

## DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19<sup>a</sup>

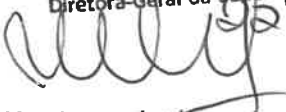
Estratégia de Vacinação contra a COVID-19: Outono-Inverno 2022-2023

## SUMÁRIO EXECUTIVO

Homologo

Graça Freitas

Diretora-Geral da Saúde

 10/08/2022

## Considerações

- Atualmente, a situação epidemiológica, em Portugal, tem tendência estável e favorável, embora seja dominada por uma linhagem de SARS-CoV-2 de elevada transmissibilidade e com potencial escape imunológico (Ómicron BA.5).
- Portugal regista uma elevada cobertura vacinal contra a COVID-19 (incluindo para uma dose de reforço), tendo sido alcançada uma cobertura de cerca de 90% na população com 60 ou mais anos de idade no final de fevereiro de 2021.
- Existe **evidência de decaimento da proteção contra infeção** conferida pela vacinação, incluindo para pessoas vacinadas com dose de reforço, mas também, embora em menor magnitude, para COVID-19 grave, hospitalização e morte.
- O fenómeno de decaimento da proteção também se observa em situações de imunidade híbrida, isto é, em pessoas vacinadas com história de infeção por SARS-CoV-2.
- Os **meses de outono-inverno são propícios para a transmissão de vírus respiratórios.**
- Existe evidência do **benefício da administração de uma segunda dose de reforço com as vacinas de mRNA atualmente autorizadas** na União Europeia, incluindo uma redução do risco de COVID-19 grave, hospitalização e morte.
- Não é conhecida a duração da proteção conferida pela administração de uma segunda dose de reforço de vacinas de mRNA atualmente autorizadas, mas antecipa-se que a **proteção contra infeção seja igualmente limitada no tempo.**
- Não existem sinais de segurança conhecidos relacionados com a segunda dose de reforço diferentes dos conhecidos para o esquema vacinal primário e para a primeira dose de reforço, confirmando o perfil de tolerabilidade e segurança das vacinas de mRNA.
- Estão em curso ensaios clínicos, e a respetiva avaliação regulamentar, com **vacinas de mRNA adaptadas** (bivalentes, isto é, contra SARS-CoV-2 original/Wuhan e variante Ómicron), para reforço vacinal, cujos resultados de

<sup>a</sup> Despacho n.º 028/2021 de 23 de dezembro da Diretora-Geral da Saúde.

imunogenicidade preliminares sugerem um potencial de maior efetividade das vacinas adaptadas contra infeção pelas variantes atualmente dominantes.

- Não são ainda conhecidos dados de efetividade contra COVID-19 grave, hospitalização e morte para as vacinas adaptadas nem a duração da proteção conferida por estas vacinas, contudo antecipa-se que possa ser, pelo menos, sobreponível à verificada para as vacinas de mRNA atualmente autorizadas.
- Neste contexto, a **estratégia de vacinação para o outono-inverno 2022-23 tem como finalidade reduzir a doença grave, as hospitalizações e a morte por COVID-19, através da vacinação de populações com maior risco de desenvolvimento de doença grave.**
- A **idade superior a 60 anos** continua a ser o principal fator de risco para doença grave, hospitalização e morte por COVID-19.
- Algumas **comorbilidades** têm sido também associadas a risco de evolução para doença grave, hospitalização e morte por COVID-19.
- Os **profissionais de saúde, de ERPI e instituições similares** podem igualmente beneficiar com a vacinação com uma dose de reforço sazonal com vacinas de mRNA, sobretudo com as vacinas adaptadas cujos dados conhecidos sugerem um potencial de maior efetividade contra infeção pelas variantes atualmente dominantes, contribuindo para a proteção indireta das populações vulneráveis a quem prestam cuidados.
- A **coadministração das vacinas de mRNA contra a COVID-19 e contra a gripe** tem demonstrado ser segura e efetiva e pode contribuir para uma maior adesão à vacinação no próximo outono-inverno.

### Recomendações

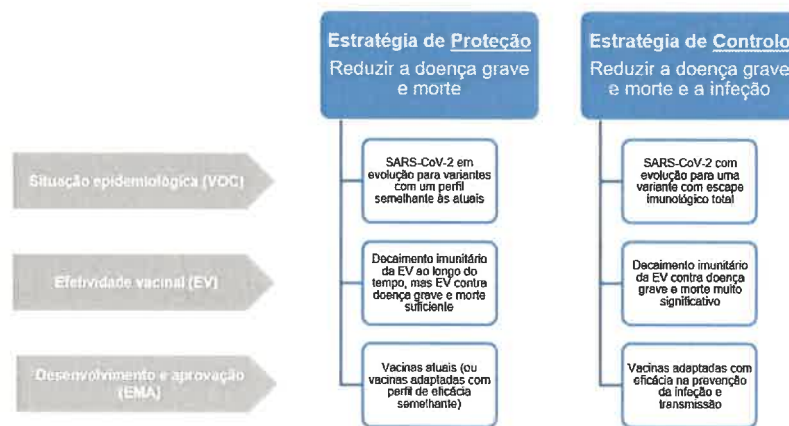
- No próximo outono-inverno mantém-se prioritária a realização e conclusão dos esquemas vacinais primários recomendados, com as vacinas de mRNA atualmente autorizadas e de acordo com a Norma 002/2021 da DGS.
- As pessoas com 5 ou mais anos de idade e com pelo menos uma das condições de imunossupressão grave, definidas na Norma 002/2021 da DGS, devem realizar uma dose adicional com vacina de mRNA, de acordo com indicação médica.
- Para a **dose de reforço vacinal do próximo outono-inverno recomenda-se a vacinação dos seguintes grupos populacionais**, independentemente das doses de reforço previamente realizadas ou da ocorrência prévia de infeção por SARS-CoV-2:
  - Pessoas com 60 ou mais de idade;

- Pessoas com 18 – 59 anos de idade com pelo menos uma das patologias definidas na Tabela 1 do presente Parecer, incluindo grávidas com estas patologias;
  - Residentes de ERPI e instituições similares;
  - Profissionais de Saúde, de ERPI e instituições similares;
  - Adolescentes de 12-17 anos de idade com pelo menos uma das patologias definidas como de risco para estas faixas etárias na Norma 002/2021 da DGS.
- **A utilização das vacinas adaptadas, caso sejam aprovadas na UE e estejam disponíveis atempadamente, é adequada para a Campanha de Vacinação Outono-Inverno 2022-23.**
  - Atendendo à efetividade contra doença grave, hospitalização e morte por COVID-19 das vacinas de mRNA atualmente autorizadas, mesmo perante as variantes dominantes, não deve ser protelada a vacinação dos grupos populacionais elegíveis com estas vacinas por indisponibilidade de vacinas adaptadas.
  - **O intervalo recomendado entre a realização da dose de reforço sazonal e a última dose de vacina ou infeção por SARS-CoV-2 é de 4-6 meses, considerando-se o intervalo mínimo de 3 meses.**
  - De forma a contribuir para a adesão à vacinação, recomenda-se, sempre que possível e tendo em conta a Norma 002/2021 da DGS, a **coadministração da vacina contra a COVID-19 e da vacina contra a Gripe.**

## ENQUADRAMENTO

No âmbito da definição da Estratégia de Vacinação contra a COVID-19 – Outono-Inverno 2022-2023, a CTVC emitiu, a 8 de junho, uma posição interina<sup>b</sup>, tendo em conta a informação e a evidência científica disponíveis, à data.

Este documento destacou que a opção por uma estratégia de vacinação para proteção da doença grave ou para controlo da infeção depende diretamente da situação epidemiológica nacional, do mecanismo de ação e da efetividade das vacinas disponíveis, da duração da proteção conferida pela vacinação e do surgimento de variantes do vírus com potencial de escape imunológico (Fig. 1).<sup>1-4</sup>



**Figura 1.** Estratégia de Proteção vs. Estratégia de Controlo, e variáveis em consideração.

Estas variáveis, levaram à antecipação de uma **estratégia de vacinação de proteção das populações mais vulneráveis**:

- A **conclusão dos esquemas atualmente recomendados** para as pessoas com 5-17 anos (esquema vacinal primário) e para as pessoas com mais de 18 anos (reforços);
- A vacinação com **reforço sazonal**, faseada e priorizada, para as pessoas que, independentemente do esquema vacinal, número de doses ou infeções por SARS-CoV-2 prévios, pertençam a grupos de risco pelo critério idade ou comorbilidade.

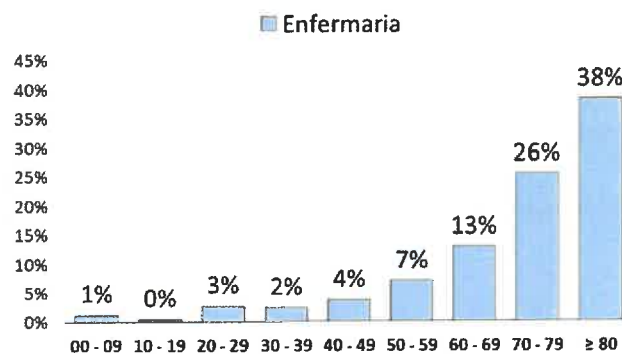
Neste enquadramento a CTVC emite o presente parecer relativo às recomendações de vacinação contra a COVID-19 para o próximo outono-inverno, considerando (1) a evolução da situação epidemiológica, (2) a acumulação do conhecimento em matéria de efetividade das vacinas, nomeadamente para doença grave, e (3) os avanços científicos para o desenvolvimento de vacinas adaptadas, bem como a respetiva avaliação regulamentar por parte da Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

<sup>b</sup> Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/pareceres-da-comissao-tecnica-de-vacinacao/posicao-interina-sobre-a-estrategia-de-vacinacao-contra-a-covid-19-outono-inverno-2022-2023.aspx>

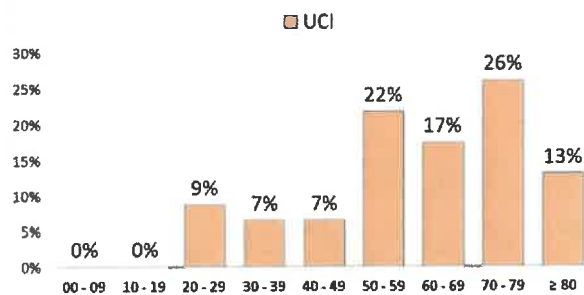
## SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E AVALIAÇÃO DE RISCO

A incidência de COVID-19 em Portugal está a decrescer desde 20 de maio de 2022. À data de 28 de julho, o número médio de novos casos diários era 3 526 (239 em 7 dias/100 mil), observando-se uma tendência decrescente em todas as regiões do país e em todos os grupos etários.

A ocupação hospitalar com doentes COVID-19 tem apresentado uma tendência decrescente ao longo de junho e julho de 2022. À data de 28 de julho, estavam ocupadas 711 camas, sendo 665 em enfermaria e 46 em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Os doentes com 60 ou mais anos de idade representam 77% da ocupação em enfermaria e 57% em UCI (Fig. 2 e 3).



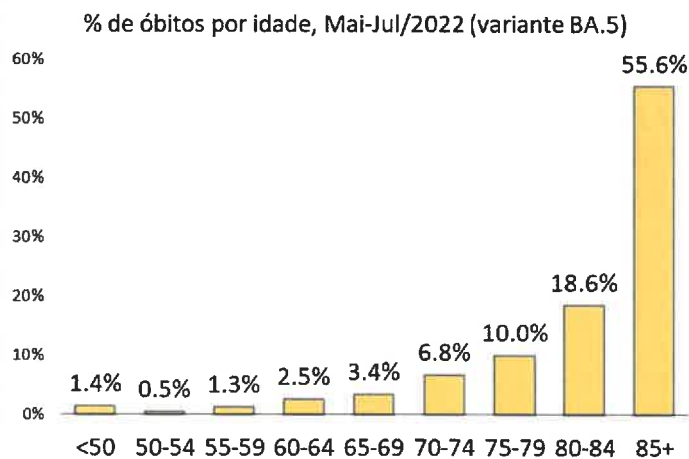
**Figura 2.** Distribuição percentual dos doentes COVID-19 hospitalizados em enfermaria por idade. Fonte: ACSS, Min Saúde.



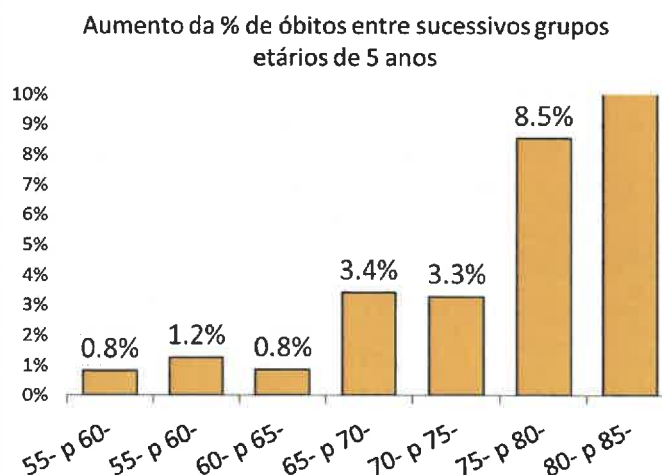
**Figura 3.** Distribuição percentual dos doentes COVID-19 hospitalizados em unidades de cuidados intensivos por idade. Fonte: ACSS, Min Saúde.

A mortalidade também apresenta uma tendência decrescente, observando-se uma média de 8 óbitos por COVID-19 por dia (16,2 óbitos em 14 dias/milhão). A letalidade média por COVID-19, globalmente, é estimada em 0,18% dos casos confirmados, sendo mais elevada nos 80 ou mais anos de idade (2,2%), seguida dos 70-79 anos (0,3%). Durante maio-julho de 2022, período dominado pela linhagem BA.5, 74% dos óbitos ocorreram em idosos com 80 ou mais anos de idade, 17% em 70-79 anos e 6% em 60-69 anos.

Dentro do grupo etário 60-69 anos, em maio-julho de 2022, os subgrupos 60-64 anos e 65-69 anos tiveram, respetivamente, 2,5% e 3,4% do total de óbitos, uma diferença de apenas 0,8 pontos percentuais (Fig. 4). É a partir dos 70 anos de idade que se observam aumentos mais significativos na percentagem de óbitos, entre idades sucessivas, à medida que a idade aumenta, ampliando-se muito esta variação a partir dos 80 anos (Fig. 5).

