


DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Vacinação contra COVID-19 em Adolescentes de 12-15 anos

Atualização a 8 de agosto de 2021

Handogs
8/8/2021

Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

SUMÁRIO EXECUTIVO

- A COVID-19 é ligeira na grande maioria das crianças e adolescentes, com um risco de hospitalização (< 0,3%) e de morte extremamente baixo (<0,002%).
- Existem formas de COVID-19 potencialmente graves, embora muito raras, em crianças e adolescentes.
- Existem algumas comorbilidades que colocam as crianças e adolescentes em maior risco de COVID-19 grave.
- É expectável que a vacinação em massa das pessoas com 16 ou mais anos tenha um impacto positivo nas populações mais novas não vacinadas.
- O número de pessoas com 12-15 anos suscetíveis à infeção corresponde a cerca de 3,5% da população portuguesa.
- Existem duas vacinas contra a COVID-19 aprovadas, na União Europeia, para utilização em idades pediátricas (12-17 anos): Comirnaty® e Spikevax®.
- Em geral as vacinas contra a COVID-19 são mais reactogénicas na população mais jovem.
- Está em curso a avaliação de um sinal de segurança pela EMA, associado à ocorrência de casos muito raros de miocardite e pericardite após a administração destas vacinas. Estes episódios ocorreram sobretudo em jovens do sexo masculino e após a segunda dose.
- As pessoas com estes episódios são, geralmente, hospitalizadas e apresentam uma evolução clínica benigna, não sendo conhecidos os fatores de risco para estes episódios nem os seus efeitos a médio/longo prazo.
- Foram vacinados mais de 15 milhões de adolescentes nos Estados Unidos da América (mais de 10 milhões), Israel e União Europeia sem novos alertas de segurança.
- A experiência na vacinação de adolescentes advém sobretudo da administração da vacina Comirnaty®, uma vez que é a única aprovada para estas faixas etárias nos Estados Unidos da América e em Israel.

¹ Despacho n.º 020/2021 de 21 de julho da Diretora-Geral da Saúde.

- Na avaliação realizada, para adolescentes saudáveis, estima-se que, para a incidência atual em Portugal, o número de hospitalizações por COVID-19 prevenidas tem a mesma ordem de grandeza que o número de miocardites esperadas com a vacinação universal de adolescentes, sobretudo para o sexo masculino.
- A pandemia COVID-19 prejudicou as crianças, a sua educação, desenvolvimento, saúde mental, bem-estar e vida social, especialmente as mais desfavorecidas.
- A CTVC:
 1. **Recomenda a vacinação prioritária das pessoas com 16 ou mais anos de idade**, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.
 2. **Recomenda a vacinação prioritária dos adolescentes com 12-15 anos com comorbilidades de risco.**
 3. Considera que **a vacinação deve ser oferecida aos adolescentes com 12-15 anos, após a vacinação (com pelo menos uma dose) dos grupos prioritários definidos nos pontos 1 e 2**, uma vez que:
 - a. Os dados disponíveis sugerem que o benefício direto da vacinação na saúde física dos adolescentes de 12-15 anos e na transmissão da infeção por SARS-CoV-2 é limitado, mas pode prevenir situações raras de doença grave.
 - b. O sinal de segurança em avaliação (miocardites) não é suficiente para restringir a utilização das vacinas de mRNA nestas faixas etárias.
 - c. Existem potenciais benefícios na saúde mental e social dos adolescentes de 12-15 anos, atentas as circunstâncias de carácter excecional impostas pela pandemia COVID-19.
 4. **Recomenda a utilização da vacina Comirnaty® na vacinação de adolescentes, de acordo com o esquema vacinal previsto na Norma 021/2020 da DGS**, até mais dados de farmacovigilância serem conhecidos relativamente à administração da vacina Spikevax® em adolescentes de 12-17 anos.
 5. Considera que os adolescentes e pais/tutores legais devem ser informados sobre os benefícios e os riscos da vacinação contra a COVID-19 nesta faixa etária. A vontade dos adolescentes e pais/tutores legais deve ser respeitada.

