73;100,00)	(93,83;99,97)	(95,07;100,00)	(95,26;100,00)	(95,38;100,00)
	≥0,10 UI/ml	100	100	100	100	96,59	100	95,68	100
	IC95%	(96,84;100,0)	(96,55;100,00)	(96,52;100,00)	(96,73;100,00)	(90,36;99,26)	(95,07;100,00)	(92,89;99,97)	(95,38;100,00)
	≥1,0 UI/ml	53,91	54,29	75,96	99,1	46,59	52,05	73,68	100
	IC95%	(44,37;63,25)	(44,28;64,04)	(66,59;83,80)	(95,08;99,98)	(35,88;57,54)	(40,04;63,90)	(62,32;83,13)	(95,38;100,00)
Anti-Polio tipo 1	n	19	18	10	15	3	20	35	29
	≥8 1/dil	63,16	100	80	100	38,71	100	88,57	100
	IC95%	(35,8;83,71)	(81,47;100,00)	(44,39;97,48)	(78,20;100,00)	(21,85;57,81)	(83,16;100,00)	(23,26;96,80)	(88,06;100,00)
Anti-Polio tipo 2	n	18	19	20	25	31	21	34	03:00
	≥8 1/dil	83,33	94,74	85	100	64,52	100	91,18	100
	IC95%	(58,58;96,42)	(73,97;100,00)	(62,11;96,79)	(86,28;100,00)	(45,37;80,77)	(83,89;100,00)	(76,32;98,14)	(89,11;100,00)
Anti-Polio tipo 3	n	34	31	33	41	33	26	39	39
	≥8 1/dil	47,06	100	93,94	100	36,36	100	87,18	100
	IC95%	(29,78;64,87)	(88,78;100,00)	(79,77;99,26)	(91,40;100,00)	(20,40;54,88)	(86,77;100,00)	(72,57;95,70)	(90,97;100,00)
Anti-PT	n	116	106	104	112	97	79	86	87
	≥8 EU/ml	72,41	100	33,65	99,11	55,67	98,73	38,37	98,85
	IC95%	(63,34;80,30)	(96,58;100,00)	(24,68;43,58)	(95,13;99,98)	(45,23;65,76)	(93,15;99,97)	(28,08;49,49)	(93,76;99,97)

	n	NA	102	NA	106	NA	75	NA	81
	RV	NA	77,45	NA	90,57	NA	78,67	NA	86,42
	IC95%	-	(68,11;85,14)	-	(83,33;95,38)	-	(67,68;87,29)	-	(77,00;93,02)
Anti-FHA	n	116	106	105	112	97	79	86	87
	≥8 EU/ml	95,69	100	93,33	100	81,44	100	88,37	98,85
	IC95%	(90,23;98,59)	(96,58;100,00)	(86,75;97,28)	(96,76;100,00)	(72,27;88,62)	(95,44;100,00)	(79,65;94,28)	(93,76;99,97)
	n	NA	102	NA	106	NA	75	NA	84
	RV	NA	71,57	NA	68,87	NA	70,67	NA	73,81
Anti-HBS	IC95%	-	(61,78;80,06)	-	(59,14;77,51)	-	(59,02;80,62)	-	(63,07;82,80)
	n	8	59	57	54	56	49	40	37
	≥10 mUI/ml	44,44	98,31	78,16	92,59	43,94	89,8	70	94,59
	IC95%	(33,40;55,91)	(90,91;99,96)	(68,02;86,31)	(82,11;97,94)	(31,74;56,70)	(77,77;96,60)	(53,47;83,44)	(81,81;99,34)
	≥100 mUI/l	22,22	62,71	26,44	75,93	16,67	53,06	22,5	75,68
Anti-PRP	IC95%	(13,73;32,83)	(49,15;74,96)	(17,55;36,98)	(62,36;86,51)	(8,62;27,87)	(38,27;67,47)	(10,84;38,45)	(58,80;88,23)
	n	78	66	80	77	54	34	57	53
	≥0,15 µ/ml	42,31	90,91	66,25	98,7	27,78	79,41	57,89	98,11
	IC95%	(31,19;54,02)	(81,26;96,59)	(54,81;76,45)	(92,98;99,97)	(16,46;41,64)	(62,10;91,30)	(44,08;70,86)	(89,93;99,95)
	≥1 µ/ml	6,41	54,55	23,75	96,1	1,85	32,85	15,79	90,57
Anti-PRP	IC95%	(2,11;14,33)	(41,81;66,86)	(14,95;34,58)	(89,03;99,19)	(0,05;9,89)	(17,39;50,53)	(7,48;27,87)	(79,34;96,87)