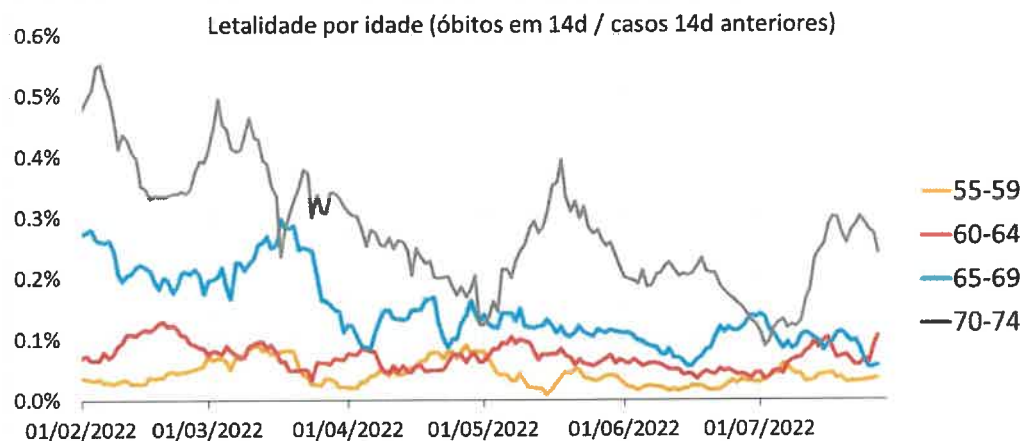


**Figura 4.** Distribuição percentual dos óbitos por idade em maio-julho 2022.  
Fonte: BI-SINAVE/DGS.



**Figura 5.** Aumento da percentagem de óbitos entre sucessivos grupos etários de 5 anos. As ordenadas foram truncadas em 10% para melhor visibilidade; o aumento na passagem do grupo etário de 60-64 para 65-70 é de 0,8%, e na passagem de 80-84 para 85-90 anos é de 37% (barra truncada). Fonte: BI-SINAVE/DGS.

Em maio-julho de 2022, a letalidade dos subgrupos 60-64 anos e 65-69 anos foram, respetivamente, 0,06% e 0,10% (n.º de óbitos em 14 dias dividido pelo número de casos nos 14 dias anteriores). Quando a letalidade é calculada em tempo contínuo, observa-se que a diferença entre estes subgrupos tem diminuído desde abril de 2022 e, em particular, desde 24 de julho a letalidade aos 60-64 anos chegou mesmo a superar a dos 65-69 anos (Fig. 6). Em termos absolutos, estes valores de letalidade são baixos, não obstante, o risco de morte por COVID-19 aos 65-69 anos foi aproximadamente 50% superior ao risco aos 60-64 anos (RR=1,56; IC95%: 1,11-2,20).



**Figura 6.** Letalidade por idade, entre 55 e 75 anos, com subgrupos de 5 anos, de 1 de fevereiro a 27 de julho de 2022. Fonte: BI-SINAVE/DGS.

### Cobertura vacinal

A cobertura vacinal com o esquema primário completo é presentemente de 93%, sendo o grupo etário menos vacinado o das crianças de 5 a 11 anos, com uma cobertura de 43,4%.

A cobertura vacinal com o primeiro reforço, tendo por denominador a população elegível, é de 85%, sendo em maiores de 60 anos superior a 94%, tendo sido alcançada uma cobertura de cerca de 90% na população com 60 ou mais anos de idade no final de fevereiro de 2021. Desta forma, estima-se que **a maioria da população entre os 60 – 79 anos** (que não foi elegível para a vacinação com segunda dose de reforço durante a primavera-verão), **realizou o primeiro reforço de vacina contra a COVID-19 há cerca de 6 meses.**

No que respeita ao segundo reforço, em pessoas com 80 ou mais anos de idade, a cobertura vacinal é, à data de 28 de julho, de 63%.

### Variantes em circulação e escape vacinal

A linhagem BA.5 da variante Ómicron, caracterizada pela presença das mutações L452R e F486V na proteína *Spike* (associadas a escape ao sistema imunitário) é dominante em

Portugal desde a semana 19 (9 de maio de 2022 a 15 de maio de 2022), apresentando uma frequência relativa de 95% na semana 28 (11 de julho de 2022 a 17 de julho de 2022).<sup>5</sup>

As restantes linhagens da variante Ómicron apresentam uma frequência reduzida. Nas semanas 27 a 28, as linhagens BA.4, BA.2 e BA.2.12.1 representaram 2,7%, 2,4% e 2% das sequências analisadas, respetivamente, não tendo sido ainda, à data, detetada em Portugal a linhagem de interesse BA.2.75.<sup>5</sup>

A maior capacidade de transmissão das linhagens BA.4 e BA.5, primeiramente observada em África do Sul e depois em Portugal, comparativamente com a linhagem BA.2, pode estar associada à capacidade de evasão da resposta imunológica contra a infeção (induzida pela vacinação ou por infeção prévia) e, ainda, ao decaimento da proteção ao longo do tempo<sup>6</sup>, dado que:

- Durante a onda associada à linhagem BA.5 da Ómicron, foi observado, em Portugal, um maior número de reinfeções comparativamente com o observado no período de predominância das linhagens BA.1 e BA.2.<sup>6</sup> Isto é consistente com o facto da linhagem BA.5 ser uma variante com maior capacidade de evasão ao sistema imunitário, comprovado por vários estudos.<sup>7-9</sup> Em recuperados de infeção por BA.1, foi descrita uma redução de 8 vezes na capacidade neutralizante para a linhagem BA.5 comparativamente com a BA.1.<sup>8</sup>
- O risco de reinfeções por BA.5 aumentou substancialmente por se tratar de uma linhagem diferente, antigénica e geneticamente, das linhagens da Ómicron que a antecederam.<sup>10</sup> Um estudo recentemente realizado em Portugal mostrou que a linhagem BA.5 está associada a elevado risco de reinfeção comparativamente com a BA.2, independentemente do estado vacinal. Evidenciou, no entanto, que apesar da menor efetividade da vacina para a BA.5 comparativamente com a BA.2, o reforço vacinal contra a COVID-19 continua a constituir uma proteção importante contra a doença grave associada à infeção por BA.5.<sup>11</sup>

### Outono-Inverno e Frio

Embora não esteja estabelecida a sazonalidade da infeção por SARS-CoV-2, dada a imprevisibilidade da evolução do vírus e aparecimento de novas variantes e linhagens, antecipa-se que **os meses de frio se associem a comportamentos sociais que favoreçam a transmissibilidade dos vírus respiratórios**, que em conjunto com outros fatores bem estabelecidos em matéria de Saúde Sazonal, **podem propiciar o aumento da procura dos serviços de saúde**.

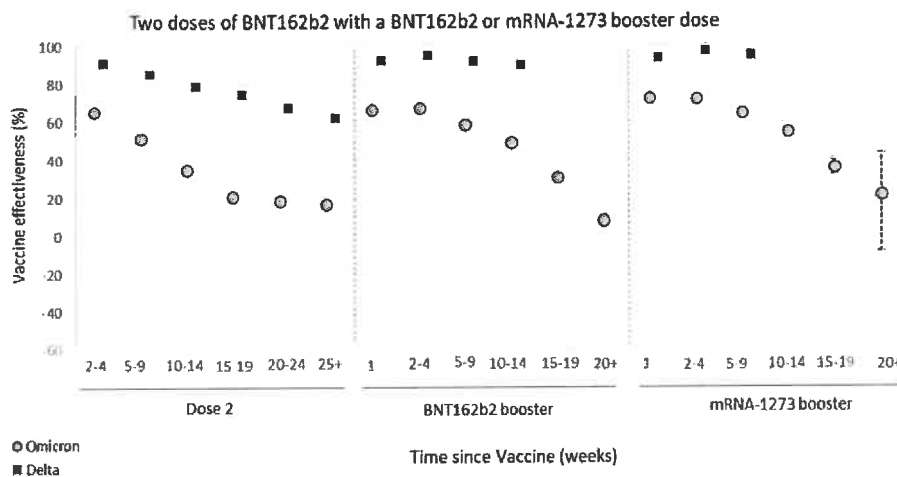
Tendo em conta a experiência adquirida com a COVID-19 nas duas últimas épocas de outono-inverno, em que se assistiu a um aumento da incidência da infeção por SARS-CoV-2 e à conseqüente pressão sobre o sistema de saúde, considera-se, em linha com as recomendações da OMS e do ECDC, ser fundamental a implementação de uma Campanha de Vacinação contra a COVID-19, nesta altura do ano, procurando reduzir a doença grave,

hospitalização e morte por COVID-19 bem como o impacto de um aumento da incidência da infeção por SARS-CoV-2 no sistema de saúde e na vida social e económica.

## EFETIVIDADE VACINAL

### Duração do Proteção do Primeiro Reforço

A evidência atual mostra de forma consistente que **existe diminuição, ao longo do tempo, da proteção conferida pelas vacinas, sobretudo para a infeção por SARS-CoV-2, mas também, ainda que em menor magnitude, para a doença grave.** Este fenómeno (*waning immunity*) verifica-se quer para o esquema vacinal primário, quer para a dose de reforço (Fig. 7).



**Figura 7.** EV vacinal contra infeção após esquema primário e 1ª dose de reforço com vacina de mRNA.<sup>12</sup>

Existe decaimento da proteção imunitária conferida pela dose de reforço contra infeção sintomática para valores entre os 20-30% após 5-6 meses da administração da dose de reforço, de acordo com os dados publicados pelo *UK Health Security Agency*<sup>12-14</sup>. A administração de uma dose de reforço permite atingir uma efetividade vacinal (EV) moderada contra infeção sintomática, mas esta efetividade tende rapidamente para zero em poucas semanas.<sup>12</sup>

Contudo, ao contrário da alta EV contra infeção que se observava para VoC anteriores (especialmente Alpha), **não parece que as vacinas atualmente em uso, mesmo após reforços, permitam um impacto significativo na infeção e transmissão das VoC dominantes, embora se verifique uma EV elevada na proteção contra doença grave e morte.**<sup>12</sup>

Existe também um decaimento, embora menor, da proteção imunitária conferida pela (primeira) dose de reforço contra hospitalizações e morte (na ordem dos 10% de redução da

efetividade) após mais de 100 dias desde a administração da dose de reforço, de acordo com os dados publicados pelo *UK Health Security Agency*<sup>12</sup>;

De um modo geral, os estudos realizados durante o período em que as linhagens BA.1 e BA.2 foram dominantes, sugerem uma efetividade vacinal elevada contra a doença grave nos primeiros 2-3 meses após a vacinação (77-94%), começando a diminuir consideravelmente após esse período (53-100%) (Fig. 8a).<sup>13,15-18</sup>

Para a população em geral (imunocompetente), a vacinação com uma dose de reforço, continua a apresentar elevados níveis de efetividade contra *outcomes* de gravidade. Segundo dados do UK de 28 de abril<sup>12</sup>, a EV contra óbito, estimada para a população com 50 ou mais anos de idade, é de 87,6% cerca de 10 semanas após a vacinação com 3ª dose (Fig. 8b).

TABLE 2. (Continued) mRNA COVID-19 vaccine effectiveness\* against laboratory-confirmed COVID-19-associated† emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults aged ≥18 years, by number and timing of vaccine doses<sup>§</sup> — VISION Network, 10 states, † August 2021–January 2022\*\*

Characteristic	Total	SARS-CoV-2 positive test result no. (%)	VE fully adjusted % (95% CI)*	Waning trend p value††
Any mRNA vaccine, 3 doses	10,957	471 (4)	93 (92–94)	<0.001
<2 mos	7,332	221 (3)	95 (94–95)	
2–3 mos	3,413	211 (6)	91 (89–92)	
≥4 mos	212	39 (18)	81 (72–87)	
Delta-predominant period				
Unvaccinated (Ref)	36,214	14,445 (40)	—	—
Any mRNA vaccine, 2 doses	38,707	3,315 (9)	85 (84–85)	<0.001
<2 mos	1,574	49 (3)	94 (92–96)	
2–3 mos	2,790	154 (6)	91 (89–92)	
4 mos	3,129	192 (6)	90 (89–92)	
≥5 mos	31,214	2,920 (9)	82 (82–83)	
Any mRNA vaccine, 3 doses	8,124	195 (2)	95 (95–96)	<0.001
<2 mos	6,071	118 (2)	96 (95–97)	
2–3 mos	2,030	74 (4)	93 (91–95)	
≥4 mos	23	3 (13)	76 (14–93)	
Omicron-predominant period				
Unvaccinated (Ref)	3,911	1,890 (48)	—	—
Any mRNA vaccine, 2 doses	3,619	979 (27)	55 (50–60)	0.01
<2 mos	88	22 (25)	71 (51–83)	
2–3 mos	294	69 (23)	65 (53–74)	
4 mos	150	42 (28)	58 (38–71)	
≥5 mos	3,087	846 (27)	54 (48–59)	
Any mRNA vaccine, 3 doses	2,833	276 (10)	88 (86–90)	<0.001
<2 mos	1,261	103 (8)	91 (88–93)	
2–3 mos	1,383	137 (10)	88 (85–90)	
≥4 mos	189	36 (19)	78 (67–85)	

Figura 8a. EV vacinal contra hospitalização morte após esquema primário e 1ª dose de reforço com vacina de mRNA.<sup>19</sup>

Dose	Interval after dose	Odds Ratio	VE (95% CI)
2	25+ weeks	0.52 (0.34-0.81)	47.9 (19.3 to 66.4)
3	2-4 weeks	0.06 (0.03-0.12)	93.6 (88 to 96.6)
3	5-9 weeks	0.11 (0.07-0.17)	88.9 (83.4 to 92.6)
3	10+ weeks	0.12 (0.09-0.18)	87.6 (81.9 to 91.5)

Figura 8b. EV vacinal contra morte após esquema primário e 1ª dose de reforço com vacina de mRNA.<sup>12</sup>

Estes dados vão ao encontro dos dados apresentados à CTVC, sob confidencialidade, pelo INSA, I.P.

À data, não é ainda conhecida a duração da imunidade conferida pelas doses de reforço com as vacinas autorizadas, para além dos 6 meses.

## Duração da Proteção do Segundo Reforço

Os estudos publicados sobre a utilização da segunda dose de reforço são, ainda, muito limitados.

Estes estudos sugerem que este **reforço (segundo) pode reduzir o risco de infeção, doença grave e morte entre a população idosa ou mais vulnerável, embora não se conheça qual a duração desse benefício** <sup>16,20-24</sup>.

