

NORMA

NÚMERO: 006/2022
DATA: 12/07/2022
ATUALIZAÇÃO: 07/11/2022

ASSUNTO: Vacinação contra infeção humana por vírus *Monkeypox*
PALAVRAS-CHAVE: Infeção humana por vírus *Monkeypox*; *Monkeypox*; vacinação
PARA: Profissionais do Sistema de Saúde
CONTACTOS: vacinas@dgs.min-saude.pt; cesp@dgs.min-saude.pt

SUMÁRIO DA ATUALIZAÇÃO:

- Revisão dos critérios de elegibilidade para a vacinação pré-exposição. (Ponto 9)
- Identificação de Elegíveis (Ponto 12)

A abordagem clínica e epidemiológica de pessoas com suspeita de infeção humana por vírus *Monkeypox* (VMPX) está prevista na Orientação n.º 004/2022, de acordo com as atribuições e competências dos serviços de saúde. Em resposta ao surto internacional e nacional de infeção humana por VMPX, a Direção-Geral da Saúde (DGS) desenvolveu uma estratégia nacional que visa mitigar a propagação deste vírus na comunidade.

Esta estratégia prevê a vacinação com uma vacina de terceira geração contra a varíola (Vacina de vírus *Vaccinia Ankara*, modificado vivo – MVA-BN), também autorizada para prevenção de infeção humana por VMPX, como medida adicional no controlo do surto de infeção humana por VMPX.

Esta vacina é produzida pela empresa Bavarian Nordic (BN), sendo comercializada com designações diferentes: nos EUA a designação comercial é JYNNEOS®, no Canadá denomina-se IMVAMUNE® e na Europa IMVANEX®.

Em 23 de julho de 2022, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, este surto uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional (PHEIC)¹. Assim, e considerando a dificuldade em identificar contactos próximos, foi adotada por vários países da União Europeia (UE) uma estratégia mista de vacinação pós-exposição e pré-exposição (preventiva²).

Devido ao aumento exponencial da procura desta vacina globalmente, a sua disponibilidade é atualmente limitada. Com o intuito de minimizar o efeito da escassez destas vacinas, a nível

¹ WHO Director-General's statement at the press conference following IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox - 23 July 2022

² *Primary Preventive Vaccination* (PPV) - termo utilizado pela Organização Mundial da Saúde.

internacional, foi autorizada pela Agência *Food and Drug Administration* (FDA)³ dos EUA a utilização da vacina MVA-BN por via intradérmica, em contexto de uso de emergência, permitindo o fracionamento de uma dose por via subcutânea em doses de 0,1 mL por via intradérmica (ID). Seguidamente, e perante o aumento do número de casos, a *Emergency Task Force* (ETF) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) publicou um documento⁴ onde considerou aceitável esta alteração da posologia e via de administração da vacina. Posteriormente, vários países da Europa e do mundo iniciaram a sua utilização por via intradérmica.

Assim, nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de janeiro, emite-se a Norma seguinte:

VACINAS DISPONÍVEIS

1. A única vacina disponível no mercado internacional, à data, é uma vacina de terceira geração, contra a varíola – a vacina MVA-BN (Vacina de vírus *Vaccinia Ankara*, modificado vivo).
 - a. As principais características da vacina MVA-BN constam do Anexo I.
2. Em Portugal foi concedida uma Autorização de Utilização Excepcional para utilização da vacina JYNNEOS®, adquirida pela Comissão Europeia e doada aos Estados Membros, como medida de resposta ao surto.
3. Indicações da vacina: a vacina MVA-BN está autorizada na UE⁵ para prevenção de varíola, da doença causada por vírus *Vaccinia*, e de infeção humana por VMPX em adultos.

ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO

4. Com o objetivo de controlo do surto, recomenda-se que a vacina MVA-BN seja utilizada em contexto de:
 - a. **Vacinação pré-exposição** em grupos com risco acrescido de infeção humana por VMPX, conforme definido na presente Norma.
 - b. **Vacinação pós-exposição** a contatos de casos de infeção humana por VMPX.
5. **A vacinação pós-exposição é prioritária e não deve ser adiada.**
6. Atendendo à escassez de vacinas a nível nacional e internacional e à necessidade de proteger mais pessoas em risco, excecionalmente, no âmbito da resposta ao atual surto de infeção por

³ Monkeypox Update: FDA Authorizes Emergency Use of JYNNEOS Vaccine to Increase Vaccine Supply | FDA

⁴ ETF statement POSOLOGY- Imvanex (europa.eu) | https://www.infarmed.pt/web/infarmed/noticias/-/journal_content/56/15786/7103026

⁵ IMVANEX, INN-MVA-BN Smallpox and monkeypox vaccine - modified Vaccinia Virus Ankara (europa.eu)

vírus *Monkeypox*, recomenda-se que a **administração da vacina MVA-BN seja realizada, preferencialmente, por via intradérmica** (dose 0,1mL)⁶ (Anexo I).

7. A recomendação de administração de MVA-BN por via intradérmica (ID) aplica-se à vacinação pré-exposição e à vacinação pós-exposição.
8. A via ID não está indicada, à data, aos seguintes grupos, que devem ser vacinados por via subcutânea (dose 0,5mL):
 - a. População pediátrica (<18 anos de idade);
 - b. Grávidas em qualquer fase de gestação;
 - c. Pessoas em situação de imunossupressão grave (conforme definido no Anexo II).