INTRODUÇÃO

A vacinação contra a COVID-19, em Portugal, é realizada em regime de Campanha, com a administração de vacinas, faseada, a grupos prioritários definidos de acordo com princípios científicos (imunológicos e epidemiológicos) e éticos (de beneficência, não-maleficência, equidade e respeito), até que toda a população elegível esteja vacinada.

Tal como consta na Norma 002/2021 da Direção-Geral da Saúde (DGS), atualmente, a Campanha de Vacinação contra a COVID-19 decorre para pessoas com 16 anos ou mais anos de idade.

A estratégia de vacinação e os grupos prioritários são ajustados em função da evolução do conhecimento científico, da situação epidemiológica a cada momento, tendo em conta as indicações terapêuticas das vacinas utilizadas em Portugal.

De acordo com o Relatório de Vacinação COVID-19 da DGS, de 01.08.2021, encontram-se vacinadas, com pelo menos uma dose, 69% da população portuguesa, e com vacinação completa 57%, sendo superior a cobertura vacinal na população com idade mais avançada.²

Atendendo à primeira aprovação de uma vacina contra a COVID-19 (vacina de mRNA; Comirnaty®), na União Europeia, para pessoas com 12 ou mais anos de idade (anteriormente recomendada para 16 ou mais anos de idade), a Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) solicitou um parecer a um grupo de peritos independente, da área da pediatria, sobre a extensão da campanha para a faixa etária entre os 12 e os 15 anos (adolescentes).

Do **parecer do grupo de peritos** (06.07.2021, atualizado a 26.07.2021) resultaram as seguintes recomendações (anexo 1 e 2):

“É fundamental e prioritário manter o processo de vacinação de adultos de forma a atingir elevada cobertura, o mais rapidamente possível;

À luz da evidência atual, atendendo a que os benefícios diretos para o grupo etário pediátrico saudável parecem ser limitados, que a dimensão dos potenciais benefícios indiretos para a população pediátrica e para a comunidade não é clara, e que há um sinal de segurança em avaliação, numa análise de risco-benefício, os benefícios não são inequivocamente e substancialmente superiores aos riscos. Assim, considera-se prudente aguardar por mais evidência antes de ser tomada uma decisão de vacinação universal deste grupo etário; (...)

Deve ser recomendada a vacinação de pessoas com 12 ou mais anos com comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19 grave (...)”

² Relatório de Vacinação COVID-19, Direção-Geral da Saúde, publicado a 25.07.2021.

As **entidades internacionais**, sobre a vacinação de crianças e adolescentes recomendam:

1. **Organização Mundial de Saúde**³ (14.07.2021): *Children and adolescents tend to have milder disease compared to adults, so unless they are part of a group at higher risk of severe COVID-19, it is less urgent to vaccinate them than older people, those with chronic health conditions and health workers. More evidence is needed on the use of the different COVID-19 vaccines in children to be able to make general recommendations on vaccinating children against COVID-19. WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) has concluded that the Pfizer vaccine is suitable for use by people aged 12 years and above. Children aged between 12 and 15 who are at high risk may be offered this vaccine alongside other priority groups for vaccination. Vaccine trials for children are ongoing and WHO will update its recommendations when the evidence or epidemiological situation warrants a change in policy.*
2. **Centro Europeu de Controlo e Prevenção das Doenças (ECDC)**⁴ (01.07.2021): *On 1 June 2021, ECDC published interim public health considerations for vaccination of adolescents against COVID-19. This report highlighted that vaccination of adolescents against COVID-19 should be considered in the broader context of the COVID-19 vaccination strategy for the whole population, including its overarching goals, the status of implementation, and its priorities. The individual direct benefits from COVID-19 vaccination in adolescents are expected to be limited in comparison to older age groups and the overall direct benefits depends on the epidemiological situation in each country. When vaccination for children (also for those aged below 12 years) is available, it will be important to carefully assess the benefit-risk profile of COVID-19 vaccination in different age groups of children for the different vaccine products available. It will also be important to assess the estimated marginal impact of vaccinating children both in terms of overall SARS-CoV-2 viral circulation and burden of COVID-19 (i.e. overall morbidity and mortality in the population). Another important consideration when deciding on expanding vaccination to low risk groups is equity issues concerning vaccine availability and access, both on a national but also on an international level. The relevance of vaccinating children should also be assessed for its potential impact on the emergence of new vaccine escape variants by reducing viral transmission in this age group.*