- A maior parte destes estudos foram realizados em Israel, mas inclui-se igualmente um estudo do Canadá relativamente à população residente em ERPI. No maior estudo de mundo real com mais de 180 000 pessoas vacinadas com segundo reforço e mais de 180 000 pessoas vacinadas com primeiro reforço (média de idades 72 anos, 67 – 78) verificou-se que a administração de um segundo reforço foi efetiva (no curto prazo) na redução dos *outcomes* relacionadas com a COVID-19, incluindo doença grave e morte (Fig. 9).<sup>23</sup>

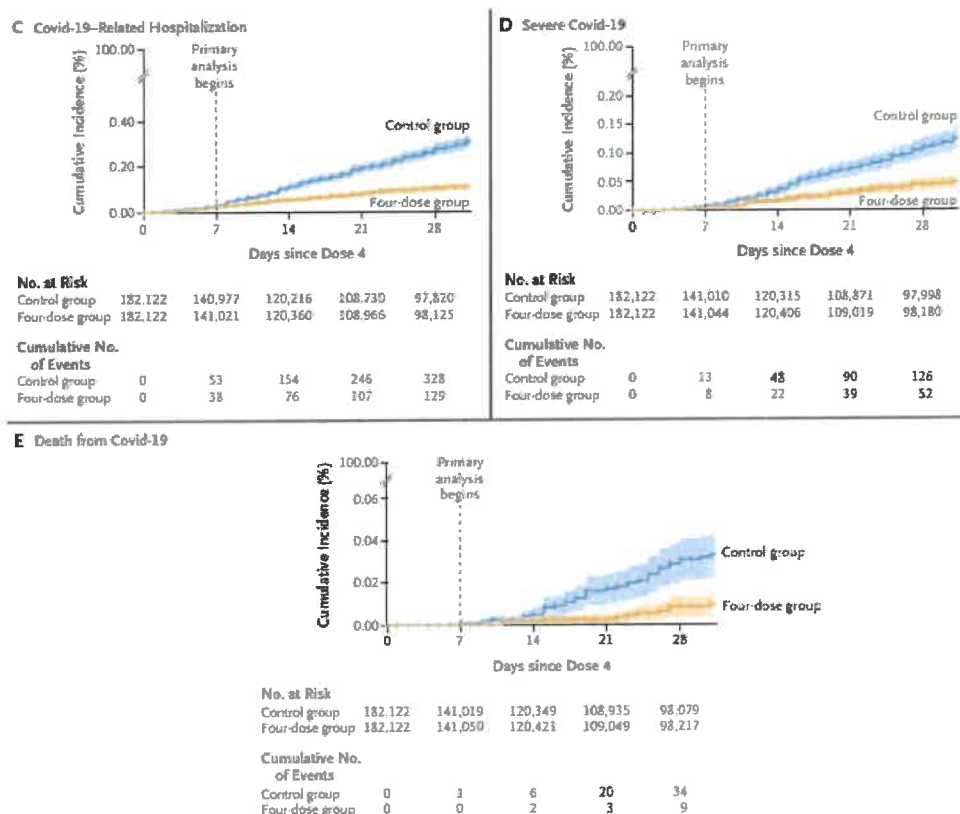
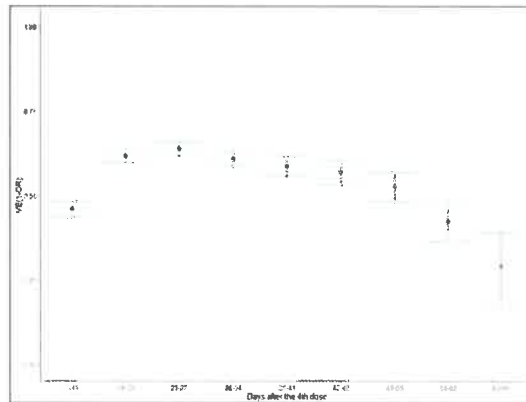


Figura 9. Efetividade da quarta dose contra infeção por SARS-CoV-2 relativamente a três doses.<sup>23</sup>

- A evidência disponível sugere que o **fenómeno de decaimento da proteção imunitária também se verifica para a segunda dose de reforço (Fig. 10), podendo ocorrer mais precocemente do que o verificado para a primeira dose de reforço** (com valores de cerca de 25% de EV após 60 dias da administração do

segundo reforço);<sup>21</sup> Um estudo desenvolvido nos EUA, entre dezembro de 2021 e junho de 2022, período em que a variante BA.1 e BA.2/BA.2.12.1 eram dominantes, apresenta uma redução na EV de 85% (95% CI: 81-89%) para 52% (95% CI: 44-59%), quando se altera de BA.1 para BA.2, cerca de mais de 120 dias após a terceira dose.<sup>19</sup>



**Figura 10.** Efetividade ajustada da quarta dose contra infecção por SARS-CoV-2 relativamente a três doses.<sup>21</sup>

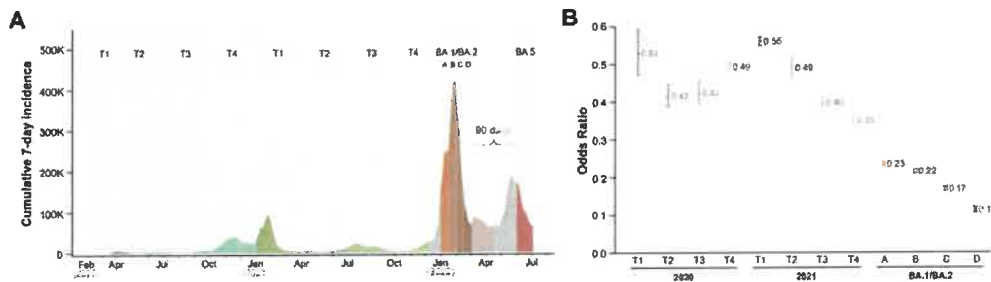
### Duração da Proteção por Infecção Prévia

Com o aparecimento de novas variantes e linhagens têm-se assistido a **um aumento da frequência de (re-) infecções por SARS-CoV-2 em pessoas previamente infetadas.**<sup>25</sup>

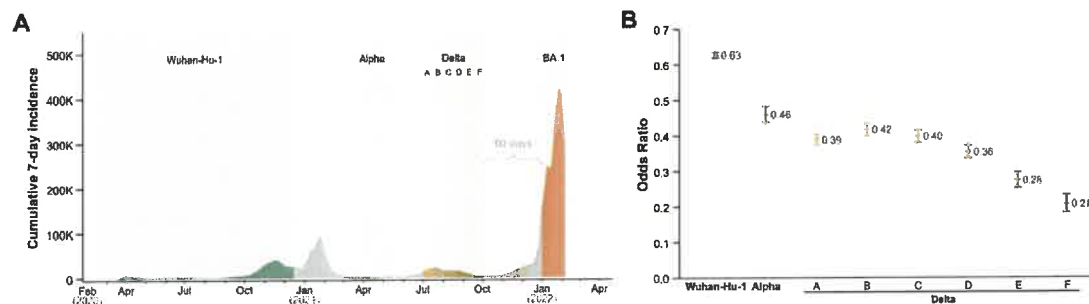
**Os dados atuais sugerem consistentemente que a proteção conferida por variantes pré-Ómicron contra linhagens Ómicron é menor que aquela conferida por linhagens Ómicron contra outras linhagens.**<sup>26-28</sup>

Devido ao facto de as infeções pré-Ómicron terem ocorrido há mais tempo, estes dados são difíceis de interpretar pela dificuldade em distinguir o efeito resultante do tempo decorrido desde a infeção, do efeito da alteração estrutural das diferentes variantes.

Num estudo realizado com dados de Portugal, por membros da CTVC e colaboradores da DGS, verificou-se que ocorre uma rápida perda de proteção contra infeção (todas as manifestações clínicas) nos 3-4 meses após a infeção.<sup>26-28</sup> Isto é verificado para o risco de infeção por Ómicron BA.1 em pessoas previamente infetadas por Delta, ou para o risco de infeção por Ómicron BA.5 em pessoas previamente infetadas pela linhagem BA.1/BA.2. Contudo, este valor decai mais lentamente 4-5 meses após infeção. Estes dados sugerem que a proteção por infeção prévia vai sendo progressivamente reduzida, mas mantém um nível significativo durante um período prolongado (Fig. 10a e 10b). Este estudo não avaliou a proteção contra doença grave, que se admite decair mais lentamente que a proteção contra infeção assintomática (de acordo com dados conhecidos de proteção induzida por vacinação).<sup>25</sup>



**Figura 10a.** Diminuição da proteção conferida por infecção prévia. **A.** identificámos períodos (em diferentes cores) onde uma variante representava >90% das amostras identificadas (dados da monitorização da diversidade genética de SARS-CoV-2<sup>4</sup>). Dividimos o período de dominância de BA.1/BA.2 em quatro intervalos de 15 dias cada. Calculámos o risco de infeção (odds ratio, OR) no período de dominância de BA.5 (1 de junho a 4 de julho) para pessoas com uma primeira infeção nos quatro intervalos do período BA.1/BA.2 (A a D), e para cada trimestre dos dois anos anteriores. Pessoas com uma segunda infeção antes de 1 de junho foram excluídas do estudo. **B.** Risco de infeção (OR) durante o período de dominância de BA.5 para cada um dos grupos em relação ao grupo de pessoas sem infeção documentada até 1 de junho.



**Figura 10b.** Diminuição da proteção conferida durante o período de circulação da variante Delta para infeção por BA.1/BA.2. **A.** Dividimos o período de dominância da variante Delta em intervalos de 15 dias cada. Calculámos o risco de infeção (OR) no primeiro mês do período de dominância de BA.1/BA.2 para pessoas com uma primeira infeção nos seis intervalos do período Delta, e para uma primeira infeção em períodos de dominância de variantes anteriores. Pessoas com uma segunda infeção antes do período BA.1/BA.2 foram excluídas. **B.** Risco de infeção (OR) durante o período de dominância de Delta para cada um dos grupos em relação ao grupo de pessoas sem infeção documentada.

## VACINAS DE mRNA ADAPTADAS

### Enquadramento Regulamentar

Iniciou-se a 15 junho 2022, a avaliação em *Rolling Review* de uma vacina Comirnaty® adaptada.<sup>29</sup> Não foi tornada pública em que consistia esta vacina adaptada porque nesta data ainda não estava definida a composição das futuras vacinas adaptadas, a qual estaria dependente de uma posição concertada a nível global entre as autoridades de saúde, a

Organização Mundial da Saúde e as Agências Regulamentares como a EMA e outros membros da *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA). A submissão dos dados completos aconteceu a 19 julho 2022<sup>30</sup>.

Em linha com as recomendações da EMA e ICMRA, a BioNTech decidiu avançar com o pedido de autorização da vacina bivalente adaptada à Ómicron BA.1 (composta pela sequência de mRNA que codifica para a proteína Spike da estirpe original e uma segunda sequência de mRNA que codifica para a proteína Spike da sublinhagem BA.1 da VoC Ómicron), **para pessoas com 12 ou mais anos de idade**.

Iniciou-se a 17 junho de 2022, a avaliação em *Rolling Review* de uma vacina Spikevax® adaptada.<sup>31</sup> Esta é uma vacina bivalente composta pela sequência de mRNA que codifica para a proteína *Spike* da estirpe original e uma segunda sequência de mRNA que codifica para a proteína *Spike* da VoC Ómicron.

A 28 junho 2022 decorreu a reunião do comité de aconselhamento da *Food and Drug Administration* (FDA) *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee* (VRBPAC) que recomendou que as vacinas a serem administradas nos Estados Unidos da América (EUA) no próximo outono, deverão ser específicas para a variante Ómicron<sup>32</sup>.

A 30 junho 2022 decorreu um *workshop* da ICMRA, copresidido pela EMA e FDA, com o objetivo de identificar os princípios-chave que suportam a adaptação das vacinas contra a COVID-19 para melhor se aproximar das variantes Ómicron e garantir o alinhamento regulamentar global<sup>33</sup>. Entre os oradores esteve a OMS e o vice-presidente do WHO *Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition* (TAG-CO-VAC). Os membros da ICMRA e OMS concordaram que as **vacinas COVID-19 autorizadas continuam a oferecer proteção contra doença grave, hospitalização e morte e recomendam o seu uso tanto para séries primárias como para doses de reforço**. De acordo com os dados emergentes, **recomendam que as próximas vacinas sejam bivalentes, dirigidas a duas estirpes de SARS-CoV-2, uma das quais deve ser uma estirpe Ómicron**, de modo a ser obtida uma maior abrangência da resposta imune. **Estas vacinas bivalentes devem, numa primeira fase e até mais dados adicionais serem obtidos, ser apenas usadas como dose de reforço**. Consideraram igualmente que a inclusão de outras variantes, como a Beta, pode igualmente ser considerada se os dados de ensaios clínicos demonstrarem um nível adequado de atividade neutralizante contra Ómicron e outras VoCs. Salientaram ainda a importância do planeamento de estudos de efetividade com as vacinas adaptadas para determinar o nível de proteção conferido contra infeção, hospitalização e morte em contexto de mundo real.

No mesmo dia 30 junho 2022<sup>34</sup>, a FDA publicou a decisão de recomendar, para as vacinas COVID-19 adaptadas, a serem administradas como dose de reforço a partir do meio do outono, a inclusão da componente Ómicron BA.4/5. Para esquemas primários a FDA continua a recomendar as vacinas autorizadas. A FDA deixa assim de considerar para aprovação vacinas específicas para a Ómicron BA.1 em avaliação na EMA, tendo

recomendado às empresas o início imediato de ensaios clínicos com vacinas adaptadas à Ómicron BA.4/5.

### Ensaio Clínicos

Os dados relativos ao decaimento da proteção conferida pelas vacinas, sobretudo para infeção por SARS-CoV-2, mas também (embora em menor magnitude) para a doença grave por COVID-19, bem como o surgimento de variantes e linhagens (Ómicron) com capacidade de evasão imunológica, motivou o desenvolvimento de vacinas adaptadas às VoCs.

Atualmente, **não foram ainda tornados públicos os dados que estão a ser obtidos nos vários ensaios clínicos em curso com as novas vacinas adaptadas, enquanto decorre a avaliação regulamentar por parte da EMA**, pelo que a maior parte da informação disponível resulta de comunicados de imprensa publicados pelas respetivas empresas.<sup>35</sup>

- A Moderna publicou, em abril de 2022,<sup>36,37</sup> dados relativos a uma vacina bivalente com 9 mutações específicas da proteína *Spike* da variante Beta (mRNA-1273.211), algumas das quais persistentes noutras variantes, incluindo Ómicron. Os dados preliminares com esta vacina indicam, um mês após administração, superioridade da resposta em anticorpos neutralizantes quando comparada com a vacina original contra a estirpe original, variante Beta, Delta e Ómicron (2,20 vezes (95% IC: 1,74,-2,79)), e quando administrada como dose de reforço (50 µg). Esta superioridade contra a estirpe original e contra as variantes Beta e Ómicron (2,15 vezes (95% IC: 1,66,-2,78) manteve-se pelo menos 6 meses após a sua administração. A dose administrada desta vacina bivalente foi, em geral, bem tolerada nos 300 participantes que receberam uma dose de 50 µg e nos 595 participantes que receberam o dobro da dose, com uma reatogenicidade comparável da dose de 50 µg à dose de reforço de 50 µg da vacina original (mRNA-1273, Spikevax®).
- Paralelamente, a **Moderna iniciou o desenvolvimento de uma vacina bivalente adaptada incorporando 32 mutações específicas na proteína *Spike* da variante Ómicron (mRNA-1273.214), atualmente em avaliação na EMA**. Esta vacina está em estudo no âmbito de um ensaio clínico de Fase 2/3. Dados preliminares de 8 junho 2022<sup>38</sup> indicam que a vacina bivalente, que consiste numa combinação da estirpe ancestral Wuhan (D614G)/Ómicron (mRNA-1273.214), cumpre, com a dose de 50 µg, todos os *endpoints* pré-especificados, incluindo superioridade (medida pela razão da média geométrica dos títulos (GMR) com limite inferior do intervalo de confiança de 97,5% >1) contra a variante Ómicron BA.1 *versus* a vacina autorizada, apresentando média geométrica de títulos de anticorpos neutralizantes contra a Ómicron 8 vezes mais elevada em indivíduos seronegativos um mês após a administração (GMR 1,75 (97,5% IC (1,49-2,04)) (média geométrica dos títulos [GMT] contra Ómicron 2371 (IC: 2071-2718) para mRNA-1273-214 vs. 1473 (IC: 1271-1708) para a vacina original).