VACINAÇÃO PRÉ-EXPOSIÇÃO

9. Critérios de elegibilidade para **vacinação pré-exposição** contra infeção humana por VMPX.
 - a. Pessoas **com idade ≥18 anos**, assintomáticas, com risco acrescido de infeção humana por VMPX e que nunca tenham sido previamente diagnosticadas com esta infeção. Para este efeito, consideram-se com risco acrescido, as pessoas que apresentem, pelo menos, um dos seguintes critérios:
 - i. Homens que têm sexo com homens (HSH), mulheres e pessoas trans, em profilaxia pré-exposição para o vírus da imunodeficiência humana (PrEP para VIH) com história de múltiplos parceiros sexuais, nos últimos 6 meses;
 - ii. HSH e pessoas trans que vivam com VIH⁷ e tenham múltiplos parceiros sexuais nos últimos 6 meses;
 - iii. HSH e pessoas trans envolvidas em sexo comercial⁸;
 - iv. HSH com imunossupressão grave (vide Anexo II).
 - b. Profissionais de saúde, com elevado risco de exposição, envolvidos na colheita e processamento de produtos biológicos de casos de infeção humana por VMPX.
10. Os critérios de elegibilidade para a vacinação preventiva serão revistos de acordo com a disponibilidade de vacinas e a adesão à vacinação.

⁶ Não estão ainda disponíveis dados de efetividade vacinal para administração SC e ID referentes ao uso da vacina MVA-BN no contexto de infeção humana VMPX; mas estudos de imunogenicidade parecem mostrar não inferioridade quando usada a via de administração ID (Frey *et al*, 2015). Não existem alertas de segurança na administração desta vacina no contexto do surto VMPX, estando reportado um número aumentado de efeitos adversos locais (eritema e tumefação local) quando a vacina é administrada por via ID, não tendo sido reportadas diferenças em termos de efeitos adversos sistémicos (Frey *et al*, 2015).

⁷ Termo preferencial que identifica pessoas com diagnóstico de HIV - [UNAIDS Terminology Guidelines - 2015](#)

⁸ Termo preferencial, vide [UNAIDS Terminology Guidelines - 2015](#)

11. Esquema Vacinal para **Vacinação Pré-exposição**

- a. Pessoas elegíveis sem história de vacinação contra a varíola: **2 doses**, com um intervalo de, pelo menos, 28 dias. Se, após a 1ª dose, desenvolverem sintomas compatíveis com infeção humana por VMPX, não devem ser vacinadas com a 2ª dose, sem que esta infeção seja excluída laboratorialmente.
- b. Pessoas elegíveis com história de vacinação contra a varíola:
 - i. Há mais de 2 anos (qualquer vacina e qualquer esquema vacinal): **1 dose**;
 - ii. Há 2 anos ou menos, se esquema incompleto (1 dose de vacina MVA-BN): **1 dose**, pelo menos 28 dias após a dose anterior;
 - iii. Há 2 anos ou menos, se esquema completo (2 doses de MVA-BN): sem indicação para vacinação.

12. Identificação de elegíveis para **Vacinação Pré-exposição**

- a. A identificação de elegibilidade deve ser feita, preferencialmente, no âmbito das consultas de PrEP para VIH, de tratamento de infeção VIH, de tratamento de IST nas especialidades de infeciologia ou dermato-venereologia, de consultas médicas em organizações de base comunitária / não governamentais para populações-chave ou de consultas de saúde ocupacional / medicina do trabalho para os profissionais de saúde.
- b. Deve ser emitida uma declaração médica da elegibilidade para a vacinação preventiva, ao abrigo da presente Norma (Anexo III).
- c. Deve ser emitida uma declaração de elegibilidade para vacinação preventiva aos profissionais de saúde que sejam elegíveis. Esta emissão será da responsabilidade do Serviço de Saúde Ocupacional/ Serviços de Medicina do Trabalho.
- d. Na declaração deverão constar: a identificação da pessoa elegível e o esquema vacinal recomendado, de acordo com a presente Norma.

VACINAÇÃO PÓS-EXPOSIÇÃO

13. Critérios de elegibilidade para **vacinação pós-exposição** contra infeção humana por VMPX.

- a. Pessoas **assintomáticas**, que sejam contacto próximo de um caso⁹ e que nunca tenham sido diagnosticadas com infeção humana por VMPX.

⁹ A definição de “contacto próximo” é a constante na Orientação nº 004/2022.

- b. A vacinação das pessoas definidas em a. deve ocorrer idealmente nos primeiros 4 dias após a última exposição^{10,11}.
- c. A vacinação das pessoas definidas em a. poderá ainda ocorrer até 14 dias após a última exposição, se o caso a que a pessoa foi exposta for provável ou confirmado e:
- Se este contacto se mantiver assintomático **OU**
 - Se havendo sintomas compatíveis com esta doença, tenha sido excluída, laboratorialmente, a infeção humana por VMPX, neste contacto.
14. Neste contexto, os contactos próximos elegíveis para vacinação pós-exposição devem ser vacinados de acordo com a seguinte ordem de prioridade:
- Se última exposição há 4 dias ou menos:
 - Contacto próximo com caso confirmado¹² de infeção humana por VMPX;
 - Contacto próximo com caso provável¹² de infeção humana por VMPX;
 - Contacto próximo com caso suspeito¹² de infeção humana por VMPX.
 - Se última exposição há mais de 4 dias e menos de 14 dias, inclusive, devem ser priorizados aqueles cuja exposição tenha ocorrido há menos tempo, limitando a:
 - Contacto próximo com caso confirmado de infeção humana por VMPX;
 - Contacto próximo com caso provável de infeção humana por VMPX.
15. Esquema vacinal para **Vacinação Pós-exposição**
- Pessoas sem história de vacinação contra a varíola:
 - Com **potencial exposição continuada ou intermitente**¹³ - **2 doses**, com um intervalo de, pelo menos, 28 dias. Se, após a 1ª dose, desenvolverem sintomas compatíveis com infeção humana por VMPX, não devem ser vacinadas com a 2ª dose sem que a infeção seja excluída laboratorialmente.
 - Sem **potencial exposição continuada ou intermitente**¹⁴: **1 dose**
 - Pessoas com história de vacinação contra a varíola:

¹⁰ [Pre- and post-exposure vaccination during a monkeypox incident \(publishing.service.gov.uk\)](https://www.publishing.service.gov.uk)

¹¹ [Monkeypox and Smallpox Vaccine Guidance | Monkeypox | Poxvirus | CDC](#)

¹² Definição constante na Orientação n.º 004/2022 da DGS

¹³ A definição de “pessoa com potencial exposição continuada ou intermitente” nesta Norma, baseia-se na Orientação n.º 004/2022, no que se refere a pessoa que mantenha práticas sexuais com múltiplos parceiros/as, ou em anonimato.

¹⁴ Na situação de contacto próximo único com caso de infeção humana por VMPX, não havendo risco de exposição continuada ou intermitente ao VMPX (por exemplo, porque contactou apenas com um caso que já está isolado), considera-se que a administração de 1 dose única pós-exposição é suficiente para prevenção da doença ou atenuação das suas manifestações clínicas, sem necessidade de administração de segunda dose.

- i. Há mais de 2 anos (qualquer vacina e qualquer esquema vacinal): **1 dose**;
- ii. Há 2 anos ou menos, se esquema incompleto (1 dose de vacina MVA-BN): **1 dose**, pelo menos 28 dias após a dose anterior;
- iii. Há 2 anos ou menos, se esquema completo (2 doses de MVA-BN): sem indicação para vacinação.

16. Identificação de elegíveis para **vacinação pós-exposição** (Anexo IV)

- a. Perante um caso suspeito, são identificados os respetivos contactos próximos elegíveis para vacinação, quer pelo médico notificador (que deve enviar a referida informação para a Autoridade de Saúde), quer pela Autoridade de Saúde.
- b. Os contactos próximos elegíveis para a vacinação devem ser contactados pela Autoridade de Saúde, informando sobre a sua elegibilidade para vacinação, de acordo com a presente Norma.
- c. Para cada contacto elegível, é emitida uma declaração médica, mencionando elegibilidade para a vacinação ao abrigo desta Norma (Anexo V).
- d. Na declaração deverão constar: a identificação da pessoa elegível, a data da última exposição a um caso e o esquema vacinal recomendado, de acordo com o ponto 9 da presente Norma.

VACINAÇÃO DE GRUPOS ESPECÍFICOS

17. Gravidez e amamentação

- a. Os dados sobre a utilização desta vacina em grávidas são limitados^{15,16}. Estudos em animais não indicam efeitos negativos diretos ou indiretos no feto ou na grávida, pelo que a vacina MVA-BN não está contraindicada durante a gravidez.
- b. Não existem dados sobre a utilização da vacina MVA-BN durante a amamentação.
- c. Se os benefícios esperados¹⁷ ultrapassarem os potenciais riscos, a vacinação preventiva ou pós-exposição deve ser considerada, mediante prescrição médica,

¹⁵ [Clinical Considerations for Monkeypox in People Who are Pregnant or Breastfeeding | Monkeypox | Poxvirus | CDC](#)

¹⁶ [Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) and pregnancy: what obstetricians need to know - PubMed \(nih.gov\)](#)

¹⁷ Existência de evidências de transmissão vertical do VMPX ; [Monkeypox \(who.int\)](#) O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) considera que a grávida ou a mulher a amamentar são indivíduos de risco para doença grave ([Use of Vaccinia Virus Smallpox Vaccine in Laboratory and Health Care Personnel at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\), 2015 - PubMed \(nih.gov\)](#)). A evidência científica sobre a MPX na gravidez é limitada, mas o vírus da varíola, também um orthopoxvirus, foi associado a morbilidade/mortalidade materna e perinatal, nomeadamente à ocorrência de abortos espontâneos, morte fetal e parto pré-termo.

em qualquer idade gestacional, após uma avaliação individual do médico que faz a vigilância da gravidez. O mesmo se aplica à mulher a amamentar.

- d. Aplicam-se os esquemas vacinais recomendados na presente Norma.
- e. Não está recomendada a via intradérmica (Ponto 7).

18. População pediátrica (Idade < 18 anos)

- a. A segurança e eficácia desta vacina em pessoas com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas, não havendo, no entanto, qualquer alerta de segurança resultante da utilização em idade pediátrica de vacinas com a mesma base (MVA)^{18,19}.
- b. Após uma avaliação médica, se os benefícios esperados²⁰ ultrapassarem os potenciais riscos, a vacinação, na idade pediátrica, incluindo o lactente, pode ser considerada, mediante prescrição do médico que realizou a avaliação individual.
- c. Aplicam-se os esquemas vacinais recomendados na presente Norma.
- d. Não está recomendada a via intradérmica (Ponto 7).

19. Vacinação em circunstâncias especiais

- a. Os ensaios clínicos da vacina incluíram pessoas com dermatite atópica e infeção VIH, sem imunossupressão grave.²¹
- b. Esta vacina é constituída por um vírus vivo atenuado (vírus Vaccinia Ankara modificado vivo), sem capacidade replicativa, não havendo por isso contra-indicação à sua administração em pessoas com alterações imunitárias, à semelhança das vacinas inativadas.