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** RV - Resposta vacinal; IC95% - Intervalo de confiança de 95%; UI/ml – Unidades universais por mililitro; EU/ml – Unidades de ELISA por mililitro; µ/ml – Microgramas por mililitro; mUI/ml - mili unidades internacionais por mililitro.

**Quadro 4.3.** Razão GMC/GMT dos anticorpos um mês após a vacinação primária e de reforço – Vazquez *et al.*, 2008

Anticorpos	Bebês com peso muito baixo (%,(95%CI))						Bebês com peso baixo (%,(95%CI))					
	Primária		Reforço				Primária		Reforço			
	N	Pós	N	Pré	N	Post	N	Pós	N	Pré	N	Pós
Anti-HBs (mIU/mL)	79	444,1 (303,6–649,4)	59	23,5 (15,7–35,3)	62	1026,5 (536,6–1963,8)	79	576,4 (382,3–869,0)	56	32,7 (21,6–49,4)	57	1785,6 (1027,0–3104,5)
Anti-PRP (µg/mL)	78	2,104 (1,564–2,830)	61	0,331 (0,211–0,521)	62	60,515 (43,235–84,702)	78	2,503 (1,903–3,292)	57	0,405 (0,286–0,573)	57	51,120 (33,327–78,412)
Anti-Difteria (IU/mL)	79	1,072 (0,868–1,325)	62	0,083 (0,064–0,109)	62	2,522 (1,804–3,526)	82	1,048 (0,877–1,252)	57	0,070 (0,058–0,084)	57	3,762 (2,807–5,042)
Anti-Tétano (IU/ml)	79	2,722 (2,300–3,220)	62	0,153 (0,112–0,209)	62	8,481 (6,851–10,498)	82	2,688 (2,312–3,125)	56	0,142 (0,116–0,174)	57	9,837 (8,040–12,037)
	79	25,5	62	3,3	62	44,4	82	36,6	55	3,6	56	56,1

Anti-PT (EL/mL)		(20,8–31,2)		(2,8–3,9)		(34,6–56,9)		(30,5–43,9)		(2,9–4,3)		(45,6–69,0)
Anti-FHA (EL/ml)	79	84,9 (73,7–97,9)	62	23,1 (16,4–32,5)	62	504,2 (393,8–645,4)	82	95,5 (82,2–111,0)	56	25,8 (17,6–37,9)	57	616,3 (479,3–792,5)
Anti-PRN (EL/mL)	79	110,1 (89,1–136,1)	62	8,2 (5,9–11,3)	62	312,5 (229,7–425,1)	82	115,7 (94,3–142,1)	57	11,5 (7,7–17,2)	57	418,3 (315,0–555,6)
Anti-Polio tipo 1	76	695,0 (551,3–876,2)	43	67,8 (46,0–100,0)	47	1240,3 (928,1–1657,6)	80	903,1 (712,4–1144,7)	49	86,3 (61,9–120,5)	49	1868,0 (1454,3–2399,4)
Anti-Polio tipo 2	76	563,5 (424,8–747,5)	42	50,8 (36,3–71,2)	47	1395,5 (1032,7–1885,8)	80	658,3 (513,0–844,7)	50	69,6 (44,8–108,0)	51	1560,5 (1186,7–2052,1)
Anti-Polio tipo 3	76	757,9 (555,2–1034,6)	43	45,2 (29,4–69,5)	49	1894,4 (1388,8–2584,1)	80	1322,1 (986,2–1772,6)	49	88,7 (57,8–136,1)	50	2385,3 (1775,5–3204,6)

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** IC95% - Intervalo de confiança de 95%; UI/mL – Unidades universais por mililitro; EU/mL – Unidades de ELISA por mililitro; µ/mL – Microgramas por mililitro; mUI/mL - mili unidades internacionais por mililitro. Notas: Muito baixo peso - <1,5 kg; Baixo peso - ≥1,5 kg e <2,0 kg.