Os *endpoints* primários de não-inferioridade contra a estirpe ancestral de SARS-CoV-2 (D614G) foram também atingidos com GMR de 1,22 (97,5% IC 1,08-1,37) (GMT contra estirpe ancestral 5977 (IC: 5322-6713) para a vacina mRNA-1273.214 vs. 5649 (IC: 5057-6311) para a vacina original. Também os anticorpos de ligação apresentaram títulos significativamente mais elevados contra todas as variantes de preocupação (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Ómicron) para a vacina bivalente mRNA-1273.214 vs. a vacina autorizada.

Os perfis de segurança e tolerabilidade para a vacina bivalente administrada como segunda dose de reforço mostraram, entre os 437 participantes do ensaio, ser consistentes com a anterior dose de reforço da vacina original.

Aguarda-se a publicação formal destes dados que, entretanto, já foram submetidos às autoridades para avaliação.

- A 22 de junho 2022<sup>39</sup>, a Moderna anunciou dados adicionais obtidos no mesmo ensaio de Fase 2/3 (18-85 anos) com a vacina bivalente Wuhan/Ómicron (mRNA-1273.214) que demonstrou também resposta potente de anticorpos neutralizantes contra as linhagens da Ómicron BA.4 e BA.5. Os dados contra BA.4/5 foram atualizados em comunicado de imprensa a 11 julho 2022.<sup>40</sup> Um mês após a administração da vacina a participantes anteriormente vacinados e que receberam dose de reforço, a resposta, independente da idade ou de infeção prévia, foi de 5,4 vezes superior (95% IC: 5,0 – 5,9) contra BA.4/5, e de 6,3 vezes superior (95% IC: 5,7-6,9) para o subgrupo de participantes seronegativos que receberam a vacina bivalente, e 3,5 vezes (95% IC: 3,2 – 3,9) no grupo que recebeu a vacina autorizada. No entanto, os títulos de anticorpos neutralizantes contra BA.4/5 são cerca de 3 vezes inferiores àqueles reportados contra a Ómicron BA.1. 1 mês após a administração da dose de reforço com mRNA-1273.214, os GMT contra BA.4/BA.5 foram 941 (95% IC: 826, 1071) em todos os participantes, 776 (95% IC: 719, 838) nos participantes seronegativos e 458 (95% IC: 421, 499) com dose de reforço com vacina autorizada. Estes valores traduzem-se numa GMR de 1,69 (95% IC: 1,51-1,90) quando comparada com a vacina original em participantes sem infeção prévia. Para contextualizar, estudos observacionais anteriores<sup>41</sup> com a terceira dose da vacina aprovada mostram indução de GMT neutralizantes contra BA.1 de 629 (95% IC: 526, 751) e contra Delta de 828 (95% IC: 738, 928) e efetividade contra infeção e hospitalização por Delta e BA.1.<sup>41,42</sup> A significativa maior resposta imunológica após dose de reforço da vacina mRNA-1273.214 vs. vacina autorizada é observada também independentemente da idade (adultos 18-64 anos e ≥ 65 anos). Aguarda-se a publicação destes dados que, entretanto, já foram submetidos às autoridades para avaliação. Nessa mesma comunicação a empresa informa que está em desenvolvimento simultâneo uma nova vacina bivalente baseada na sequência da proteína *Spike* das linhagens Ómicron BA.4/BA.5 (mRNA-1273.222) em linha com as orientações da FDA e que esperam submeter pedidos para aprovação para uso no próximo outono para as duas vacinas bivalentes mRNA-1273.214 (25 µg Wuhan/25 µg Ómicron BA.1) e mRNA-1273.222 (25 µg Wuhan/25 µg Ómicron BA.4/BA.5).

- A 25 junho 2022<sup>43</sup>, em comunicado, **as empresas Pfizer/BioNTech anunciaram que a sua vacina monovalente Ómicron BA.1 administrada como 4ª dose em estudo de Fase 2/3** que envolveu 1234 participantes (≥56 anos) é capaz de gerar, 1 mês após a administração, uma resposta em anticorpos neutralizantes contra BA.1 que é 2-3 vezes mais potente que uma dose de reforço adicional da vacina original (13,5 e 19,6 vezes maior título de anticorpos neutralizantes com doses de 30 µg e 60 µg, respetivamente) enquanto que a sua vacina bivalente Wuhan/Ómicron BA.1 induz uma resposta 1,5-2 vezes superior (9,1 e 10,9 vezes maior título de anticorpos neutralizantes contra Ómicron) e como tal consistente com critério regulamentar de superioridade *versus* vacina autorizada (medido pelo GMR com limite inferior do intervalo de confiança de 95% >1). Os GMR para a vacina monovalente 30 µg e 60 µg vs. a vacina original foram de 2,23 (95% IC: 1,65-3,00) e 3,15 (95% IC: 2,38- 4,16), respetivamente. Para a vacina bivalente estes valores foram 1,56 (95% IC: 1,17-2,08) e 1,97 (95% IC: 1,45-2,68), respetivamente. Dados laboratoriais preliminares indicam que ambas as vacinas candidatas neutralizam Ómicron BA.4/BA.5 mas numa menor extensão (3 vezes menor) do que contra Ómicron BA.1. Ambas as vacinas mostram perfis de segurança e tolerabilidade favoráveis semelhantes à vacina original. Estes dados, bem como dados da vacina candidata específica para a variante Beta, foram submetidos às autoridades para avaliação.
- Em comunicado a 27 julho 2022<sup>44</sup>, as empresas **Pfizer/BioNTech** anunciaram o início de um ensaio de Fase 2 aleatorizado, controlado por comparador ativo (vacina bivalente Wuhan/Ómicron BA.1), ocultado para o observador, para avaliar a segurança, tolerabilidade e resposta imunológica a uma vacina bivalente adaptada mRNA (30µg) melhorada (NCT05472038). Esta vacina - BNT162b5 - consiste em mRNAs que codificam para proteínas *Spike* melhoradas para estirpe ancestral e a variante Ómicron BA.2. A sequência de mRNA foi alterada para produzir uma proteína *Spike* que se espera promover um aumento na intensidade e cobertura da resposta imune para aumentar a proteção contra a COVID-19. Este estudo decorrerá nos EUA, recrutando cerca de 200 participantes (18-55 anos) que receberão 1 dose de reforço de uma vacina autorizada nos EUA pelo menos 90 dias antes. Os participantes serão estratificados por intervalo de tempo desde a última dose da vacina COVID-19 (3-6 meses e >6 meses).

### Dados de Segurança

Relativamente à segunda dose de reforço, os dados sobre a segurança da vacinação com vacinas autorizadas são, ainda, limitados. No entanto, na vacinação ocorrida em diversos países até ao momento, **não foi identificado um perfil de segurança distinto do conhecido para a primeira dose de reforço, nem foram outros conhecidos sinais de segurança.**<sup>24</sup>

Os dados disponíveis sobre as **vacinas adaptadas**, ainda em avaliação, por *Rolling Review* pela EMA, sugerem um **perfil de tolerabilidade e reatogenicidade comparável** ao conhecido para as vacinas de mRNA atualmente autorizadas, incluindo relativamente à administração de dose de reforço (primeiro reforço).<sup>45,46</sup>

## ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO PARA O OUTONO-INVERNO

Considerando que

- Atualmente, a situação epidemiológica, em Portugal, tem tendência estável e favorável, embora seja dominada por uma linhagem de elevada transmissibilidade e com potencial escape imunológico (Ómicron BA.5);
- Existe evidência de decaimento da proteção conferida pela vacinação, incluindo a dose de reforço, sobretudo para infeção por SARS-CoV-2, mas também, embora em menor magnitude, para COVID-19 grave, hospitalização e morte;
- Os meses de outono-inverno são propícios para a transmissão de vírus respiratórios, com conseqüente aumento da procura dos serviços de saúde;
- Existe evidência do benefício da administração de uma segunda dose de reforço com as vacinas de mRNA atualmente autorizadas na União Europeia, incluindo para a redução do risco de COVID-19 grave, hospitalização e morte;
- Não é conhecida a duração da proteção conferida pela administração de um segundo reforço de vacinas de mRNA, mas antecipa-se que a sua duração na proteção contra infeção seja limitada no tempo;
- Não existem sinais de segurança conhecidos relacionados com a segunda dose de reforço diferentes dos conhecidos para o esquema vacinal primário e para a primeira dose de reforço, confirmando o perfil de tolerabilidade e segurança das vacinas de mRNA.
- Estão em curso ensaios clínicos, e a respetiva avaliação regulamentar, com vacinas de mRNA adaptadas (bivalentes, isto é, contra SARS-CoV-2 original/Wuhan e variante Ómicron), para reforço vacinal, cujos resultados de imunogenicidade preliminares sugerem um potencial de maior efetividade das vacinas adaptadas contra infeção pelas variantes atualmente dominantes.
- Não são ainda conhecidos dados de efetividade contra COVID-19 grave, hospitalização e morte para as vacinas adaptadas nem a duração da proteção conferida por vacinas adaptadas, contudo antecipa-se que possa ser, pelo menos, sobreponível à verificada para as vacinas de mRNA atualmente autorizadas.
- As recomendações de vacinação da OMS e do ECDC, bem como dos respetivos modelos matemáticos de suporte.

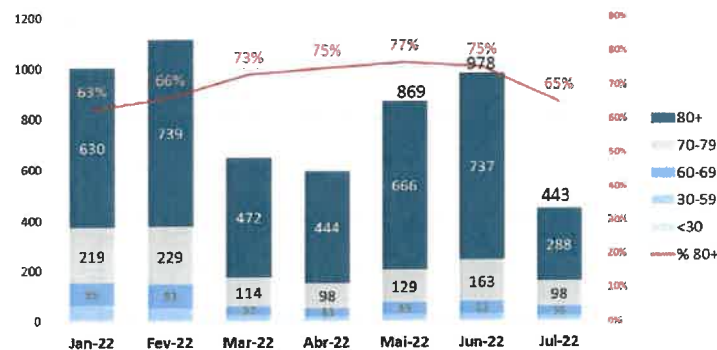
A CTVC recomenda uma **estratégia de vacinação contra a COVID-19 (com reforço sazonal de vacinas de mRNA) a iniciar numa fase precoce do outono-inverno destinada a proteger as populações mais vulneráveis** e com a finalidade de reduzir a COVID-19 grave, as hospitalizações e a morte por COVID-19.

Neste âmbito importa: (1) definir os grupos de risco para vacinação com o reforço vacinal; (2) definir o intervalo entre doses, (3) avaliar a necessidade de adaptação de esquemas vacinais de acordo com a história de infeção prévia por SARS-CoV-2, (4) emitir uma recomendação relativamente à coadministração do reforço vacinal contra a COVID-19 e da vacina da gripe sazonal, e (5) ter em consideração a eventual disponibilização de vacinas de mRNA adaptadas para a campanha de vacinação para o próximo outono-inverno.

## GRUPOS DE RISCO

### Idade

A idade continua a ser um dos fatores de risco mais importantes para a COVID-19.<sup>18</sup> Em Portugal, no mês de julho faleceram 391 pessoas, entre as quais 66% tinham 80 ou mais anos (Fig. 11). Isto sugere um grande impacto da 2ª dose de reforço na mortalidade dos mais idosos<sup>c</sup>. Recorde-se que a percentagem dos 80 ou mais anos chegou a atingir 78% do número total de óbitos por COVID-19.



**Figura 11.** Evolução do número de óbitos mensal por idade (nº absoluto) e % de óbitos com 80 ou mais anos de idade de janeiro de 2022 a julho de 2022, por grupos de idade.

Fonte: DGS/SICO

Esta análise demonstra que o risco de morrer por COVID-19 abaixo dos 60 anos é baixo, sendo **a partir dos 60 anos de idade que se observa um maior aumento da mortalidade, o qual se vai acentuando à medida que a idade é mais elevada** (Fig. 12).

Assim, considera-se que **existe benefício na vacinação com uma dose de reforço sazonal das pessoas com 60 ou mais anos de idade** (segundo reforço, para as pessoas com 60-79 de idade, e terceiro reforço para as pessoas com mais de 80 anos e residentes em ERPI), **para proteger os mais vulneráveis e reduzir a COVID-19 grave, as hospitalizações e a morte por COVID-19.**

<sup>c</sup> De acordo com o Parecer da CTVC de 10 de maio de 2022, disponível em:

<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/pareceres-da-comissao-tecnica-de-vacinacao/estrategia-de-reforco-vacinal-antecipacao-da-segunda-dose-de-reforco-para-a-populacao-com-80-ou-mais-anos-e-residentes-em-erpi.aspx>

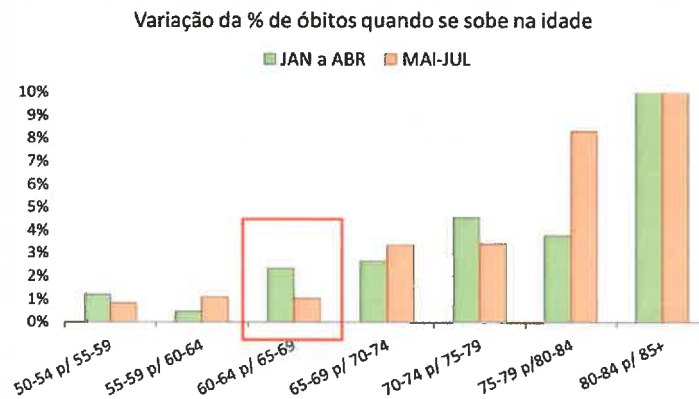


Figura 12. Variação da percentagem de óbitos com o aumento na idade. Fonte: DGS/SICO.

### Comorbilidades de Risco

Da análise da literatura e dos dados disponíveis relativamente às patologias que conferem risco para evolução para COVID-19, hospitalização e morte por COVID-19, mesmo em pessoas vacinadas, verificou-se que, na generalidade, mantêm-se as patologias identificadas nas fases prévias da campanha de vacinação contra a COVID-19<sup>47-57</sup>, e definidas na Norma 002/2021 da DGS.

Contudo, verificou-se que os dados mais recentes sugerem a existência de risco para COVID-19 em pessoas com baixo peso (IMC <18,5kg/m<sup>2</sup>)<sup>58,59</sup>.

Desta forma, a **vacinação com reforço sazonal para pessoas com 18-59 anos de idade e pelo menos uma das patologias identificadas na tabela 1 do presente Parecer é recomendada**, tendo em conta os potenciais benefícios da vacinação e fundamentada na redução, ao longo do tempo, da proteção contra doença grave conferida pelas doses anteriores de vacinas contra a COVID-19.

A lista de patologias recebeu a concordância dos Diretores dos Programas Prioritários da Direção-Geral da Saúde, auscultados pela CTVC, para a elaboração do presente Parecer.