¹⁸ [MVA85A, a novel TB vaccine, is safe in adolescents and children, and induces complex subsets of polyfunctional CD4+ T cells - PMC \(nih.gov\)](#)

¹⁹ [Safety and immunogenicity of 2-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccination in children and adolescents in Africa: A randomised, placebo-controlled, multicentre Phase II clinical trial | PLOS Medicine](#)

²⁰ De acordo com informação proveniente dos países africanos onde a infeção humana por VMPX é endémica, os casos mais graves descritos ocorreram essencialmente em crianças ([Human Monkeypox: Current State of Knowledge and Implications for the Future - PMC \(nih.gov\)](#)), é relevante avaliar a inclusão deste grupo etário nas estratégias de vacinação. Apesar do atual contexto epidemiológico Português e Europeu a probabilidade de casos nesta faixa etária ser muito baixa, a transmissão dentro do agregado familiar já foi documentada ([Epidemiological update: Monkeypox multi-country outbreak \(europa.eu\)](#)). No Reino Unido esta vacina já foi usada em contexto de pós-exposição em crianças, incluindo lactentes, sem que sejam conhecidos efeitos adversos ([Monkeypox vaccination recommendations - GOV.UK \(www.gov.uk\)](#))

²¹ [Safety, immunogenicity, and efficacy of the candidate tuberculosis vaccine MVA85A in healthy adults infected with HIV-1: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial - PMC \(nih.gov\)](#)

PROCEDIMENTOS GERAIS

20. A vacinação contra a infeção humana por vírus *Monkeypox* (VMPX) deve respeitar as regras gerais de vacinação, constantes na Norma n.º 018/2020 da DGS (Programa Nacional de Vacinação, em vigor)²², exceto nos aspetos especificamente mencionados nesta Norma.

21. Interações com outras vacinas

- a. Não havendo ainda dados sobre a interação desta com outras vacinas, deve ser tido em consideração que:
 - i. Para permitir a valorização de eventuais efeitos adversos, deve ser respeitado um intervalo em relação à administração de outras vacinas de, pelo menos, 2 semanas, para vacinas inativadas e pelo menos 4 semanas para vacinas vivas injetáveis, sem prejuízo da eventual necessidade de vacinação urgente (ex.: vacina contra o tétano em situação de pós-exposição).
 - ii. Sem prejuízo do ponto anterior, a vacinação pós-exposição contra a infeção humana por VMPX é urgente, devendo ocorrer independentemente da administração anterior de outras vacinas;

22. Notificação de Reações Adversas

- a. Tratando-se da utilização de um novo medicamento na Europa, os médicos, farmacêuticos e enfermeiros, devem estar especialmente atentos a eventuais reações adversas a esta vacina.
- b. Os profissionais de saúde devem consultar a informação constante no Anexo I a esta Norma e na ficha de informação da vacina MVA-BN^{23,24}.
- c. Todas as suspeitas de reações adversas, bem como os erros de administração, devem ser reportados ao INFARMED, I.P. pelos profissionais de saúde, preferencialmente no **Portal RAM** (Notificação de Reações Adversas ao Medicamento)²⁵.

²² Programa Nacional de Vacinação - Norma 018/2020 da DGS, de 27/09/2022. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>

²³ IMVANEX, INN-MVA-BN Smallpox and monkeypox vaccine - modified Vaccinia Virus Ankara (europa.eu)

²⁴ JYNNEOS | FDA

²⁵ Em alternativa, contactar: INFARMED, I.P. - Direção de Gestão do Risco de Medicamentos: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita), E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS

23. Encaminhamento para Vacinação

- a. Dada a atual disponibilidade limitada de vacinas no país, cada Região de Saúde deve identificar pontos de vacinação (para ambos os contextos – vacinação pré-exposição e pós-exposição) contra a infeção humana por VMPX, garantindo uma eficaz gestão farmacêutica e logística.
- b. Os locais identificados para a vacinação pré-exposição ou pós-exposição são:
 - i. Pontos de vacinação do SNS;
 - ii. Pontos de vacinação externos ao SNS (autorizados e com protocolo com a respetiva ARS, segundo a Portaria n.º 248/2017).
- c. A lista dos pontos de vacinação contra infeção humana por VMPX, e respetivas atualizações, deve ser comunicada a todos os serviços de saúde/consultas que potencialmente identificam pessoas elegíveis para vacinação, da área de abrangência de cada ARS.
- d. Na vacinação pós-exposição, a Autoridade de Saúde, após identificar contactos próximos elegíveis para vacinação, encaminha-os para os pontos de vacinação definidos em cada região, sendo transmitida a informação aos referidos pontos, para permitir a organização do processo de vacinação.
- e. Na vacinação pós-exposição, as Autoridades de Saúde devem articular entre si, de forma a encaminhar para vacinação os contactos próximos elegíveis que se encontrem noutros locais do país.

24. Administração das vacinas

- a. A vacinação intradérmica deve ser aplicada por profissionais de saúde/enfermeiros treinados nesta técnica.
- b. Perante a situação de escassez, devem ser criadas estratégias para minimizar o desperdício de doses.
 - i. A vacinação pré-exposição deve ser sempre por via intradérmica (dose de 0,1mL), por agendamento, aproveitando o máximo de doses em cada frasco, à exceção das situações em que essa via não está indicada (Ponto 7).
 - ii. Devem ser utilizadas seringas com baixo volume morto.
- c. Na vacinação pós-exposição, a possibilidade de administração por via intradérmica (dose de 0,1mL) não deve atrasar a administração da vacina MVA-BN precoce e

atempada, pelo que dever-se-á optar por administração subcutânea (dose de 0,5mL), sempre que necessário.

d. Em esquemas de duas doses, não é obrigatório o uso da mesma via de administração, para ambas as doses.

e. Registos na plataforma VACINAS

- i. O registo da administração da vacina será realizado com o código “VaríolaSNS”.
- ii. A transcrição de registos da administração de vacinas contra a varíola anteriores a 12/07/2022, será realizada com o código “Varíola”.
- iii. A transcrição de registos da administração fora de Portugal de vacinas contra a varíola, é efetuada com o código “Varíola”.