## Efeitos indesejáveis da tecnologia

**Quadro 4.4.** Incidência de EAs gerais e locais observados em até 4 dias após a vacinação – Vazquez et al., 2008

EVENTOS ADVERSOS GERAIS							
EA	Dose	Bebês pré-termo com baixo peso ao nascer (>1,5-2,0kg)			Bebês pré-termo com muito baixo peso ao nascer(>1,5kg)		
		N	Qualquer grau % (IC95%)	Grau 3 % (IC95%)	N	Qualquer grau % (IC95%)	Grau 3 % (IC95%)
Sonolência	Dose 1	84	25,0 (16,2–35,6)	0,0 (0,0–4,3)	85	38,8 (28,4–50,0)	0,0 (0,0–4,2)
	Dose 2	84	31,0 (21,3–42,0)	0,0 (0,0–4,3)	84	39,3 (28,8–50,5)	0,0 (0,0–4,3)
	Dose 3	81	24,7 (15,8–35,5)	0,0 (0,0–4,5)	84	21,4 (13,2–31,7)	2,4 (0,3–8,3)
	Dose 4	63	22,2 (12,7–34,5)	3,2 (0,4–11,0)	61	29,5 (18,5–42,6)	4,9 (1,0–13,7)
Irritabilidade	Dose 1	84	26,2 (17,2–36,9)	2,4 (0,3–8,3)	85	51,8 (40,7–62,7)	2,4 (0,3–8,2)
	Dose 2	84	38,1 (27,7–49,3)	2,4 (0,3–8,3)	84	46,4 (35,5–57,6)	1,2 (0,0–6,5)
	Dose 3	81	39,5 (28,8–51,0)	2,5 (0,3–8,6)	84	44,0 (33,2–55,3)	3,6 (0,7–10,1)
	Dose 4	63	34,9 (23,3–48,0)	0,0 (0,0–5,7)	61	41,0 (28,6–54,3)	3,3 (0,4–11,3)
Perda de apetite	Dose 1	84	14,3 (7,6–23,6)	0,0 (0,0–4,3)	85	25,9 (17,0–36,5)	0,0 (0,0–4,2)
	Dose 2	84	17,9 (10,4–27,7)	0,0 (0,0–4,3)	84	15,5 (8,5–25,0)	0,0 (0,0–4,3)
	Dose 3	81	18,5 (10,8–28,7)	0,0 (0,0–4,5)	84	15,5 (8,5–25,0)	2,4 (0,3–8,3)
	Dose 4	63	12,7 (5,6–23,5)	0,0 (0,0–5,7)	61	14,8 (7,0–26,2)	1,6 (0,0–8,8)