As pessoas com **condições de imunossupressão grave** têm uma menor capacidade de resposta à vacinação, que resulta numa menor proteção conferida contra a COVID-19, constituindo um dos subgrupos populacionais com maior risco de COVID-19, hospitalização e morte por COVID-19, mesmo com a realização dos esquemas vacinais recomendados, nos termos da Norma 002/2021 da DGS. Este conhecimento justificou a recomendação de um esquema vacinal primário com uma dose adicional, bem como a elegibilidade para as doses de reforço recomendadas, para maximizar a resposta à vacinação<sup>d</sup>.

<sup>d</sup> De acordo com o Parecer da CTVC de 11 de agosto de 2021 disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/pareceres-da-comissao-tecnica-de-vacinacao/reforco-vacinal-em-pessoas-com-condicoes-de-imunossupressao-11082021.aspx>

**Tabela 1: Patologias de risco para COVID-19 grave elegíveis para vacinação em pessoas com 18-59 anos de idade.**

Neoplasia maligna ativa	Neoplasia maligna ativa a fazer ou a aguardar o início de terapêutica antineoplásica sistémica (citotóxicos, imunomoduladores, antihormonas ou terapêuticas dirigidas a alvos moleculares tumorais) e/ou radioterapia
Transplantação	Transplantados e candidatos a transplante de progenitores hematopoiéticos <sup>e</sup> (alogénico e autólogo) ou de órgão sólido
Imunossupressão	Imunodeficiências primárias Asplenia, Asplenia congénita, Depranocitose, Síndromes drepanocíticas (Hg S/Hg β; Hg S/Hg C), Talassémia major Por infeção VIH Pessoas sob terapêutica crónica com medicamentos biológicos <sup>f</sup> , ou prednisolona > 20mg/dia, ou equivalente Doenças inflamatórias/autoimunes sistémicas crónicas que pelo seu perfil clínico conferem imunossupressão
Doenças neurológicas	Com comprometimento da função respiratória, da eliminação de secreções ou risco aumentado de aspiração de secreções
Doenças mentais	Esquizofrenia Outras perturbações psicóticas Doença bipolar
Doença hepática crónica	Cirrose hepática Insuficiência hepática crónica
Diabetes	Diabetes
Obesidade	Obesidade IMC ≥35kg/m <sup>2</sup>
Baixo Peso	IMC<18,5kg/m <sup>2</sup>
Doença cardiovascular	Insuficiência cardíaca Miocardiopatias (incluindo cardiopatias congénitas) Hipertensão pulmonar e Cor pulmonale crónico Doença coronária / Enfarte agudo do miocárdio
Doença renal crónica	Insuficiência renal em diálise Insuficiência renal estadio III, IV e V
Doença pulmonar crónica	Doença respiratória crónica sob OLD ou ventiloterapia <sup>g</sup> Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) Asma grave sob terapêutica com corticoides sistémicos Bronquiectasias Fibrose quística Deficiência de alfa-1-antitripsina Fibrose pulmonar (incluindo doenças do interstício pulmonar e pneumoconioses)
Outras doenças	Trissomia 21 Doenças lisossomais

<sup>e</sup> As pessoas com história de transplante de progenitores hematopoiéticos (alogénico ou autólogo) devem ser vacinadas após, pelo menos, 6 meses/180 dias da transplantação.

<sup>f</sup> Incluindo, entre outros, anti-TNF-alfa, anti-CD52, anti-CD20.

<sup>g</sup> Excluindo as pessoas com Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono.

Contudo, sabe-se hoje, que a administração sucessiva de doses de reforço pode não ser suficientes para alcançar o nível de proteção desejado neste subgrupo de pessoas, devendo as **estratégias de vacinação ser complementadas com alternativas farmacológicas, tais como a profilaxia pré-exposicional com anticorpos monoclonais**. Atendendo a que alguns estudos mais recentes com as atuais variantes dominantes têm sugerido a redução de efetividade destes anticorpos monoclonais<sup>60</sup> e que, na presente data, ainda não está totalmente assegurada o acesso a este medicamento, **as pessoas com condições de imunossupressão grave devem ser vacinadas prioritariamente com a dose de reforço sazonal**.

### Gravidez

A gravidez constitui um fator de risco estabelecido para a COVID-19 grave, estando atualmente recomendada a realização de esquema vacinal primário e uma dose de reforço a todas as grávidas, nos termos da Norma 002/201 da DGS em vigor.

A CTVC solicitou a avaliação dos benefícios da vacinação com uma dose de reforço vacinal com vacinas de mRNA a grávidas aos membros consultivos da CTVC para a área da Obstetrícia, que foram do parecer (Anexo I) de que, **para o próximo outono-inverno, se recomenda, com as vacinas de mRNA atualmente autorizadas:**

- **Priorizar a necessidade da vacinação com o esquema vacinal primário e a primeira dose de reforço** da grávida;
- **O reforço sazonal (segundo reforço) às grávidas que pertençam aos grupos de risco** identificados na tabela de grupos de risco do presente Parecer, dado que não existe, neste momento, evidência científica que suporte a recomendação de uma segunda dose de reforço a grávidas que não tenham fatores de risco adicional para COVID-19 grave.

### Profissionais de Saúde e Setor Social (ERPI e Instituições Similares)

A vacinação destes profissionais tem como objetivos a proteção individual e das pessoas a quem prestam cuidados, habitualmente em situações de vulnerabilidade, bem como a manutenção do normal funcionamento dos serviços.

Em janeiro de 2022, foi efetuado um estudo de coorte, em Israel, que envolveu 26911 profissionais de saúde em que compararam o risco de *breakthrough infection*, entre as pessoas que foram vacinados com 3 doses e aqueles (5 331 indivíduos) a quem foram administradas 4 doses. Os resultados sugerem que a 4ª dose da vacina reduz o risco de *breakthrough infection* (6,9% nos que fizeram 4 doses vs. 19,8% nos que fizeram 3 doses) tendo, contudo, esta redução sido inferior à verificada quando da administração da 3ª dose.

O ECDC refere que a proteção contra infeção e o impacto no risco de transmissão com as vacinas disponíveis é muito limitada e de curta duração, pelo que a vantagem da vacinação dos profissionais que não pertençam a grupos que apresentem risco de desenvolver doença grave por COVID-19, com estas vacinas, é reduzida.

Assim,

- É importante **assegurar a vacinação precoce dos profissionais que pertençam aos grupos de risco definidos no presente Parecer, com as vacinas de mRNA disponíveis.**
- **Os profissionais que não pertençam aos grupos de risco podem beneficiar mais da vacinação com dose de reforço sazonal com vacinas adaptadas, dado que se esperam melhores resultados na proteção contra infeção e transmissão contra as variantes em circulação.**<sup>18</sup>

### Crianças e Adolescentes

Desde o início da pandemia que nos grupos etários pediátricos a infeção por SARS-CoV-2 foi, na maioria dos casos, ligeira ou mesmo assintomática, com um número muito reduzido de sequelas.<sup>62,63</sup> Desta forma, é atualmente aceite que a **COVID-19 grave é considerada rara em crianças e adolescentes saudáveis e que os casos graves diminuíram com o aparecimento da VoC Ómicron.**<sup>63,64</sup>

Apesar deste facto, **a vacinação com esquema primário com vacinas de mRNA parece ter um impacto positivo na população pediátrica, incluindo na prevenção de doença grave** contra a VoC Ómicron.<sup>65</sup> Um outro estudo, refere que as crianças não vacinadas e sem infeção prévia por SARS-CoV-2 apresentam doença mais grave por Ómicron quando comparado com infeção causada por vírus influenza ou parainfluenza, na mesma faixa etária.<sup>66</sup>

As duas entidades de maior preocupação nestas faixas etárias são os casos de síndrome inflamatória multisistémica (*Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with COVID-19*, PIMS-TS) e a Condição pós-COVID-19.

- A PIMS-TS é mais frequente no grupo etário dos 5 aos 11 anos de idade (com média de idade de cerca de 8 anos) quando comparada com adolescentes, mas, mesmo assim, considerada rara na população pediátrica em geral.<sup>67</sup> Apesar de poder apresentar manifestações clínicas graves, a evolução é tipicamente favorável.<sup>67</sup>
- Dados adicionais mostram que com o predomínio da VoC Ómicron que o número de casos de PIMS-TS foram inferiores ao das VoC anteriores, apesar do acréscimo significativo do número de doentes pediátricos infetados com SARS-CoV-2.<sup>68</sup> Foi também identificado que o risco de PIMS-TS foi significativamente menor em situações de reinfeção em crianças vacinadas quando comparado com crianças e

adolescentes não vacinados.<sup>68</sup> Os efeitos da vacinação na prevenção dos casos de PIMS-TS foram também previamente descritos para outras variantes.<sup>69,70</sup>

- A Condição Pós-Covid-19 é considerada rara na população pediátrica quando comparada com a população adulta, apesar dos dados pediátricos ainda serem limitados.<sup>71-76</sup> Os sintomas não parecem diferir por idade, apresentado uma duração variável. Um estudo na população adulta parece mostrar que a infeção por VoC Ómicron está associada a um menor risco desta condição quando comparado com a variante Delta.<sup>77</sup> Para além disso, desconhece-se na população pediátrica o efeito da vacinação na prevenção de situações de condição pós-Covid-19 em indivíduos com exposição prévia aos vírus ou com vacinação primária. Estudos na população adulta apresentam dados variáveis sobre o efeito da vacinação em doentes reinfetados na prevenção desta condição.<sup>78,79</sup>
- Em grupos específicos, algumas comorbilidades parecem associadas a um risco acrescido de doença grave, apesar de se verificar que na maioria dos casos as crianças hospitalizadas por COVID 19 não têm qualquer comorbilidade associada, como era expectável considerando o número de indivíduos em cada grupo.<sup>80,81</sup>

O ECDC refere, no documento técnico emitido a fevereiro de 2022, que **alguns grupos com comorbilidades poderiam ter um risco acrescido de doença grave pelo que a vacinação com uma dose de reforço deveria ser considerada**, tendo em conta a epidemiologia nacional e evidência associada às VoC em circulação.<sup>82</sup>

Segundo o mesmo documento, os dados disponíveis para avaliação do efeito da dose de reforço na população adolescente eram limitados. O ECDC, baseado em um modelo matemático, concluiu que a administração da dose de reforço na população adolescente teria um impacto extremamente reduzido na epidemiologia da doença (Rt), não tendo por isso recomendado o seu uso universal.<sup>82</sup> Contudo, o ECDC considerou que os dados preliminares eram sugestivos que a dose de reforço estava associada a um aumento da efetividade vacinal em adolescentes quando comparados com o esquema primário isolado na mesma população.

Considerando que:

- Se verifica o fenómeno de *waning immunity* dos esquemas vacinais primários em idades pediátricas<sup>83,84</sup>, pelo menos para a proteção contra infeção, com um estudo a mostrar, para o circulação dominante de Ómicron, a redução da efetividade contra infeção sintomática, ao final de 2 meses da conclusão do esquema vacinal primário, de 60.1% (95% CI 54.7-64.8) para 28.9% (95% CI 24.5-33.1) para as crianças, e de 59.5% (95% CI 44.3-70.6) para 16.6% (95% CI 8.1-24.3) para os adolescentes;<sup>85</sup>
- Um estudo em adolescentes, mostrou um aumento dos anticorpos neutralizantes contra VoC Ómicron, 14 dias após a dose de reforço;<sup>85</sup>

- Os dados disponíveis dos países que implementaram a administração universal da dose de reforço em crianças e adolecentes, como os Estados Unidos da América, mostram que a **administração da dose de reforço nesta população é segura<sup>h</sup>**.
- Apesar destes estudos, não existem dados consistentes sobre a duração desse efeito ou duração da proteção contra doença grave nesta população;
- **Pode existir um benefício da vacinação com dose de reforço sazonal em crianças e adolescentes com comorbilidade de risco**, nomeadamente as definidas, com base na evidência disponível, na Norma 002/2021 da DGS;
- A população das crianças e adolescentes com condições de imunossupressão parece constituir um grupo de especial risco para COVID-19 grave, hospitalização e morte, pelo que deve ser também dada **prioridade à necessidade de completar os esquemas primários destas pessoas com uma dose adicional** de vacina.
- Do ponto de vista regulamentar, a **dose de reforço com a vacina Comirnaty® está, atualmente aprovada, pela EMA, para crianças entre os 12 e os 17 anos, não tendo sido ainda aprovada para crianças entre os 5 e os 11 anos.**<sup>86</sup>

Assim, a CTVC solicitou a emissão de um parecer (Anexo II) ao Grupo de Trabalho de Pediatria e Saúde Infantil, sendo que após análise dos dados e parecer emitido, conclui-se que:

- Deve ser dada **prioridade à realização e conclusão do esquema vacinal primários nas idades pediátricas**, de acordo com a Norma 002/2021 da DGS;
- Deve ser reforçada a recomendação de **administração de uma dose adicional para as pessoas com 5-17 anos com condições de imunossupressão**, nos termos da Norma 002/2021 da DGS;
- **Não existem, à data, dados que suportem a vacinação universal com dose de reforço sazonal para a população de 12-17 anos.**
- Para as **pessoas com 12-17 anos com as patologias de risco identificadas, para estas faixas etárias na Norma 002/2021 da DGS, antecipa-se benefício da vacinação com dose de reforço sazonal.**

<sup>h</sup> Dados apresentados pelo *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) do CDC, no dia 19 de julho de 2022, disponíveis em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-07-19/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

## ESQUEMAS VACINAIS

### Intervalos entre Doses

Atendendo aos estudos conhecidos, **mantém-se a recomendação<sup>1</sup> de utilizar, sempre que possível, intervalos mais longos, de pelo menos 4-6 meses, desde a última dose ou infeção por SARS-CoV-2**, para maximizar a proteção conferida pelas vacinas.

Tendo em conta a vacinação com uma dose de reforço das pessoas residentes em ERPI e das pessoas com 80 ou mais anos de idade nos meses de primavera/verão, e por forma a garantir a vacinação sazonal desta população, considera-se seguro o **intervalo mínimo de, pelo menos, 3 meses** desde a última dose.<sup>2,16</sup>

### Pessoas Recuperadas

Os dados atuais sugerem consistentemente que a proteção conferida por variantes pré-Ómicron contra linhagens Ómicron é menor que aquela conferida por linhagens Ómicron contra outras linhagens.<sup>26,87,88</sup> De facto:

- Por outro lado, antecipa-se que exista, tal como verificado para as vacinas contra a COVID-19, um decaimento da proteção conferida pela infeção prévia<sup>89,90</sup>. Numa população com uma cobertura vacinal muito elevada, como é o caso de Portugal, a infeção prévia traduz-se em imunidade híbrida com um potencial de proteção superior ao conferido pela vacinação ou infeção prévia isoladamente.
- Os dados nacionais sugerem a existência de *waning immunity* para a proteção contra infeção mesmo em situações de imunidade híbrida.<sup>91</sup>
- Contudo, não é conhecida com o detalhe suficiente a cinética do decaimento e o seu significado, por exemplo, para a prevenção da COVID-19 grave, hospitalização e morte, sobretudo em situações epidemiológicas com dominância de variantes e linhagens com elevada transmissibilidade e potencial de evasão imunológica.