25. O conteúdo desta Norma será atualizado de acordo com a informação disponível.

Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

Na elaboração desta Norma foi auscultado o Grupo de Trabalho sobre a Vacinação no contexto do surto de infeção humana pelo VMPX, da Comissão Técnica de Vacinação - CTV, da Direção-Geral da Saúde; a Equipa de Resposta ao surto de Infeção humana por VMPX da Direção-Geral da Saúde; INFARMED, IP; as Administrações Regionais de Saúde e as Regiões Autónomas.

FUNDAMENTAÇÃO

Considerando o contexto epidemiológico atual, em que um surto de infeção humana por vírus *Monkeypox* (VMPX) foi detetado pela primeira vez em Portugal, foi criada pela Autoridade de Saúde Nacional (ASN), uma Equipa da Resposta com o objetivo de elaborar uma estratégia de abordagem ao surto. Esta estratégia prevê a abordagem clínica e epidemiológica, bem como a intervenção para interrupção deste surto. Neste âmbito, foi publicada a Orientação nº 004/2022 que enquadra a abordagem clínica e epidemiológica de pessoas com suspeita de infeção humana por VMPX, através da implementação de medidas e ações que visam interromper cadeias de transmissão e a caracterização epidemiológica do surto em Portugal.

Um das medidas de saúde pública, é a vacinação. Assim, foi criado um grupo de peritos (Grupo de Trabalho sobre a Vacinação no contexto do surto de infeção humana pelo VMPX da Comissão Técnica de Vacinação - CTV) que, após avaliação da literatura disponível sobre a infeção humana por VMPX e sobre as vacinas contra a varíola, em especial a vacina MVA-BN, emitiu um Parecer, recomendando a vacinação contra infeção humana por VMPX com a vacina de terceira geração contra a varíola (Vacina de vírus *Vaccinia Ankara* modificado vivo – MVA-BN) que está disponível internacionalmente, uma vez que existem evidências que indicam o seu potencial para prevenir ou atenuar as manifestações clínicas desta infeção, podendo ainda diminuir a sua infecciosidade.

A estratégia inicial contemplou a vacinação pós-exposição como uma medida adicional no controlo do surto de infeção humana por VMPX, em Portugal, tendo em conta a disponibilidade desta vacina a nível internacional.

Considerando a mudança de estatuto do surto de infeção humana por VMPX pela OMS, com risco particularmente elevado na região europeia, a epidemiologia a nível nacional e o reconhecimento da dificuldade de identificação de todos os contactos elegíveis para vacinação, de acordo com a norma vigente (vacinação pós-exposição), foi novamente auscultado o grupo de peritos da CTV (Grupo de Trabalho sobre a Vacinação no contexto do surto de infeção humana pelo VMPX da CTV) que foi de parecer positivo relativamente à alteração da estratégia de vacinação, de forma a incluir a vacinação pré-exposição e a via de administração intradérmica.

Apesar da ausência de dados sobre efetividade vacinal, o ECDC conjuntamente com a *European Health Emergency preparedness and Response Authority* (HERA) desenhou um estudo de modelação matemática de forma a determinar o impacto das diferentes estratégias preventivas, incluindo a vacinação enquanto medida complementar da identificação de contactos e isolamento de casos, em regime de pré e pós-exposição. No estudo do impacto das diferentes estratégias de vacinação no controlo do surto, foi considerado que a vacinação pré-exposição era a estratégia mais eficiente se a identificação de contactos for baixa/pouco eficaz, pois contribuiria para uma maior probabilidade de controlo do surto por pessoa vacinada. A estratégia de vacinação pós-exposição é marginalmente mais eficaz na situação em que a identificação de contactos for eficiente e a adesão à vacinação por este grupo for correspondente. Apesar deste facto, o modelo considera

que de forma absoluta, a estratégia de vacinação pré-exposição apresenta uma maior eficácia quando o alvo for um grupo menor de indivíduos.

Neste grupo estão contemplados indivíduos com múltiplos contactos sexuais casuais ou múltiplos parceiros sexuais ou profissionais de saúde com risco de exposição. Apesar destes achados, pela ausência de dados de efetividade vacinal, foi considerado pelo modelo uma efetividade vacinal contra infeção de 85%, que pode não corresponder à realidade, não tendo sido tidos em consideração outros fatores como o impacto de potenciais efeitos adversos pós-vacinação ou ganhos em saúde com a vacinação pós-vacinação, como doença com menor gravidade e com menor sintomatologia.

Considerando estes pressupostos, a vacinação pré-exposição foi recomendada com o objetivo de melhor controlo do surto.

Atendendo ao número limitado de doses de vacina disponíveis a nível nacional e internacional, e no sentido de promover a rentabilização das doses disponíveis, foram ainda emitidas considerações pela EMA, sobre a possibilidade de utilização desta vacina através de administração intradérmica, considerando a utilização de doses reduzidas, de 0,1 mL (1/5 da dose utilizada por via subcutânea), na sequência da sua autorização de utilização excecional pela FDA.