A 28.07.2021 foi emitido o **parecer “Vacinação contra COVID-19 em Adolescentes de 12-15 anos”, onde a CTVC propôs:**

1. *“A vacinação prioritária das pessoas com 16 ou mais anos de idade, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.*
2. *A vacinação dos adolescentes com 12-15 anos com comorbilidades de risco.*

³ <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>

⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>

Nota: Síndrome Inflamatória Multissistémica Pediátrica temporariamente associada à COVID-19 (PIMS-TS) ou Síndrome Inflamatória Multissistémica em Crianças (MIS-C)

3. *Que se mantenha o acompanhamento da evidência científica, já que os dados disponíveis, à data, não favorecem a recomendação da vacinação universal dos adolescentes saudáveis com 12-15 anos, nesta fase da Campanha.*
4. *A possibilidade de acesso à vacinação contra a COVID-19 para qualquer adolescente com 12-15 anos, por prescrição do médico assistente, com base numa avaliação individualizada de benefício-risco, e de acordo com a fase da Campanha de Vacinação em curso, nos termos da Norma 002/2021 da DGS."*

A 03.08.2021 foi publicada a **atualização da Norma 002/2021 da DGS** onde foram definidas as comorbilidade de risco prioritárias para a vacinação das pessoas com 12-15 anos.

A CTVC manteve o acompanhamento da evidência científica e de dados relativos à vacinação destas faixas etárias.

FUNDAMENTAÇÃO

A decisão da vacinação deve ter subjacente uma contextualização dos benefícios (prevenção da infeção e da doença) e dos riscos (relacionados com eventuais sinais de segurança das vacinas aprovadas).

1. A COVID-19 na Criança

A evidência científica mostra consistentemente, em todo o mundo, que a COVID-19 na grande parte das pessoas em idade pediátrica, quando sintomática, é ligeira, muito semelhante a outras infeções respiratórias sazonais, e com um risco de internamento e morte muito baixo. Contudo, alguns casos de COVID-19 nestas idades podem ser graves.⁵

1.1. Incidência e Hospitalização

- De acordo com o ECDC⁶, na União Europeia:
 - 15,8% dos casos de COVID-19 ocorreram em idade pediátrica, com 3,9% e 3,4% dos casos a ocorrerem, respetivamente entre os 12 e os 15 anos e entre os 16 e os 18 anos (Tabela 1).
 - 0,3% dos casos entre os 12 e os 15 anos e 0,4% dos casos entre os 16 e os 18 anos foram hospitalizados.
- Em Portugal:
 - 3,7% dos casos de COVID-19 ocorreram em pessoas dos 12 aos 15 anos (Tabela 2).
 - 0,2 a 0,4% dos casos até aos 18 anos foram hospitalizados (Tabela 3).
 - De acordo com uma coorte de um hospital foram internados desde março de 2021 até julho de 2021, 243 crianças por COVID-19, das quais

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update. Stockholm; 2021.

26% apresentavam pelo menos uma comorbilidade, com a maioria das crianças internadas com menos de 3 anos.

- De acordo com os dados preliminares de um estudo multicêntrico realizado pela Sociedade Portuguesa de Pediatria foram internadas 104 crianças por COVID-19 entre março de 2020 e junho de 2021. Neste estudo, 53% das crianças admitidas em UCI apresentavam, pelo menos, uma comorbilidade.
- Foram registados 3 óbitos em idade pediátrica (0 – 18 anos), ambos verificados em crianças com menos de 9 anos de idade.⁶
- Nas últimas semanas, a incidência aumentou sobretudo acima dos 16 anos (Gráfico 1). Entre os 12 e os 15 anos a incidência tem sido mais baixa que nas faixas etárias acima dos 15 anos e abaixo dos 12 anos (Gráfico 1).
- Atualmente verifica-se a diminuição da incidência em todas as idades, exceto para as pessoas com 80 ou mais anos, o que sugere a evolução favorável da situação epidemiológica da quarta vaga da pandemia, que foi dominada pela Variante de Preocupação (VOC) Delta (Gráfico 2).