Assim, **as pessoas recuperadas da COVID-19 são igualmente elegíveis para vacinação com a dose de reforço sazonal com vacinas de mRNA, caso pertençam a um dos grupos de risco definidos, e respeitando os intervalos mínimos, entre a infeção e a administração da dose de reforço sazonal, definidos acima.**

<sup>1</sup> De acordo com o Parecer da CTVC de 10 de maio de 2022, disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/pareceres-da-comissao-tecnica-de-vacinacao/estrategia-de-reforco-vacinal--antecipacao-da-segunda-dose-de-reforco-para-a-populacao-com-80-ou-mais-anos-e-residentes-em-erpi.aspx>

## Coadministração com Vacina da Gripe Sazonal

A coadministração da vacina contra a COVID-19 e a vacina da gripe sazonal tem-se revelado segura e efetiva, não parecendo comprometer os resultados de imunogenicidade: <sup>92,93,94,95</sup>

- Um estudo de grande dimensão, que avaliou de forma abrangente as variáveis que poderiam ter sido afetadas pela coadministração, foi o ensaio de Fase IV, multicêntrico, randomizado e controlado - ComFluCov, realizado no Reino Unido em 679 adultos vacinados com as vacinas Vaxzevria® e Comirnaty®. Neste estudo, a segurança e imunogenicidade com coadministração de três tipos de vacina para a gripe foi avaliada.<sup>96</sup> Os resultados mostraram que a coadministração de ambas as vacinas não resultou num aumento do risco (ou intensidade) de reações adversas, assim como não alterou significativamente a resposta humoral à vacina contra a Covid-19;
- Um estudo aberto, descritivo e multicêntrico, realizado nos EUA, pretendeu avaliar a segurança e imunogenicidade da coadministração da vacina Spikevax® e a vacina quadrivalente contra a gripe QIV-HD. Este estudo envolveu 306 participantes e, para além da imunogenicidade para a Covid-19, foi também avaliado o potencial efeito na resposta imunitária ao vírus Influenza.<sup>93</sup>  
Os resultados mostraram um perfil de segurança inalterado em todos os participantes, independentemente da realização de coadministração, assim como a imunogenicidade não foi significativamente alterada, tanto para o SARS-CoV-2 como para o Influenza.
- Um estudo multicêntrico, randomizado, cego e controlado com placebo, no Reino Unido, pretendeu avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da coadministração de uma vacina contra a COVID-19 (Nuvaxovid®) com vários tipos de vacina contra a gripe. Participaram neste estudo 431 indivíduos adultos, divididos por vários grupos.<sup>94</sup>  
Os resultados mostraram um aumento da reatogenicidade no grupo em que foi feita a coadministração, no entanto a intensidade foi semelhante para todos os grupos. Adicionalmente, o número de eventos considerados graves foi reduzido e também distribuídos de forma uniforme entre os grupos. Os resultados mostraram que houve uma ligeira redução na produção de anticorpos nos participantes em que foi feita a coadministração, embora em ambos os grupos os valores tenham sido consideravelmente elevados. Adicionalmente, a eficácia vacinal (contra doença sintomática), em ambos os grupos, não diferiu significativamente (86,3% vs. 89,8%, em coadministração e administração apenas da vacina, respetivamente).
- Um outro estudo efetuado em 1 231 trabalhadores de saúde avaliou a imunogenicidade e segurança de administração de uma terceira dose de uma vacina mRNA (Comirnaty® ou Spikevax®) em coadministração com a vacina quadrivalente para a gripe (Influvac Tetra®).<sup>95</sup> Embora tenha sido identificada uma ligeira redução

dos níveis de anticorpos anti-SARS-CoV-2 produzidos, tal como no estudo anterior, foi a uma faixa de valores já muito elevada pelo que a sua significância clínica será muito limitada e não estará associada a efeitos na efetividade vacinal. Adicionalmente, não foram identificados perfis de segurança diferentes associados à coadministração.

Assim, considera-se **seguro e efetivo, contribuindo para uma maior adesão à vacinação a coadministração da dose de reforço sazonal com vacinas de mRNA contra a COVID-19 e a vacina da gripe sazonal**, no próximo outono-inverno.

## DISPONIBILIDADE DE VACINAS ADAPTADAS

Antecipa-se a disponibilização de vacinas de mRNA (Comirnaty® e SpikeVax®) adaptadas, sob a forma de vacinas bivalentes para Wuhan/Ómicron para a campanha de vacinação do próximo outono-inverno.

Tendo em conta os métodos de desenvolvimento das vacinas adaptadas em plataforma tecnológica de mRNA, bem como a experiência adquirida com a vacina contra a gripe sazonal ao longo dos últimos anos, **considera-se que o perfil de segurança destas vacinas seja sobreponível ao conhecido para as vacinas atualmente autorizadas.**

Os dados disponíveis para estas vacinas adaptadas, que mantêm a estimulação antigénica para SARS-CoV-2 Wuhan, permitem assumir que a capacidade de proteger contra doença grave, hospitalização e morte por COVID-19 não é inferior à verificada para as vacinas atualmente autorizadas, pelo que se considera que **qualquer das vacinas adaptadas bivalentes (Wuhan/Ómicron) em avaliação regulamentar (ver acima), oferece benefício na proteção contra estes *outcomes*, no contexto da estratégia de vacinação de proteção de populações vulneráveis.**

Por outro lado, os dados de imunogenicidade conhecidos sugerem que as **vacinas adaptadas podem apresentar maior potencial de efetividade contra infeção para as variantes de SARS-CoV-2 atualmente dominantes.**

Assim:

- **A utilização das vacinas adaptadas, caso sejam aprovadas na UE e estejam disponíveis atempadamente, é adequada para a Campanha de Vacinação Outono-Inverno 2022-23.**
- Contudo, atendendo à efetividade contra COVID-19 grave, hospitalização e morte das vacinas de mRNA atualmente autorizadas, mesmo perante as variantes dominantes, **não deve ser protelada a vacinação dos grupos populacionais elegíveis com estas vacinas por indisponibilidade de vacinas adaptadas.**

## RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Numa pesquisa sobre as estratégias de vacinação de reforço sazonal para o período do outono-inverno 2022-2023 já anunciadas pelos vários países, foram identificadas as seguintes recomendações:

- **Austrália**<sup>51</sup> - 50 ou mais anos de idade, residentes em ERPI, pessoas com patologias de risco, com imunossupressão, com necessidades de saúde significativas ou complexas e grávidas com patologia de risco;
- **Bélgica**<sup>52</sup> - 65 ou mais anos de idade, residentes e profissionais de ERPI, pessoas com patologia de risco, coabitantes de pessoas com patologia de risco, pessoas com imunossupressão, grávidas e profissionais de saúde;
- **Dinamarca**<sup>53</sup> - 50 ou mais anos de idade, residentes em ERPI e pessoas com patologias de risco ou imunossupressão (mediante avaliação médica prévia);
- **Estados Unidos da América**<sup>54</sup> - 50 ou mais anos de idade e pessoas com imunossupressão que tenham 12 ou mais anos de idade;
- **França**<sup>57</sup> - 60 ou mais anos de idade, residentes e profissionais de ERPI, pessoas com patologias de risco, com imunossupressão e grávidas;
- **Reino Unido**<sup>55</sup> - 50 ou mais anos de idade, residentes e profissionais de ERPI, pessoas com 5 ou mais anos de idade que tenham patologia de risco ou com imunossupressão, grávidas, profissionais de saúde e cuidadores com 16 ou mais anos de idade;
- **Suécia**<sup>56</sup> - 65 ou mais anos de idade, residentes em ERPI, pessoas com 18 anos ou mais que tenham patologias de risco, pessoas com imunossupressão e grávidas.

## OUTRAS CONSIDERAÇÕES

A hesitação à vacinação tem sido uma preocupação crescente em diversos países, sendo mais evidente quando se trata da vacinação com uma dose de reforço.<sup>24</sup> De um modo geral, e de acordo com a tabela relativa às coberturas vacinais no documento do ECDC de julho, a adesão à vacinação é menor em idades mais jovens (Tab. 2).<sup>18</sup>

Population group	Uptake of primary course (range)	Uptake of the first booster dose (range)	Uptake of the second booster dose (range)
Total population	72.8% (29.8-86.4%)	52.9% (9.1-69.1%)	3.7% (<0.1-15.6%)
Adults (18+)	83.6% (35.6-94.5%)	63.8% (11.2-85.9%)	4.5% (<0.1-19.8%)
Persons aged 60+*	90.8% (38.3-100%)	83.1% (13.5-97.5%)	11.6% (<0.1-59.5%)
Persons aged 80+*	94.1% (26.2-100%)	83.3% (8.0-100%)	20% (0.1-80.1%)

**Tabela 2.** Sumário da cobertura vacinal nos países europeus em diferentes grupos populacionais e tendo em conta a dose de vacina administrada.<sup>18</sup>

O sucesso de uma campanha de vacinação está diretamente relacionado com a adesão da população e conseqüentemente com o plano comunicacional que deve acompanhar a campanha de vacinação.

Existem vários desafios na adesão à dose de reforço sazonal no próximo outono-inverno 2022-2023 que podem ser abordadas através da implementação de diferentes estratégias de comunicação, incluindo, entre outras, a divulgação de informação clara e renovada (evitando a fadiga pandémica) sobre os benefícios da vacinação de reforço, nomeadamente para a proteção contra formas graves da doença, reforçando que a COVID-19 é ainda um risco real.

## RECOMENDAÇÃO

- No próximo outono-inverno deve ser mantida a prioridade para a realização e conclusão dos esquemas vacinais primários recomendados, com as vacinas de mRNA atualmente autorizadas e de acordo com a Norma 002/2021 da DGS.
- As pessoas com 5 ou mais anos de idade e pelo menos uma das condições de imunossupressão grave, definidas na Norma 002/2021 da DGS, devem realizar uma dose adicional com vacina de mRNA, de acordo com indicação médica.
- Para a **dose de reforço vacinal do próximo outono-inverno recomenda-se a vacinação dos seguintes grupos populacionais**, independentemente das doses de reforço previamente realizados ou da ocorrência prévia de infeção por SARS-CoV-2:
  - Pessoas com 60 ou mais de idade;
  - Pessoas com 18 - 59 anos de idade com pelo menos uma das patologias definidas na Tabela 1 do presente Parecer, incluindo grávidas com estas patologias;
  - Residentes de ERPI e instituições similares;
  - Profissionais de Saúde, de ERPI e instituições similares;
  - Adolescentes de 12-17 anos de idade com pelo menos uma das patologias definidas como de risco para estas faixas etárias na Norma 002/2021 da DGS.
- A **utilização das vacinas adaptadas, caso sejam aprovadas na UE e estejam disponíveis atempadamente, é adequada para a Campanha de Vacinação Outono-Inverno 2022-23.**
- Atendendo à efetividade contra doença grave, hospitalização e morte por COVID-19 das vacinas de mRNA atualmente autorizadas, mesmo perante as variantes dominantes, não deve ser protelada a vacinação dos grupos populacionais elegíveis com estas vacinas por indisponibilidade de vacinas adaptadas.
- O **intervalo recomendado entre a realização da dose de reforço sazonal e a última dose de vacina ou infeção por SARS-CoV-2 é de 4-6 meses**, considerando-se o intervalo mínimo de 3 meses.
- De forma a contribuir para a adesão à vacinação, recomenda-se, sempre que possível e tendo em conta a Norma 002/2021 da DGS, a **coadministração da vacina contra a COVID-19 e da vacina contra a Gripe.**

A CTVC mantém-se a acompanhar a evolução da situação epidemiológica, do conhecimento científico e do desenvolvimento e avaliação regulamentar de vacinas adaptadas, podendo atualizar as recomendações de vacinação, sempre que tal se justificar.

Lisboa, 22 de agosto de 2022

*A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC): Ana Maria Correia, António Sarmento, Diana Costa, João Rocha, Luís Graça, Luisa Rocha, Manuel do Carmo Gomes, Maria de Fátima Ventura, Maria de Lurdes Silva, Marta Valente Pinto, Raquel Guiomar, Teresa Fernandes, Válder R. Fonseca.*

*O presente parecer teve a votação favorável dos 13 membros efetivos.*

  
Válder R. Fonseca  
Coordenador da CTVC

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. *Interim statement on the use of additional booster doses of Emergency Use Listed mRNA vaccines against COVID-19*. (2022).
2. European Centre for Disease Prevention and Control. *Public health considerations and evidence to support decisions on the implementation of a second mRNA COVID-19 vaccine booster dose*. 28 April 2022. (2022).
3. Haute Autorité de Santé. *Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Anticipation des scénarios possibles à l'automne 2022*. 102 (2020).
4. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) interim statement on the COVID-19 vaccination programme for autumn 2022. 2022-05-20 <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-statement-on-covid-19-autumn-2022-vaccination-programme/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-interim-statement-on-the-covid-19-vaccination-programme-for-autumn-2022>.
5. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P. (INSA). *Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal, de 2 de agosto de 2022*. (2022).
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA*. ECDC (2022).
7. Khan, K. *et al.* Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity. *medRxiv* 2022.04.29.22274477 (2022) doi:10.1101/2022.04.29.22274477.
8. Cao, Y. *et al.* BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* (2022) doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y>.
9. Tuekprakhon, A. *et al.* Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* **185**, (2022).
10. Willett, B. J. *et al.* Distinct antigenic properties of the SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5. *bioRxiv* (2022) doi:<https://doi.org/10.1101/2022.05.25.493397>.
11. Kislaya, I. *et al.* SARS-CoV-2 BA.5 vaccine breakthrough risk and severity compared with BA.2: a case-case and cohort study using Electronic Health Records in Portugal. *medRxiv* (2022) doi:<https://doi.org/10.1101/2022.07.25.22277996>.
12. UK Health Security Agency. *COVID-19 vaccine surveillance report: week 31. 4 August 2022*. (2022).
13. Ferdinands, J. M. *et al.* Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, Aug. *MMWR Recommendations and Reports* **71**, 255–263 (2022).
14. Tartof, S. Y. *et al.* Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a large US health system: A retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Americas* **9**, 100198 (2022).
15. Baum, U. *et al.* High vaccine effectiveness against severe Covid-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron . *medRxiv* (2022).
16. Grewal, R. *et al.* Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada. *medRxiv* 2022.04.15.22273846 (2022) doi:10.1101/2022.04.15.22273846.
17. Hansen, C. *et al.* Vaccine effectiveness against infection and COVID-19-associated hospitalisation with the Omicron (B.1.1.529) variant after vaccination with the BNT162b2 or mRNA-1273 vaccine: A nationwide Danish cohort study. *Research Square* (2022) doi:10.21203/rs.3.rs-1486018/v1.
18. European Centre for Disease Control and Prevention. *Preliminary public health considerations for COVID-19 vaccination strategies in the second half of 2022*. (2022).
19. Link-Gelles, R. *et al.* Effectiveness of 2, 3, and 4 COVID-19 mRNA Vaccine Doses Among Immunocompetent Adults During Periods when SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2/BA.2.12.1 Sublineages Predominated - VISION Network, 10 States, December 2021-June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **71**, 931–939 (2022).
20. Bar-On, Y. M. *et al.* Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *New England Journal of Medicine* **386**, 1712–1720 (2022).