Após a avaliação destes dados, o comunicado da EMA concluía que a imunogenicidade da vacina administrada por via intradérmica em dose reduzida (0,1 mL) não é inferior ao uso por via subcutânea na dose padrão de 0,5 ml e que, apesar da presença de um número aumentado de efeitos adversos locais, a ausência de sinal de segurança torna aceitável o uso desta via de administração, atendendo às características do surto atual e disponibilidade de vacinas.

Apesar destas conclusões, foram tidos em consideração alguns aspetos operacionais, tais como a ausência de informação sobre o número de doses que podem ser retiradas de cada frasco, pelo que foi recomendado o uso de seringas com baixo volume morto, minimização o desperdício de doses, bem como a sua administração por profissionais experientes na técnica.

Importa ainda referir que, no contexto da disponibilização gradual de maior quantidade de vacinas MVA-BN, optou-se por uma estratégia de alargamento faseado dos critérios de elegibilidade para vacinação, de acordo com a situação epidemiológica, adesão à vacinação, e a disponibilidade de vacinas, procedendo-se à atualização da presente Norma sempre que necessário.

BIBLIOGRAFIA

- Afolabi MO, Ishola D, Manno D, Keshinro B, Bockstal V, Rogers B, et al. Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(1):110-22.
- Anywaine Z, Barry H, Anzala O, Mutua G, Sirima SB, Eholie S, et al. Safety and immunogenicity of 2-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccination in children and adolescents in Africa: A randomised, placebo-controlled, multicentre Phase II clinical trial. *PLoS Med*. 2022;19(1):e1003865.
- Brown K, Leggat PA. Human Monkeypox: Current State of Knowledge and Implications for the Future. *Trop Med Infect Dis*. 2016;1(1).
- Centers for Disease Control and Prevention 2022. United States Monkeypox Cases. 2022.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for the Treatment of Monkeypox - <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7132e4.htm> [updated 12 August 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985679>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox and Smallpox Vaccine Guidance 2019.
- Direção Geral da Saúde. Abordagem de casos de infeção humana por vírus Monkeypox (VMPX). Orientação nº 004/2022 de 31/05/2022, atualizada em 06/07/2022: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0042022-de-31052022.aspx>
- Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2020. Norma nº 018/2020 de 27/09/2022. <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/05/pnv2020.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Monkeypox multi-country outbreak (8 June 2022). 2022.
- European Medicines Agency. Considerations on posology for the use of the vaccine Jynneos/ Imvanex (MVA-BN) against monkeypox. (EMA/700120/2022) 19/08/2022. ETF statement POSOLOGY- Imvanex (europa.eu)
- European Medicine Agency. Mvabea Resumo das Características do Medicamento (EMEA/H/C/005343) Mvabea, INN-Ebola vaccine (MVA-BN-Filo [recombinant]) (europa.eu)
- European Medicines Agency. Imvanex (live modified vaccinia Ankara virus). An overview of Imvanex and why it is authorised in the EU. EMA/279303/2019.
- European Medicines Agency. Imvanex (vírus Vaccinia Ankara, modificado vivo). EMA. Maio 2019: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imvanex-epar-medicine-overview_pt.pdf
- European Medicines Agency. Possible use of the vaccine Jynneos against infection by monkeypox virus EMA. 27/06/2022: Possible use of the vaccine Jynneos against infection by monkeypox virus (europa.eu)

- Frey, S., Wald, A., Edupuganti, S., et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara(MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. *Vaccine*. 2015 ; 33 (39) :5225-5234. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects - ScienceDirect
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS Terminology Guidelines. 2015. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2015_terminology_guidelines_en.pdf
- Karem KL, Reynolds M, Hughes C, Braden Z, Nigam P, Crotty S, et al. Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(10):1318-27.
- Khalil A, Samara A, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Lees C, et al. Monkeypox and pregnancy: what do obstetricians need to know? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022.
- Kisalu NK, Mokili JL. Toward Understanding the Outcomes of Monkeypox Infection in Human Pregnancy. *J Infect Dis*. 2017;216(7):795-7.
- Monkeypox: vacciner les adultes et professionnels de santé après une exposition à la maladie - Communiqué de presse [press release]. 24 mai 2022.
- Overton ET, Stapleton J, Frank I, Hassler S, Goepfert PA, Barker D, et al. Safety and Immunogenicity of Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic Smallpox Vaccine in Vaccinia-Naive and Experienced Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: An Open-Label, Controlled Clinical Phase II Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):ofv040.
- Scriba TJ, Tameris M, Mansoor N, Smit E, van der Merwe L, Isaacs F, et al. Modified vaccinia Ankara-expressing Ag85A, a novel tuberculosis vaccine, is safe in adolescents and children, and induces polyfunctional CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 2010;40(1):279-90.
- UK Health Security Agency. Recommendations for use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident. 2022.
- US Food and Drug Administration. FDA approves first live, non-replicating vaccine to prevent smallpox and monkeypox. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-live-non-replicating-vaccine-prevent-smallpox-and-monkeypox> (Accessed on May 23, 2022).
- World Health Organization. WHO Director-General/s statement at the press conference following IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox. 23/07/2022.
- World Health Organization. Monkeypox <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox2022>