<b>Febre*</b>	Dose 1	84	8,3 (3,4–16,4)	1,2 (0,0–6,5)	85	18,8 (11,2–28,8)	0,0 (0,0–4,2)
	Dose 2	84	26,2 (17,2–36,9)	0,0 (0,0–4,3)	84	21,4 (13,2–31,7)	0,0 (0,0–4,3)
	Dose 3	81	16,0 (8,8–25,9)	0,0 (0,0–4,5)	84	14,3 (7,6–23,6)	0,0 (0,0–4,3)
	Dose 4	63	11,1 (4,6–21,6)	0,0 (0,0–5,7)	61	26,2 (15,8–39,1)	4,9 (1,0–13,7)
<b>EVENTOS ADVERSOS LOCAIS</b>							
<b>Dor</b>	Dose 1	84	29,8 (20,3–40,7)	2,4 (0,3–8,3)	85	51,8 (40,7–62,7)	11,8 (5,8–20,6)
	Dose 2	84	42,9 (32,1–54,1)	10,7 (5,0–19,4)	84	46,4 (35,5–57,6)	4,8 (1,3–11,7)
	Dose 3	81	34,6 (24,3–46,0)	2,5 (0,3–8,6)	84	36,9 (26,6–48,1)	7,1 (2,7–14,9)
	Dose 4	63	44,4 (31,9–57,5)	6,3 (1,8–15,5)	61	41,0 (28,6–54,3)	1,6 (0,0–8,8)
<b>Vermelhidão</b>	Dose 1	84	19,0 (11,3–29,1)	1,2 (0,0–6,5)	85	25,9 (17,0–36,5)	1,2 (0,0–6,4)
	Dose 2	84	33,3 (23,4–44,5)	6,0 (2,0–13,3)	84	32,1 (22,4–43,2)	2,4 (0,3–8,3)
	Dose 3	81	30,9 (21,1–42,1)	3,7 (0,8–10,4)	84	31,0 (21,3–42,0)	2,4 (0,3–8,3)
	Dose 4	63	31,7 (20,6–44,7)	3,2 (0,4–11,0)	61	26,2 (15,8–39,1)	9,8 (3,7–20,2)
<b>Inchaço</b>	Dose 1	84	26,2 (17,2–36,9)	4,8 (1,3–11,7)	85	30,6 (21,0–41,5)	2,4 (0,3–8,2)
	Dose 2	84	27,4 (18,2–38,2)	3,6 (0,7–10,1)	84	34,5 (24,5–45,7)	1,2 (0,0–6,5)
	Dose 3	81	27,2 (17,9–38,2)	4,9 (1,4–12,2)	84	35,7 (25,6–46,9)	4,8 (1,3–11,7)
	Dose 4	63	25,4 (15,3–37,9)	3,2 (0,4–11,0)	61	21,3 (11,9–33,7)	6,6 (1,8–15,9)

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** EA - Evento adverso; IC95% - Intervalo de confiança de 95%. **Notas:** \*Febre com temperatura >37,5°C e grau 3 >39,0°C

**Quadro 4.5.** Incidência de EAs gerais e locais observados em até 4 dias após a vacinação – **Omenáca et al., 2005**

<b>EVENTOS ADVERSOS GERAIS</b>					
<b>EA</b>	<b>Grau</b>	<b>Bebês pré-termo</b>		<b>Bebês a termo</b>	
		<b>N</b>	<b>% (IC95%)</b>	<b>N</b>	<b>% (IC95%)</b>
<b>Sonolência</b>	Total	17	6,0 (6,6-9,5)	53	19,2 (14,7-24,4)
	Grau 3	1	0,4 (0,0-2,0)	2	0,7 (0,1-2,6)
<b>Irritabilidade</b>	Total	78	27,8 (22,6-33,4)	48	17,4 (13,1-22,4)
	Grau 3	7	2,5 (1,0-5,1)	0	0,0 (0,0-1,3)
<b>Perda de apetite</b>	Total	49	17,4 (13,2-22,4)	40	14,5 (10,6-19,2)
	Grau 3	1	0,4 (0,0-2,0)	2	0,7 (0,1-2,6)
<b>Febre</b>	≥38,0°C	40	14,2 (10,4-18,9)	33	12,0 (8,4-16,4)
	>39,5°C	0	0,0 (0,0-1,3)	0	0,0 (0,0-1,3)

EVENTOS ADVERSOS LOCAIS					
Dor	Total	50	17,8 (13,5-22,8)	49	17,8 (13,4-22,8)
	Grau 3	1	0,4 (0,0-2,0)	2	0,7 (0,1-2,6)
Vermelhidão	Total	44	15,7 (11,6-20,4)	36	13,0 (9,3-17,6)
	≥20 mm	3	1,1 (0,2-3,1)	0	0,0 (0,0-1,3)
Inchaço	Total	40	14,2 (10,4-18,9)	35	12,7 (9,0-17,2)
	≥20 mm	7	12,5 (1,0-5,1)	4	1,4 (0,4-3,7)

**Fonte:** Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** EA - Evento adverso; IC95% - Intervalo de confiança de 95%,

## APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

**Quadro 5.1.** Custos de imunizantes e procedimentos considerados na análise de custo-minimização

Parâmetro	Definição	Recursos necessários	Valor Unitário	Custo Anual	Fonte
Custo vacina hexavalente	Valor de aquisição da vacina hexavalente acelular pelo Ministério da Saúde	Vacina adsorvida hexavalente acelular (3 doses)	R\$ 126,14 <sup>a</sup>	R\$ 378,42	ACT Fiocruz nº 02/2019 Exercício - 2023
Custo vacina pentavalente	Valor da vacina pentavalente acelular e vacina hepatite B adquiridas pelo Ministério da Saúde, para serem utilizadas em associação	Vacina adsorvida pentavalente acelular (3 doses)	R\$ 89,49 <sup>b</sup>	R\$ 277,92	Coordenação-Geral de Gestão de Insumos e Rede de Frio - CGGI/MS, 2019
		Vacina adsorvida hepatite B recombinante (3 doses)	R\$ 3,15 <sup>c</sup>		Contrato DLOG nº 322/2024
Custo reação local	Custo de atendimento de urgência com especialista (pediatra) para avaliação da reação no local de aplicação grau > 3	03.01.06.002-9 – ATENDIMENTO DE URGENCIA C/ OBSERVACAO ATE 24 HORAS EM ATENCAO ESPECIALIZADA	R\$ 12,47	R\$ 12,47	Tabela SIGTAP
Custo evento sistêmico	Custo de atendimento de urgência com especialista (pediatra) para avaliação da reação sistêmico grau > 3.	03.01.06.002-9 - ATENDIMENTO DE URGENCIA C/ OBSERVACAO ATE 24 HORAS EM ATENCAO ESPECIALIZADA	R\$ 12,47	R\$ 25,83	Tabela SIGTAP.
		02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO	R\$ 4,11		
		02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE	R\$ 1,85		
		02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO	R\$ 1,85		
		02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO	R\$ 1,85		
		02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA	R\$ 3,70		

**Nota:** <sup>a</sup> Preço de aquisição R\$ 116,60 no ano-exercício 2023 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (8,18%). <sup>b</sup> Preço de aquisição R\$ 64,76 no ano-exercício 2019 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (38,19%). <sup>c</sup> Preço de aquisição da Vacina adsorvida hepatite B recombinante não foi deflacionado, porque o preço do contrato estará vigente em fevereiro/2025.

**Tabela 5.1** Resultados da análise de sensibilidade determinística da avaliação econômica - vacinas hexavalentes *versus* pentavalente + hepatite B

Parâmetros simulados	Limite Inferior	Limite Superior
Custo - vacina hexavalente acelular	R\$ 66,44	R\$ 142,13
Custo - vacina pentavalente acelular	R\$ 131,13	R\$ 77,44
RR reação local (grau 3) - Hexa vs Penta+ hep B	R\$ 103,19	R\$ 105,73
RR reação sistêmica (grau 3) - Hexa vs Penta + hep B	R\$ 103,35	R\$ 105,49
Custo - vacina hepatite B recombinante	R\$ 105,23	R\$ 103,34
Custo - reação local (grau 3) - Penta + hep B	R\$ 104,06	R\$ 104,51
Custo - reação sistêmica (grau 3) - Penta + hep B	R\$ 104,13	R\$ 104,44

## APÊNDICE 6 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

**Tabela 6.1.** Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário da incorporação da vacina hexavalente acelular e/ou a vacina pentavalente acelular em associação à vacina adsorvida hepatite B recombinante, suas estimativas pontuais e variações mínima e máxima