Tabela 1 – Distribuição populacional e taxas de ataque (AR) por grupo etário, género e resultados dos casos de infeção por SARS-CoV-2, de 4 de janeiro de 2021 a 20 de junho de 2021, na EU/EEA⁷

Age group (years)	Sex	Population distribution (%)	Total cases, n (%)	Hospitalised		Severe hospitalisation*		Fatal	
				n (%)	AR %	n (%)	AR %	n (%)	AR %
01-04	F	1.8	56 154 (1.2)	479 (0.2)	0.85	10 (0.0)	0.02	5 (0.0)	0.01
01-04	M	1.9	59 957 (1.3)	651 (0.2)	1.09	14 (0.0)	0.02	1 (0.0)	0.00
05-11	F	3.2	136 701 (2.9)	490 (0.2)	0.36	16 (0.0)	0.01	6 (0.0)	0.00
05-11	M	3.4	147 896 (3.1)	517 (0.2)	0.35	15 (0.0)	0.01	6 (0.0)	0.00
12-15	F	1.8	89 616 (1.9)	444 (0.2)	0.5	15 (0.0)	0.02	7 (0.0)	0.01
12-15	M	1.9	95 362 (2.0)	396 (0.1)	0.42	25 (0.1)	0.03	7 (0.0)	0.01
16-18	F	1.4	79 226 (1.7)	570 (0.2)	0.72	16 (0.0)	0.02	10 (0.0)	0.01
16-18	M	1.5	81 226 (1.7)	451 (0.2)	0.56	31 (0.1)	0.04	6 (0.0)	0.01
19-39	F	12.5	695 915 (14.5)	11 760 (4.0)	1.69	575 (1.4)	0.08	145 (0.2)	0.02
19-39	M	13.1	698 723 (14.6)	10 515 (3.6)	1.5	878 (2.1)	0.13	265 (0.3)	0.04
40-64	F	17.8	958 520 (20.0)	34 663 (11.8)	3.62	4 373 (10.4)	0.46	2 528 (3.2)	0.26
40-64	M	17.6	927 191 (19.4)	58 071 (19.8)	6.26	9 772 (23.3)	1.05	5 818 (7.3)	0.63
65+	F	12.1	420 666 (8.8)	84 310 (28.7)	20.04	10 362 (24.7)	2.46	32 346 (40.4)	7.69
65+	M	9.1	341 794 (7.1)	90 538 (30.8)	26.49	15 777 (37.7)	4.62	38 887 (48.6)	11.38
Total		100	4 788 947 (100)	293 855 (100)	6.14	41 879 (100)	0.87	80 037 (100)	1.67

* severe hospitalisation: hospitalised and requiring admission to ICU or respiratory support. Data were extracted reported up to 20 June 2021. The last four weeks of data were removed to allow for unknown severity or outcome of recently reported cases.

⁶ Fonte: SINAVE/DGS

⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update. Stockholm; 2021.

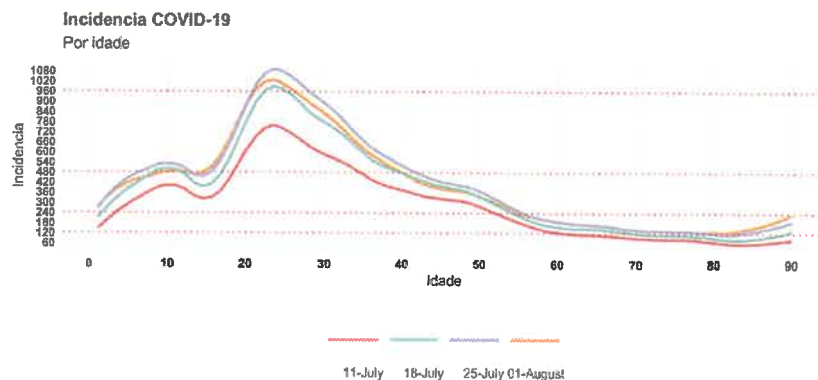
Tabela 2 – Percentagem de casos confirmados à data de 5 de agosto de 2021, por grupo etário, em pessoas com 18 ou menos anos, em Portugal (Fonte: SINAVE/DGS).