ANEXO I – Resumo das principais características da vacina MVA-BN²⁶

Tipo de vacina	Vacina viva atenuada, produzida a partir da estirpe modificada do vírus Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN), não replicativo
Indicações terapêuticas	Prevenção da varíola e infeção humana pelo vírus Monkeypox em adultos com idade superior a 18 anos
Contraindicações	-----
Precauções	<p>Pessoas com história de reação anafilática a uma dose anterior, a algum dos constituintes da vacina ou a substâncias que podem estar presentes em quantidades vestigiais, devem ser referenciadas para consulta de Imunoalergologia para investigação.</p> <p>Doença aguda grave, com ou sem febre - aguardar até recuperação completa.</p> <p>Pessoas com dermatite atópica podem apresentar exacerbação de sintomas tais como: rubor, edema, calafrios, cefaleias.</p> <p>Pessoas imunocomprometidas poderão apresentar uma resposta imunológica diminuída.</p>
Reações adversas	<p>Reações adversas mais frequentes observadas em ensaios clínicos: reações no local de injeção e reações sistémicas, cuja intensidade foi ligeira a moderada e que se resolveram sem intervenção médica num período de sete dias após a vacinação.</p> <p>Em adultos saudáveis <u>não previamente vacinados</u> com uma vacina contra a varíola, as reações adversas mais comuns no local de injeção foram: dor, rubor, edema, enduração e prurido. As reações mais comuns a nível sistémico: foram mialgia, cefaleia, fadiga, náuseas e calafrios.</p> <p>Em adultos saudáveis <u>previamente vacinados</u> com uma vacina contra a varíola, as reações mais comuns no local de injeção foram: rubor, dor, induração, edema e prurido. As reações mais comuns a nível sistémico foram: fadiga, cefaleias e mialgia.</p> <p>A frequência de reações adversas locais e sistémicas entre adultos infetados pelo VIH e adultos com dermatite atópica foram na sua generalidade semelhantes às observadas em adultos saudáveis.</p> <p>De salientar que a administração da vacina por via intradérmica, está associada a um maior risco de efeitos adversos locais: eritema, edema, tumefação, descoloração.</p>
Conservação	As vacinas deverão estar armazenadas a uma temperatura de -20°C por um período de máximo 2 anos. Depois de descongeladas, conservar a uma temperatura entre 2° C e 8°C por um período máximo de 2 meses. Não voltar a congelar. Proteger da luz.

²⁶ [Package Insert - JYNNEOS \(fda.gov\); IMVANEX, INN-MVA-BN Smallpox and monkeypox vaccine - modified Vaccinia Virus Ankara \(europa.eu\)](#)

Norma nº 006/2022 de 12/07/2022, atualizada a 07/11/2022

	<p>Aspetos técnicos a considerar na utilização do frasco para administração por via ID:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Após a primeira punção na rolha do frasco, este deve ser mantido à temperatura ambiente pelo menor tempo possível, de modo a prevenir a sua contaminação microbiológica, devendo ser conservado a temperaturas entre 2°C e 8°C até um máximo de 8 horas. Se a administração das doses da vacina não for consecutiva, o frasco deve ser mantido em frigorífico. • Para maximizar o número de doses a retirar de cada frasco, e evitar o desperdício da solução vacinal, recomenda-se a utilização de seringas de baixo ou nulo volume morto, bem como o uso da mesma agulha para retirar e administrar cada dose. • Na preparação da vacina para a administração, devem ser asseguradas as condições de assepsia, verificando-se o volume de 0.1mL previamente à administração e eliminando qualquer volume que não corresponda a uma dose completa de 0.1 mL (não permitindo a combinação de volumes remanescentes de diferentes frascos). • O uso das vacinas preparadas deve ser imediato (devendo a suspensão estar devidamente conservada, no período que medeia entre a preparação das doses individuais, na embalagem de origem para proteger da luz). 	
Dose e via de administração	Subcutânea (SC) – 0,5 mL	Intradérmica (ID) – 0,1mL
Local da injeção	<p>Via SC</p> <p>Face externa da região anterolateral do terço superior do braço. esquerdo (o braço não dominante).</p>	<p>Via ID</p> <p>Face interna do antebraço esquerdo (braço não dominante).</p>
Compatibilidade	<p>Não foi estudada a interação com outras vacinas, pelo que, se possível, deve ser respeitado um intervalo de: 2 semanas, em relação à administração posterior de vacinas inativadas e de 4 semanas em relação a outras vacinas vivas.</p>	
Vacinas combinadas	<p>Não existe apresentação combinada da vacina MVA-BN com outras vacinas.</p>	

ANEXO II

Definição de Imunossupressão grave para efeitos de vacinação contra Infeção humana por vírus *Monkeypox*

- Transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas há menos de 1 ano ou com doença de enxerto contra hospedeiro;
- Transplante de órgão sólido: pulmonar; ou transplante de outro órgão com tratamento de indução há menos de 6 meses ou com rejeição há menos de 3 meses;
- Realização de terapêuticas associadas a depleção linfocitária (esplenectomia ou terapêutica com alemtuzumab, leflunomida, rituximab e ocrelizumab), cladribina, ciclosporina, anti-metabolitos (terapêutica com ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato) ou dose elevada de corticosteroides (prednisolona dose cumulativa >10mg/dia durante, pelo menos, três meses ou prednisolona >20mg/dia durante, pelo menos, duas semanas ou equivalente);
- Realização de inibidores da proteína quinase, terapia com CAR-T, ou quimioterapia para neoplasia de órgão sólido há menos de 6 meses;
- Infeção por VIH sem tratamento e com contagem TCD4⁺ inferior a 200 células/mm³;
- Síndrome de imunodeficiência primária grave sob reposição de imunoglobulinas.

Anexo III – Declaração de elegibilidade para vacinação pré-exposição contra infeção humana por vírus Monkeypox

Para os devidos efeitos, declara-se que a pessoa com o nome _____,
nascida em ___ / ___ / _____, com o número SNS _____, é elegível para **vacinação pré-exposição** com a vacina MVA-BN ao abrigo da **Norma n.º 006/2022 da DGS**.