21. Gazit, S. *et al.* Relative Effectiveness of Four Doses Compared to Three Dose of the BNT162b2 Vaccine in Israel. *medRxiv medRxiv*, 2022.03.24.22272835 (2022).
22. Arbel, R. *et al.* Second Booster Vaccine and Covid-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old. *Res Sq* 1–13 (2022) doi:10.21203/rs.3.rs-1478439/v1.
23. Magen, O. *et al.* Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 1603–1614 (2022) doi:10.1056/NEJMoa2201688.
24. European Centre for Disease Prevention and Control and & European Medicines Agency. *COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines.* (2022).
25. *COVID-19 vaccine surveillance report - Week 27.* (2022).
26. Chemaitelly, H. *et al.* Protection of Omicron sub-lineage infection against reinfection with another Omicron sub-lineage. *medRxiv* (2022) doi:https://doi.org/10.1101/2022.02.24.22271440.
27. Malato, J. *et al.* Risk of BA.5 infection in individuals exposed to prior SARS-CoV-2 variants. *medRxiv* (2022) doi:https://doi.org/10.1101/2022.07.27.22277602.
28. Altarawneh, H. N. & Chemaitelly, H. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. (2022) doi:10.1056/NEJMc2200133.
29. European Medicines Agency. Start of rolling review for adapted Comirnaty COVID-19 vaccine. <https://www.ema.europa.eu/en/news/start-rolling-review-adapted-comirnaty-covid-19-vaccine> (2022).
30. Pfizer and BioNTech Complete Submission to European Medicines Agency for Omicron BA.1 Adapted Bivalent Vaccine Candidate. *Pfizer*.
31. European Medicines Agency. Start of rolling review for adapted Spikevax COVID-19 vaccine | European Medicines Agency. *European Union* (2022).
32. ADVISORY COMMITTEE MEETING. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 28, 2022 Meeting Announcement. in *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 28, 2022* (U.S. Food and Drug Administration, 2022).
33. European Medicines Agency. Global regulators agree on key principles on adapting vaccines to tackle virus variants | European Medicines Agency. *European Union* (2022).
34. Marks, P. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Recommends Inclusion of Omicron BA.4/5 Component for COVID-19 Vaccine Booster Doses. *U.S. Food and Drug Administration* (2022).
35. Stokel-Walker, C. How are vaccines being adapted to meet the changing face of SARS-CoV-2? *BMJ* **377**, (2022).
36. Chalkias, S. *et al.* Safety, Immunogenicity and Antibody Persistence of a Bivalent Beta-Containing Booster Vaccine. *Research Square* (2022) doi:https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-1555201/V1.
37. Moderna Announces Clinical Update on Bivalent COVID-19 Booster Platform. *Moderna, Inc.* (2022).
38. Moderna Announces Omicron-Containing Bivalent Booster Candidate mRNA-1273.214 Demonstrates Superior Antibody Response Against Omicron. *Moderna, Inc.* (2022).
39. Moderna Announces Bivalent Booster mRNA-1273.214 Demonstrates Potent Neutralizing Antibody Response Against Omicron Subvariants BA.4 And BA.5. *Moderna, Inc.* (2022).
40. Moderna's Omicron-Containing Bivalent Booster Candidate, mRNA-1273.214, Demonstrates Significantly Higher Neutralizing Antibody Response Against Omicron Subvariants BA.4/5 Compared To Currently Authorized Booster. *Moderna, Inc.* (2022).
41. Tseng, H. F. *et al.* Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nature Medicine* **28**, 1063–1071 (2022).
42. Bruxvoort, K. J. *et al.* Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *BMJ* **375**, (2021).
43. Pfizer and BioNTech Announce Omicron-Adapted COVID-19 Vaccine Candidates Demonstrate High Immune Response Against Omicron | Pfizer. *Pfizer* (2022).
44. BioNTech SE & Pfizer. A Study to Learn About a New COVID-19 RNA Vaccine Candidate as a Booster Dose in COVID-19 Vaccine-Experienced Healthy Adults (NCT05472038). *ClinicalTrials.gov* Preprint at (2022).

45. European Medicines Agency. Start of rolling review for adapted Comirnaty COVID-19 vaccine | European Medicines Agency. *European Union* (2022).
46. European Medicines Agency. Start of rolling review for adapted Spikevax COVID-19 vaccine | European Medicines Agency. *European Union* (2022).
47. Yek, C. *et al.* Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged  $\geq 18$  Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* **71**, 19–25 (2022).
48. Brosh-Nissimov, T. *et al.* Hospitalized patients with severe COVID-19 during the Omicron wave in Israel – benefits of a fourth vaccine dose. *Clinical Infectious Diseases* (2022) doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciac501>.
49. Benítez, I. D. *et al.* Prognostic implications of comorbidity patterns in critically ill COVID-19 patients: A multicenter, observational study. *The Lancet Regional Health - Europe* **18**, 100422 (2022).
50. Hippisley-Cox, J. *et al.* Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: National prospective cohort study. *The BMJ* **374**, (2021).
51. Australian Government - Department of Health and Aged Care. ATAGI updated recommendations for a winter dose of COVID-19 vaccine. *Australian Government - Department of Health and Aged Care* (2022).
52. Superior Health Council. *COVID-19 Vaccination: Autumn / Winter Season 2022 – 2023 Interim Recommendations. July 2022. SHC Nº 9721.* (2022).
53. Danish Health Authority. Vaccination fall/winter 2022-2023 - Sundhedsstyrelsen. <https://sst.dk/en/English/Corona-eng/Vaccination-against-covid-19/Vaccination-fall-and-winter-2022-2023> (2022).
54. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccine Boosters . <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html> (2022).
55. Public Health England. Over 50s to be offered COVID-19 booster and flu jab this autumn. <https://www.gov.uk/government/news/over-50s-to-be-offered-covid-19-booster-and-flu-jab-this-autumn> (2022).
56. Folkhälsomyndigheten. Påfyllnadsdoser rekommenderas till alla som är 18 år och äldre. *Folkhälsomyndigheten* (2022).
57. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. (2022).
58. Piernas, C. *et al.* Associations of BMI with COVID-19 vaccine uptake, vaccine effectiveness, and risk of severe COVID-19 outcomes after vaccination in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **10**, 571–580 (2022).
59. Hippisley-Cox, J. *et al.* Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: National prospective cohort study. *The BMJ* **374**, (2021).
60. Takashita, E. *et al.* Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine* **387**, 468–470 (2022).
61. Cohen, M. J. *et al.* Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA Network Open* **5**, e2224657–e2224657 (2022).
62. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 in Children. *European Centre for Disease Prevention and Control* <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/covid-19/latest-evidence/sars-cov-2-children> (2022).
63. Bhopal, S. S., Bagaria, J., Olabi, B. & Bhopal, R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health* **5**, e12–e13 (2021).
64. Sigal, A., Milo, R. & Jassat, W. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nature Reviews Immunology* **22**, 267–269 (2022).
65. Price, A. M. *et al.* BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* **386**, 2345–2346 (2022).
66. Tso, W. W. *et al.* Severity of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 infection in unvaccinated hospitalized children: Comparison to influenza and parainfluenza infections. *Emerging Microbes & Infections* **1–29** (2022) doi:[10.1080/22221751.2022.2093135](https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2093135).

67. Radia, T. *et al.* Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric Respiratory Reviews* vol. 38 51–57 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001> (2021).
68. Holm, M. *et al.* Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave. *JAMA Pediatrics* vol. 176 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2206> (2022).
69. Zambrano, L. D. *et al.* Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years-United States, July-December 2021.
70. Levy, M. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA - Journal of the American Medical Association* vol. 327 279–281 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23262> (2022).
71. Stephenson, T. *et al.* Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOCK): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* **6**, 230–239 (2022).
72. Behnood, S. A. *et al.* Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect* **84**, 158–170 (2022).
73. Borch, L., Holm, M., Knudsen, M., Ellermann-Eriksen, S. & Hagstroem, S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — a nationwide cohort study. *European Journal of Pediatrics* **181**, 1597–1607 (2022).
74. Roessler, M. *et al.* Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: Results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19. *medRxiv* 2021.10.21.21265133 (2021) doi:10.1101/2021.10.21.21265133.
75. Molteni, E. *et al.* Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *The Lancet Child and Adolescent Health* **5**, 708–718 (2021).
76. Kikkenborg Berg, S. *et al.* Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *The Lancet Child and Adolescent Health* **6**, 240–248 (2022).
77. Wise, J. Covid-19: Long covid risk is lower with omicron than delta, researchers find. *Bmj* **377**, o1500 (2022).
78. Al-Aly, Z., Bowe, B. & Xie, Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* **28**, 1461–1467 (2022).
79. Reardon, S. Long COVID risk falls only slightly after vaccination, huge study shows. *Nature* Preprint at <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01453-0> (2022).
80. Shi, Q. *et al.* Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* **41**, (2021).
81. Bundle, N. *et al.* COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0-17 years in 10 European Union countries, 3 August 2020 to 3 October 2021. *Eurosurveillance* **26**, 2101098 (2021).
82. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 vaccine effectiveness in adolescents aged 12-17 years and interim public health considerations for administration of a booster dose Key messages. (2022).
83. Dorabawila, V. *et al.* Risk of Infection and Hospitalization Among Vaccinated and Unvaccinated Children and Adolescents in New York After the Emergence of the Omicron Variant. *JAMA* **327**, 2242 (2022).
84. Fleming-Dutra, K. E. *et al.* Association of Prior BNT162b2 COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents During Omicron Predominance. *JAMA* **327**, 2210 (2022).
85. Assavavongwaikit, P. *et al.* Immunogenicity of BNT162b2 Vaccination against SARS-CoV-2 Omicron Variant and Attitudes toward a COVID-19 Booster Dose among Healthy Thai Adolescents. *Vaccines* 2022, Vol. 10, Page 1098 **10**, 1098 (2022).
86. EMA. EMA recommends authorisation of booster doses of Comirnaty from 12 years of age. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-booster-doses-comirnaty-12-years-age> (2022).

87. Malato, J. *et al.* Risk of BA.5 infection in individuals exposed to prior SARS-CoV-2 variants. *medRxiv* (2022) doi:<https://doi.org/10.1101/2022.07.27.22277602>.
88. Altarawneh, H. N. *et al.* Protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection with the Omicron BA.4 or BA.5 subvariants. *medRxiv* (2022) doi:<https://doi.org/10.1101/2022.07.11.22277448>.
89. Kaleeckal, A. H., Latif, A. N., Shaik, R. M. & Rahim, H. F. A. Association of Prior SARS-CoV-2 Infection With Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccination in Qatar. 1–10 (2021) doi:10.1001/jama.2021.19623.
90. Zhong, D. *et al.* Durability of Antibody Levels After Vaccination With mRNA SARS-CoV-2 Vaccine in Individuals With or Without Prior Infection. *Jama* 1–3 (2021) doi:10.1001/jama.2021.19996.
91. Malato, J. *et al.* Rapid waning of protection induced by prior BA.1/BA.2 infection against BA.5 infection. *medRxiv* (2022) doi:10.1101/2022.08.16.22278820.
92. Lazarus, R. *et al.* Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *The Lancet* **398**, 2277–2287 (2021).
93. Izikson, R. *et al.* Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥65 years: a phase 2, randomised, open-label study. *The Lancet Respiratory Medicine* **10**, 392–402 (2022).
94. Toback, S. *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* **10**, 167–179 (2022).
95. Wagenhäuser, I. *et al.* Immunogenicity and safety of coadministration of COVID-19 and influenza vaccination among healthcare workers. *medRxiv* (2022) doi:<https://doi.org/10.1101/2022.06.09.22276030>.
96. Lazarus, R. *et al.* Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *The Lancet* **398**, 2277–2287 (2021).

## **ANEXOS**

**Anexo I:** Parecer “Vacinação contra a COVID-19 na Grávida – Reforço Sazonal”, de 25 de junho de 2022.

**Anexo II:** Parecer “Vacinação contra COVID-19: dose de reforço e avaliação de grupos de risco para os grupos etários dos 12-17 anos e dos 5-11 anos”, de 10 de agosto de 2022.

## Parecer Técnico

### Vacinação contra COVID-19 na gravidez - Reforço

Elaborado em 25.06.2022

#### GRUPO DE ELABORAÇÃO DO PARECER

Susana Santo (Coordenação), Ana Luísa Areia, Inês Martins

Dina Oliveira (DSSRIJ)

Atendendo à evidência disponível no momento atual, propõe-se:

- 1. Esquema primário:** As grávidas devem ser vacinadas contra a COVID19 com vacina de mRNA de acordo com as Normas da DGS em vigor, não sendo necessária declaração médica. Não existe idade materna nem idade gestacional limite para o início da vacinação; a vacinação contra a COVID-19 na grávida não necessita de intervalo em relação à administração de outras vacinas ou de imunoglobulina anti-D. Pode ser ministrada no mesmo dia ou em qualquer intervalo em relação a outras vacinas ou à imunoglobulina anti D.
- 2. 1ª dose de reforço:** Qualquer grávida deve receber uma dose de reforço da vacina contra a COVID-19, independentemente da idade gestacional, respeitando o intervalo temporal entre o esquema de vacinação primário e o de reforço previsto pela DGS.
- 3. ≥2ª dose de reforço:** Não existe evidência científica para recomendar segunda dose de reforço na mulher grávida, sem fatores de risco adicionais. As grávidas que pertençam aos grupos de risco preconizados para esse reforço pela Norma da DGS, devem receber os reforços de vacinação.

#### Referências bibliográficas

Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, Crisafulli S, Cutroneo PM, Fantini MP, Moretti FCU, Poluzzi E, Raschi E, Ravaldi C, Reno C, Tuccori M, Vannacci A, Zanoni G, Trifirò G, Ilmiovaccino COVID19 collaborating group. **COVID-19 Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre-and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety.** Drug Safety 2021; 44:1247–1269

ACOG PA. COVID-19 **Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care.** Junho 2022.

**Pregnancy or Breastfeeding.** CDC. Junho 2022

Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, Chandrashekar A, Patel S, Bondzie EA, Sellers D, Barrett J, Sanborn O, Wan H, Chang A, Anioke T, Nkolola J, Bradshaw C, Jacob-Dolan C, Feldman J, Gebre M, Borducchi EN, Liu J, Schmidt AG, Suscovich T, Linde C, Alter G, Hacker MR, Barouch DH. **Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women.** JAMA. 2021 Jun 15; 325(23): 1–11

Joubert E, Kekeh AC, AminCN. **COVID-19 and novel mRNA vaccines in pregnancy: an updated literature review.** BJOG 2022; 129(1):21-28.