Grupo Etário	Casos de COVID-19
0 a 18	14,0%
0 a 17	12,7%
0 a 16	11,6%
0 a 15	10,6%
0 a 14	9,7%
0 a 13	8,8%
0 a 12	8,0%
12 a 15	3,7%

Tabela 3 - Casos confirmados de SARS-CoV-2 no sistema SINAVE e números de entradas hospitalares em idades pediátricas desde março de 2020 a março de 2021 (Fonte: SINAVE/DGS)

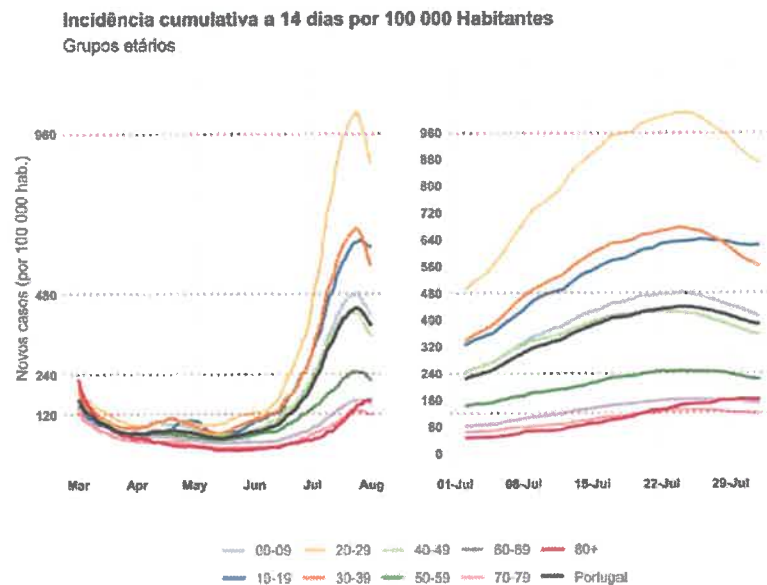
Período	Nº casos confirmados		Nº entradas hospitalares		% de casos levados a hospital	
	<12 anos	12-18 anos	<12 anos	12-18 anos	<12 anos	12-18 anos
Mar-Jun/20	1847	1332	122	54	6,6%	4,1%
Jul-Set/20	2485	1869	43	21	1,7%	1,1%
Out-Dez/20	24115	24103	185	84	0,8%	0,3%
Jan-Mar/21	31134	28070	127	71	0,4%	0,3%
Total	59581	55374	477	230	0,8%	0,4%

Gráfico 1 – Incidência de COVID-19, por idade, em Portugal. (Fonte: SINAVE/DGS a 01.08.2021).



Últimos dados: 2021-08-01
Fonte: SINAVE Lab

Gráfico 2 – Incidência cumulativa de COVID-19, por idade, em Portugal. (Fonte: SINAVE/DGS a 01.08.2021).



1.2. Comorbilidades de Risco

- De acordo com o ECDC, verifica-se um risco aumentado de COVID-19 grave em crianças com comorbilidades crónicas, tais como diabetes, obesidade, doenças neurológicas, cardíacas, pulmonares (incluindo a asma), e gastrointestinais.⁸
- Num estudo nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 68% das crianças internadas por COVID-19 apresentavam pelo menos uma comorbilidade crónica.⁹
- Uma revisão sistemática da literatura com 81 estudos de crianças e adolescentes com COVID-19 mostrou que o risco relativo de admissão em UCI e morte por COVID-19 aumenta com o número de comorbilidades. O risco relativo de doença grave e morte parece ser maior para as doenças neurológicas, cardíacas e para a obesidade. Apesar de o risco relativo ser elevado, quando comparado com pessoas sem comorbilidades, em termo absolutos, o risco de admissão em UCI para pessoas com comorbilidades é baixo.¹⁰
- Existem ainda algumas incertezas relativamente à relação entre estas comorbilidades e a gravidade da COVID-19.
- Da análise da literatura foram propostas comorbilidades de risco para as faixas etárias 12-15 anos, com base no parecer do grupo de peritos de 30.07.2021 (anexo), adotadas pela Norma 002/2021 da DGS, atualizada a 03.08.2021.

⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update. Stockholm; 2021.