Descrição	Estimativa pontual	Limite inferior (LI)	Limite superior (LS)	Fonte
Cobertura vacinal média	89,64%	89,64%	100%	Base: DATASUS – vacina pentavalente (2022-2024); LI e LS: Suposição
Custo anual vacina adsorvida hexavalente acelular	R\$ 378,42	R\$ 340,59	R\$ 416,25	Base: Valor estimado <sup>a</sup> LI e LS: suposição (-+10%)
Custo anual vacina adsorvida pentavalente acelular	R\$ 268,47	R\$ 241,62	R\$ 295,32	Base: Valor estimado <sup>b</sup> LI e LS: suposição (-+10%)
Custo anual vacina hepatite B (HB)	R\$ 9,45	R\$ 8,52	R\$ 10,41	Base: Contrato DLOG nº 322/2024 <sup>c</sup> LI e LS: suposição (-+10%)
Custo anual vacina DTP acelular (DTPa)	R\$ 327,60	R\$ 294,84	R\$ 360,36	Base: Valor estimado <sup>d</sup> LI e LS: suposição (-+10%)
Custo anual vacina H. <i>Influenzae</i> B (Hib)	R\$ 41,49	R\$ 37,34	R\$ 45,64	Base: Valor estimado <sup>e</sup> LI e LS: suposição (-+10%)
Custo anual vacina polio 1, 2, 3 inativada (VIP)	R\$ 43,08	R\$ 33,99	R\$ 63,83	Base: Valor estimado <sup>f</sup> LI e LS: suposição (-+10%)
Média da compra das vacinas com <i>pertussis</i> acelular	69.317	-	-	Programa Nacional de Imunização

**Nota:** <sup>a</sup> Custo anual baseado no preço de aquisição R\$ 116,60 no ano-exercício 2023 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (8,18%). <sup>b</sup> Custo anual baseado no preço de aquisição R\$ 64,76 no ano-exercício 2019 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (38,19%). <sup>c</sup> Custo anual baseado no preço de aquisição da Vacina adsorvida hepatite B recombinante não foi deflacionado, porque o preço do Contrato DLOG nº 322/2024 estará vigente em fevereiro/2025. <sup>d</sup> Custo anual baseado no preço de aquisição R\$ 109,99 no ano-exercício 2024 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (4,01%). <sup>e</sup> Custo anual baseado no preço de aquisição R\$ 13,30 no ano-exercício 2024 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (4,01%). <sup>f</sup> Custo anual baseado no preço de aquisição R\$ 14,36 no ano-exercício 2024 deflacionado pelo IPCA até fevereiro/2025 (4,01%).

**Tabela 6.2.** Resultados da análise de sensibilidade determinística - Vacina adsorvida hexavalente acelular (100%) substitui o cenário de utilização exclusiva das vacinas DTPa, Hib, HB e VIP não combinadas

Parâmetros simulados	Limite Inferior	Limite Superior
Custo anual vacina hepatite B (HB)	-R\$ 12.864.229,32	-R\$ 13.439.421,97
Cobertura vacinal média	-R\$ 13.147.260,63	-R\$ 14.613.934,06
Custo anual vacina H. <i>Influenzae</i> B (Hib)	-R\$ 11.884.575,80	-R\$ 14.409.945,45
Custo anual vacina polio 1, 2, 3 inativada (VIP)	-R\$ 10.380.857,87	-R\$ 19.463.423,75
Custo anual vacina DTP acelular (DTPa)	-R\$ 3.177.254,65	-R\$ 23.117.266,60
Custo anual vacina adsorvida hexavalente acelular	-R\$ 24.660.243,72	-R\$ 1.634.277,54

**Tabela 6.3.** Resultados da análise de sensibilidade determinística - Vacina adsorvida hexavalente acelular (50%) e esquema composto pelas vacinas pentavalente acelular e HB (50%) substituem o cenário de utilização exclusiva das vacinas DTPa, Hib, HB e VIP não combinadas

Parâmetros simulados	Limite Inferior	Limite Superior
Custo anual vacina hepatite B (HB)	-R\$ 28.298.565,50	-R\$ 28.586.161,82
Custo anual vacina H. <i>Influenzae</i> B (Hib)	-R\$ 27.177.396,33	-R\$ 29.702.765,97

Cobertura vacinal média	-R\$ 28.440.081,15	-R\$ 31.612.780,96
Custo anual vacina adsorvida pentavalente acelular	-R\$ 32.525.774,99	-R\$ 24.354.387,31
Custo anual vacina polio 1, 2, 3 inativada (VIP)	-R\$ 25.673.678,39	-R\$ 34.756.244,27
Custo anual vacina adsorvida hexavalente acelular	-R\$ 34.196.572,69	-R\$ 22.683.589,60
Custo anual vacina DTP acelular (DTPa)	-R\$ 18.470.075,17	-R\$ 38.410.087,12

Relatório preliminar



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**