## Parecer Técnico

### Vacinação contra COVID-19: dose de reforço e avaliação de grupos de risco para os grupos etários dos 12-17 anos e dos 5-11 anos

Elaborado em 10.08.2022

#### Grupo de trabalho

Catarina Gouveia<sup>1</sup>, Dina Oliveira<sup>2</sup>, Fernanda Rodrigues<sup>3</sup> (Coordenação Científica), Manuela Costa Alves<sup>4</sup>, Marta Valente Pinto<sup>5</sup>, Paula Martins<sup>6</sup>, Rui Anjos<sup>7</sup>

1. Pediatra, Hospital D. Estefânia - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central e Comissão Vacinas da Sociedade Portuguesa de Pediatria;
2. Enfermeira, Divisão de Saúde Sexual, Reprodutiva, Infantil e Juvenil (Direção-Geral da Saúde);
3. Pediatra, Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Comissão Vacinas da Sociedade Portuguesa de Pediatria;
4. Pediatra, Hospital de Braga e Comissão Vacinas da Sociedade Portuguesa de Pediatria;
5. Pediatra, Hospital D. Estefânia - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central e membro da Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19;
6. Cardiologista Pediatra, Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
7. Cardiologista Pediatra, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Ocidental

#### Contextualização

Enquanto se aguarda o parecer da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* (EMA)) relativo à autorização da vacinação com dose de reforço contra a COVID-19 de crianças entre os 5–11 anos com a vacina Comirnaty®, autorização já concedida pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados de Unidos da América em maio de 2022,<sup>1</sup> a Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) solicitou a este grupo a elaboração de um parecer técnico sobre esta dose de reforço para crianças saudáveis. Foi também solicitada a avaliação de grupos de risco ou prioritários para dose de reforço, dos 12 aos 17 anos e dos 5 aos 11 anos.

À semelhança da metodologia utilizada na avaliação da dose de reforço para o grupo etário dos 12 aos 17 anos, neste documento continuarão a ser utilizadas as designações de **vacinação primária** para o esquema de doses aprovado pela EMA; **dose adicional** para a dose adicional às autorizadas pela EMA, para complementar a vacinação primária de indivíduos que poderão não ter respondido adequadamente (imunossupressão grave); **dose de reforço** para a dose adicional às autorizadas pela EMA, para reforçar a imunidade após a vacinação primária.

No grupo etário pediátrico dos 5-11 anos, os potenciais objetivos que se pretendem alcançar com a vacinação são:

- a) proteção contra COVID-19 e condições pós-COVID;
- b) redução da transmissão na população;
- c) normalização da vida escolar, familiar e social;
- d) ausência de efeitos adversos importantes e muito frequentes.

Estes objetivos mantêm-se para a administração da dose de reforço, presumindo que esta é necessária para reforçar e manter a imunidade.

## COVID-19 e condições pós-COVID

Dados referentes à faixa etária dos 5 aos 11 anos, e com diferentes variantes do vírus em circulação, podemos mostrar que:

- a) a COVID-19 aguda grave continua a ser muito rara em crianças saudáveis, especificamente no grupo etário dos 6-11 anos;<sup>2,3</sup>
- b) a variante Ómicron parece estar associada a doença menos grave;<sup>3,4,5</sup>
- c) parece haver um risco acrescido de doença com maior gravidade em crianças que têm algumas comorbilidades;<sup>2,6-9</sup>
- d) a síndrome inflamatória *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) atinge predominantemente este grupo etário, mas é uma condição rara e que, apesar de por vezes apresentar manifestações clínicas graves, tem habitualmente evolução favorável e parece estar menos associada à variante Ómicron;<sup>10-13</sup>
- e) a condição pós-COVID<sup>14</sup> (também designada COVID-longa) parece ser um problema com menor dimensão do que no adulto,<sup>15-17</sup> embora os dados pediátricos tenham várias limitações, sendo difícil distinguir entre as manifestações clínicas que são associados à infeção ou às vastas consequências sociais e de saúde mental decorrentes da pandemia. Não há dados relativos a esta condição para a variante Ómicron, mas no adulto o risco parece ser menor do que com a variante Delta.<sup>18</sup>

## Vacinação

À semelhança do observado noutros grupos etários, dois estudos recentes de avaliação da vacinação primária de crianças referentes ao período da variante Ómicron, apresentam valores de efetividade vacinal (EV) mais baixos do que os encontrados para outras variantes.<sup>19,20</sup> Os valores reportados são de 36.8% (IC 95%, 35.3 a 38.2), 65.3% (IC 95%, 62.0 a 68.3), e 82.7% (IC 95% 74.8 a 88.2) para todas as infeções por SARS-CoV-2, infeções confirmadas por PCR e hospitalização respetivamente, em crianças com esquema completo.<sup>19</sup> O estudo de Israel estimou uma EV de 48% (IC 95%, 29 a 63) contra COVID-19 sintomática, 7 a 21 dias depois da 2ª dose.<sup>20</sup> Adicionalmente esta proteção parece também diminuir rapidamente, sendo reportada uma EV estimada para infeção sintomática de 28.9% (IC 95%, 24.5%-33.1%) 2 meses após a 2ª dose.<sup>21</sup> Não há dados de duração da proteção contra doença grave neste grupo etário.

Não há informação sobre a duração da proteção conferida por uma dose de reforço, nem sobre a eficácia adicional para proteção contra a doença grave neste grupo etário.

Com a administração de dose de reforço em adultos, a proteção aumenta substancialmente após vacinação, mas diminuiu com o tempo.<sup>22</sup> A proteção contra infeção e doença parece ser reforçada com a combinação de vacinação e infeção quando comparada com a proteção conferida pela infeção ou vacinação isoladas e pode, portanto, durar mais tempo, embora os dados desta duração relativos à Ómicron sejam neste momento limitados.<sup>23</sup>

Em Portugal, a vacinação do grupo etário dos 5 aos 11 anos teve início em janeiro de 2022. De acordo com dados publicados pelo ECDC, a percentagem de vacinação primária completa dos 5 aos 9 anos, no dia 20.07.2022 era de 30.4%.<sup>24</sup> À semelhança do corrido noutros países europeus, no início de 2022, assistimos em Portugal a um elevado número de notificações de infeção neste grupo etário. Embora possa espelhar o observado para adultos jovens, não há dados específicos neste grupo etário sobre duração e a qualidade da imunidade após a conclusão do curso de vacinação primária e doença, de forma a melhor definir o esquema de vacinação mais adequado para proteção a longo prazo.

Relativamente à prevenção de PIMS-TS, estudos referentes ao período da variante Delta, apontavam para uma EV elevada nos adolescentes.<sup>25,26</sup> Um estudo Dinamarquês mais recente, englobando também o

período Ómicron, reportou que o risco de PIMS-TS após infeção em vacinados era mais baixo do que o observado em crianças e adolescentes não vacinados (RR, 0.11; IC 95%, 0.01-0.83; P = .007).<sup>13</sup>

Até à data, não há dados de efetividade da dose de reforço para prevenção de COVID longa neste grupo etário.

No que diz respeito à segurança, dados de monitorização após dose de reforço no grupo etário dos 12 aos 17 anos, mostraram que as reações adversas eram maioritariamente ligeiras a moderadas, ocorrendo no dia seguinte à vacinação.<sup>27</sup> Estão descritos casos raros de miocardite, menos frequentes do que o observado após a segunda dose da vacinação primária e com evolução favorável.<sup>27</sup> A FDA refere, no documento previamente citado,<sup>1</sup> que a segurança de uma dose de reforço da vacina da Pfizer-BioNTech nesta faixa etária dos 5 aos 11 anos foi avaliada em aproximadamente 400 crianças, que receberam a vacina 5 a 9 meses após a série primária. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção, bem como fadiga, dor de cabeça, dores musculares ou articulares e calafrios e febre.<sup>1</sup>

A avaliação do efeito de uma dose de reforço neste grupo etário tem ainda que ter em conta vários aspetos sobre os quais há muitas incertezas, nos quais se incluem as características da variante em circulação no próximo inverno (transmissibilidade, emergência de novas variantes e potencial de escape à vacina), os contatos entre os indivíduos na população, o nível de imunidade já adquirida por infeção natural e/ou vacinação prévia e a efetividade das vacinas disponíveis tendo em conta as variantes em circulação.

Uma avaliação publicada pelo ECDC considerando diferentes cenários para o grupo etário dos 12 aos 17 anos, concluiu que era improvável que uma dose de reforço tivesse um efeito considerável na transmissão de SARS-CoV-2 a nível populacional.<sup>28</sup> É provável que o mesmo se aplique ao grupo etário aqui em análise.

## Grupos de risco

Crianças com determinadas comorbilidades poderão ter risco acrescido de doença com maior gravidade.<sup>2,6,9</sup> A raridade da doença grave em idade pediátrica tem tornado difícil a definição clara das condições clínicas aqui incluídas. Da revisão da literatura, consideramos que as que constam na tabela 6 da norma 002/2021 da DGS atualizada a 13.05.2022,<sup>29</sup> e que são semelhantes às adotadas no Reino Unido (*Green Book*, capítulo 14, atualizado a 28 de fevereiro de 2022),<sup>30</sup> representam as que poderão conferir maior risco de doença grave. É possível que estes grupos possam beneficiar de uma dose de reforço, sendo, no entanto, escassa a evidência científica que o suporte, e em particular para a variante Ómicron.

No que diz respeito às indicações para a dose adicional, as recomendações em vigor em Portugal, aplicam-se apenas aos indivíduos com 12 anos ou mais.<sup>25</sup> Consideramos que as mesmas poderiam ser alargadas aos indivíduos com 5 anos ou mais que cumpram os critérios de Patologias prioritárias para vacinação 5-15 anos, definidos na norma 002/2021 da DGS, atualizada a 13.05.2022.<sup>25</sup>

## Conclusão

1. As variantes de SARS-CoV-2 que foram surgindo, e em particular a variante Ómicron que se encontra em circulação, têm demonstrado ter maior transmissibilidade e considerável escape vacinal, mas menor gravidade também neste grupo etário pediátrico;
2. A evidência disponível sugere que a EV para infeção sintomática e assintomática é menor para a variante Ómicron quando comparada com a Delta, com diminuição rápida da EV contra infeção sintomática dois meses após a conclusão do esquema de vacinação primário;
3. Não há informação sobre a duração da proteção conferida por uma dose de reforço, nem sobre a eficácia adicional para proteção contra a doença grave;

4. Poderá haver benefício para proteção contra PIMS-TS, que parece ser menos frequente com a variante Ómicron;
5. Não há dados para avaliar o benefício para proteção contra a condição pós COVID, que é rara em crianças e que parece estar menos associada à variante Ómicron no adulto;
6. A declaração da FDA sugere que o perfil de segurança parece ser semelhante ao da série primária;
7. Embora não exista informação clara sobre imunidade híbrida neste grupo etário, é provável que uma grande proporção desta faixa etária tenha tido infeção, conferindo-lhe um aumento da sua imunidade;
8. A possibilidade do aparecimento de novas variantes de preocupação introduz incertezas adicionais;
9. Modelos matemáticos estimam que o benefício de uma dose de reforço nos adolescentes para redução da transmissão na população seria limitado e de curta duração, o que também se poderá aplicar a este grupo etário;
10. É importante seguir atentamente a experiência dos países onde a dose de reforço já começou a ser utilizada em adolescentes e neste grupo etário.

Pelo acima exposto, consideramos que poderá ser prudente aguardar por mais evidência científica antes de ser tomada a decisão de administração de uma dose de reforço de forma universal a este grupo etário.

Consideramos que deve continuar a ser dada prioridade à conclusão do esquema de vacinação primária na população elegível e à administração de dose adicional da vacina e de dose de reforço aos grupos de prioritários incluídos nas orientações nacionais em vigor.

Na sequência do parecer elaborado por este grupo no dia 29.04.2022 relativo à dose de reforço contra a COVID-19 para adolescentes saudáveis dos 12 aos 17 anos, consideramos não existir até à data evidência científica que justifique a sua alteração. Tal como mencionado no referido no documento, é possível que os grupos de risco incluídos neste grupo etário possam beneficiar de uma dose de reforço, mantendo-se, no entanto, escassa a evidência científica que o suporte, e em particular para a variante Ómicron.

Este grupo de trabalho continuará a avaliar estas recomendações de acordo com a evidência científica que for surgindo.

## Referências

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-expands-eligibility-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-booster-dose>
2. Bundle N, et al. COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0–17 years in 10 European Union countries, 3 August 2020 to 3 October 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(50):2101098. Available at: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101098>
3. Butt A, et al. COVID-19 Disease Severity in Children Infected with the Omicron Variant. *Clin Infect Dis*. 2022 Apr 11:ciac275. doi: 10.1093/cid/ciac275
4. Wang L, et al. Comparison of outcomes from COVID infections in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *MedRxiv* 2022. doi: 10.1101/2021.12.30.21268495
5. Sigal A, et al. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Rev Immunol*. 2022;22: 267–269
6. Woodruff R, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics*. 2022;149(1):e2021053418
7. Choi H, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2022; 37(5): e35
8. Gonzalez-Dambrauskas S, et al. Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. *Lancet Reg Health Am*. 2022;12:100272
9. Harwood R, et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;44:101287
10. Hoste L. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019-2034

11. Penner J, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jul;5(7):473-482
12. Cohen J, et al. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with the Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2022;ciac553. doi: 10.1093/cid/ciac553
13. Holm M, et al. Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):821-823. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.2206
14. COVID-19: Condição pós-COVID-19. Norma 002/2022 de 17/03/2022
15. Behnood S, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022;84(2):158-170
16. Borch L, et al. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022;1-11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000003>
17. Molteni E, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:708-718
18. Antonelli M, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2022 18-24 June; 399(10343): 2263-2264
19. Tan S, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022;NEJMoa2203209. doi: 10.1056/NEJMoa2203209
20. Cohen-Stavi C, et al. BNT162b2 Vaccine Effectiveness against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022;387(3):227-236. doi: 10.1056/NEJMoa2205011
21. Fleming-Dutra K, et al. Association of Prior BNT162b2 COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents During Omicron Predominance. *JAMA*. 2022;327(22):2210-2219
22. Andrews N, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022;386:1532-46
23. WHO Interim statement on hybrid immunity and increasing population seroprevalence rates. <https://www.who.int/news/item/01-06-2022-interim-statement-on-hybrid-immunity-and-increasing-population-seroprevalence-rates>
24. <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#age-group-tab>
25. Zambrano LD, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 14;71(2):52-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35025852/>
26. Levy M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA*. 2022;327(3):281-3. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23262>
27. Hause A, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Persons Aged 12-17 Years - United States, December 9, 2021-February 20, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(9):347-351
28. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 vaccine effectiveness in adolescents aged 12-17 years and interim public health considerations for administration of a booster dose. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-considerations-for-booster-doses-in-adolescents-Feb%202022.pdf>
29. Campanha de Vacinação Contra a COVID-19. Norma 002/2021, atualizada a 13/05/2022. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022021-de-30012021-pdf.aspx>
30. Chapter 14a - COVID-19 - SARS-CoV-2 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1057798/Greenbook-chapter-14a-28Feb22.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1057798/Greenbook-chapter-14a-28Feb22.pdf).