⁹ Preston, Leigh Elyn, et al. "Characteristics and disease severity of US children and adolescents diagnosed with COVID-19." JAMA Network Open 4.4 (2021): e215298-e215298.

¹⁰ Harwood R. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and individual patient meta-analysis (preprint).

1.3. PIMS-TS e MIS

- O *paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) ou *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C) é uma síndrome inflamatória rara associada à infeção recente por SARS-CoV-2, cuja fisiopatologia e fatores de risco não estão ainda completamente estabelecidos.
- Não está ainda definida a incidência da PIMS-TS/MIS-C, mas, num estudo de base populacional na Dinamarca, a incidência foi estimada entre 1:3700 (> 12 anos) a 1:4100 (< 12 anos) do total de casos de COVID-19.⁹
- Em Portugal, numa coorte de um hospital nacional foram seguidos 45 casos de PIMS-TS/MIS-C, dos quais 42 ocorreram em crianças sem comorbilidades, e a maior parte (39) ocorreram em idades inferiores a 12 anos.
- A PIMS-TS/MIS-C é uma situação grave, com envolvimento frequente do miocárdio e com necessidade de admissão em UCI em 60% dos casos⁹. Contudo, a maioria dos casos tem uma evolução favorável, com uma mortalidade estimada de 1%.¹¹
- Não é conhecido o impacto da vacinação nesta síndrome.

1.4. Long COVID-19

- Ainda não está definida a verdadeira incidência da *Long COVID* nestas faixas etárias, embora existam na literatura reportes de incidência variando entre 0 – 27%.¹²
- Num estudo de base populacional mais recente, com mais de 1300 crianças com idades entre 6 e 16 anos, e com um grupo controlo, verificou-se que 4% das crianças com história de infeção por SARS-CoV-2 (identificada por inquéritos serológicos) ainda apresentam sintomas após 12 semanas.¹²
- Noutro estudo com mais de 258.000 crianças, 4,4% das crianças com história de infeção por SARS-CoV-2 apresentavam sintomas com mais de 28 dias, e 1,8% das crianças apresentavam sintomas com mais de 56 dias.¹³

2. Transmissão de SARS-CoV-2 na Criança

- Os dados disponíveis, à data, indicam que, apesar da carga viral ser semelhante em todos os grupos etários, a duração da excreção do vírus é menor nas crianças, pelo que o papel das crianças mais novas (< 10-12 anos) na transmissão da infeção parece ser menos relevante do que o dos adultos. Não é ainda conhecido o impacto das novas variantes de preocupação nestes dados.¹⁴

¹¹ Flood, Jessica, et al. "Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020." *The Lancet Regional Health-Europe* 3 (2021): 100075.

¹² Radtke, Thomas, et al. "Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents." *JAMA* (2021).

¹³ Molteni, Erika, et al. "Illness duration and symptom profile in a large cohort of symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2." *Lancet Child Adolesc Health* 2021.

¹⁴ European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update. Stockholm; 2021

- Vários estudos indicam que a transmissão de SARS-CoV-2 ocorreu mais frequentemente de adultos para crianças do que no sentido inverso, tanto em contexto familiar como em contexto escolar.¹⁴
- O potencial para a transmissão do vírus aumenta com a idade, tendo os adolescentes igual capacidade de transmitir o vírus que os adultos.
- Em contexto escolar, as infeções por SARS-CoV-2 nas crianças parecem ser menos frequentes do que entre adultos.¹⁵ No Reino Unido, em situações de surto, a transmissão foi verificada mais frequentemente entre os profissionais do que entre alunos.¹⁶
- Pode antecipar-se que a vacinação de crianças possa diminuir a transmissão de SARS-CoV-2, mas este efeito não está quantificado.
- Estima-se que a vacinação em massa dos adultos (em Portugal, todas as pessoas com 16 ou mais anos) tenha um impacto nas populações não vacinadas.¹⁷ Não é ainda conhecido o impacto das novas variantes de preocupação nestas estimativas.
- A população entre os 12 e os 15 anos representa cerca de 410.000 pessoas em Portugal. De acordo com o *Segundo Inquérito Serológico Nacional COVID-19* (INSA), os níveis de seroprevalência em crianças com 10-19 anos era, em março de 2021, 12,9% (IC95%: 10,5 - 15,7)¹⁸, pelo que nestas faixas etárias existirão cerca de 300.000 a 350.000 pessoas suscetíveis.
- Estas pessoas constituem 3 a 3,5% da população portuguesa, pelo que o impacto desta população no objetivo de alcançar a imunidade de grupo não está estabelecido, mesmo no atual contexto epidemiológico de circulação de novas variantes de preocupação que podem exigir coberturas vacinais muito elevadas de toda a população para procurar atingir a imunidade de grupo.