A administração da vacina deverá cumprir o seguinte esquema vacinal:

Esquema vacinal (de acordo com a Norma n.º 006/2022 da DGS):

1 dose

2 doses (intervalo mínimo de 28 dias)

Via de administração Subcutânea (Grávida ou situação de imunossupressão grave)

Nome do médico e número de cédula profissional:

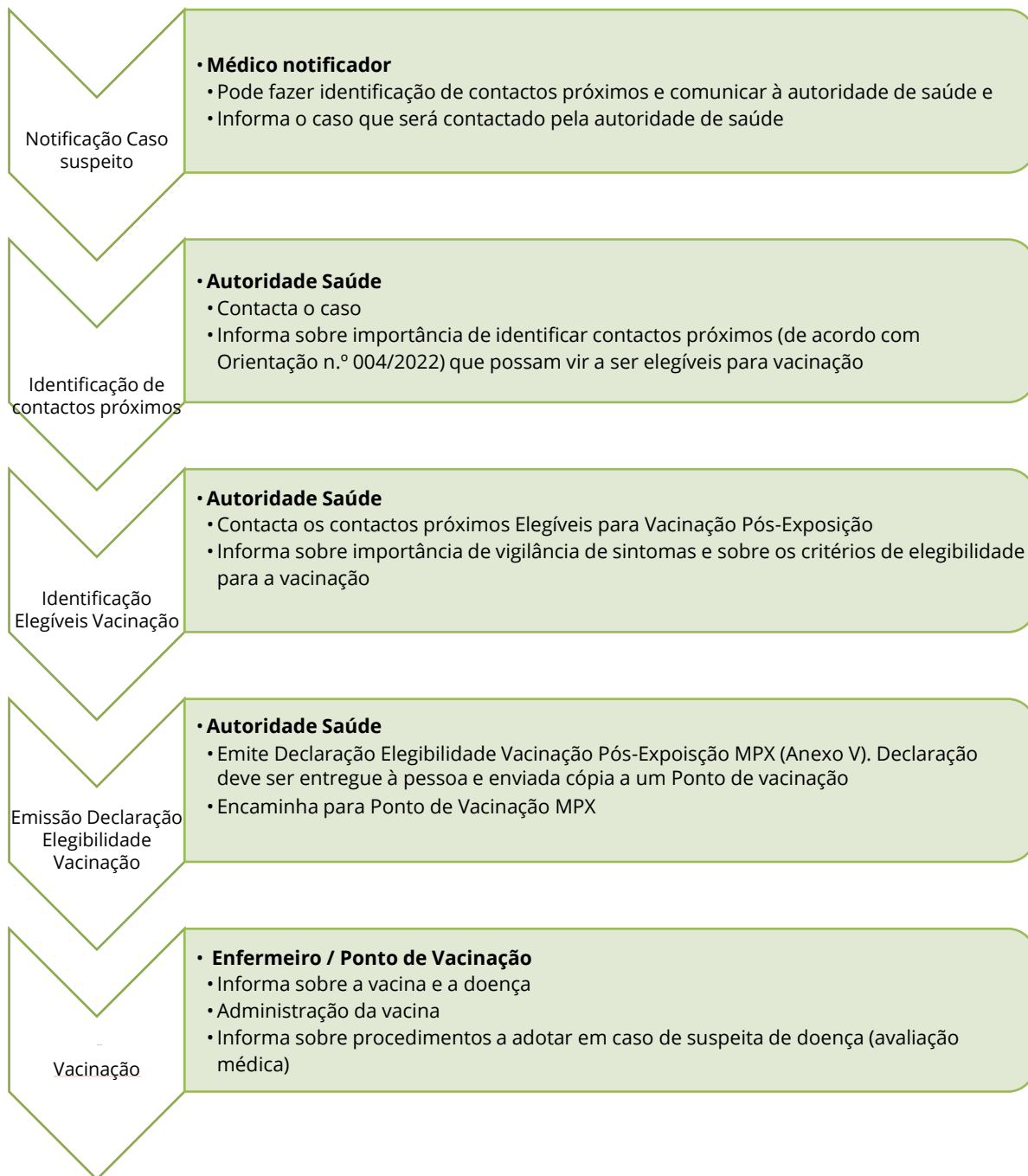
Assinatura do Médico

Estabelecimento/ Unidade de Saúde emissora: _____

Data de Emissão: ___ / ___ / 2022

Nota: Esta declaração pode ser substituída por outra, emitida informaticamente, desde que contenha a mesma informação.

Anexo IV – Fluxograma para vacinação pós-exposição de contactos próximos de casos de infeção humana por vírus Monkeypox (MPX)



Anexo V – Declaração de elegibilidade para vacinação pós-exposição contra infecção humana por vírus Monkeypox

Para os devidos efeitos, declara-se que a pessoa com o nome _____,
nascida em ___ / ___ / _____, com o número SNS _____, é elegível para vacinação pós-
exposição com a vacina MVA-BN, ao abrigo da **Norma n.º 06/2022 da DGS**.

A administração da vacina deverá ocorrer o mais precocemente possível, preferencialmente até
ao 4º dia pós-exposição, no limite máximo, até ao 14º dia após o último contacto próximo com um
caso, cumprindo o seguinte esquema vacinal:

Data da última exposição: ___ / ___ / 2022

Esquema vacinal (de acordo com a Norma n.º 06/2022 da DGS):

1 dose

2 doses (intervalo mínimo de 28 dias)

Nome do médico e número de cédula profissional:

Assinatura do Médico

Estabelecimento/ Unidade de Saúde emissora: _____

Data de Emissão: ___ / ___ / 2022

Nota: Esta declaração pode ser substituída por outra, emitida informaticamente, desde que
contenha a mesma informação.