3. Vacinas contra a COVID-19

Atualmente, estão aprovadas duas vacinas contra a COVID-19 para pessoas entre os 12 e os 17 anos para utilização na União Europeia (UE). A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a extensão da indicação das vacinas Comirnaty®¹⁹ e Spikevax®²⁰ para pessoas com 12 ou mais anos, tendo a Comissão Europeia concretizado esta aprovação em 31 de maio 2021²¹ e 23 de julho 2021²², respetivamente.

¹⁵ Lewis D. (2020). Why schools probably aren't COVID hotspots. *Nature*, 587(7832), 17.

¹⁶ Li, Grace, Adam Finn, and Andrew J. Pollard. "Should we be vaccinating children against COVID-19 in high-income countries?" (2021).

¹⁷ Milman, Oren, et al. "Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals." *Nature Medicine* (2021): 1-3.

¹⁸ Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (2.ª fase) – Relatório de apresentação de resultados. Maio de 2021
¹⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf

²⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approved-children-aged-12-17-eu>

²¹ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210531152130/anx_152130_pt.pdf

²² https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210723152684/anx_152684_en.pdf

1.5. Estatuto Regulamentar: Autorização de Introdução no Mercado Condicional

- As vacinas contra a COVID-19 atualmente aprovadas na UE possuem uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) Condicional, nos termos do Artigo 14(7) do Regulamento (CE) No 726/2004²³ e do Regulamento (EC) No 507/2006²⁴. Para uma AIM Condicional o medicamento tem de cumprir os seguintes critérios:
 - Balanço benefício-risco positivo;
 - O requerente conseguirá completar a documentação em falta após aprovação;
 - O medicamento preenche uma necessidade médica não satisfeita;
 - O benefício da disponibilidade imediata do medicamento é superior aos riscos inerentes ao facto de ainda serem necessários dados adicionais.
- Uma AIM Condicional é concedida em situações de necessidade médica não satisfeita (*unmet medical need*) ou de emergência (epidemia ou pandemia).
- No interesse da saúde pública, a AIM Condicional é concedida logo que estejam disponíveis dados sobre a qualidade, o modo de ação, a segurança e a eficácia considerados suficientes para concluir uma razão benefício-risco positiva, sendo este o primeiro critério ou seja, os benefícios da prova de eficácia têm que ser superiores aos seus riscos, em qualquer subpopulação em que venha a ser aprovada.
- São aplicados os mesmos padrões de segurança que para uma AIM Regular.
- Aquando da concessão da AIM são estabelecidas “obrigações específicas”, com datas de cumprimento definidas. A cada submissão dos dados de uma dessas obrigações específicas é elaborado um parecer e tomada uma posição pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA.
- A AIM Condicional é a forma mais apropriada para permitir o acesso dos cidadãos a uma vacina segura e eficaz e suportar campanhas de vacinação em massa, assegurando um elevado padrão de proteção da saúde pública.

1.6. Comirnaty®

- A extensão da aprovação desta vacina foi baseada num ensaio clínico²⁵ onde foram vacinadas 1119 pessoas com idades entre os 12 e os 15 anos.^{26,27}
- O perfil geral de segurança de Comirnaty® em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos, baseado em dados de monitorização durante, pelo menos, 2 meses após a segunda dose da vacina de 660 adolescentes, foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nesta população foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleias (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

²³ <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:pt:PDF>

²⁴ <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:092:0006:0009:pt:PDF>

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>

²⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pt.pdf

²⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf

- Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos de COVID-19 confirmado por RT-PCR e sintomático entre os 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos entre os 1110 participantes que receberam o placebo. Estes resultados indicam que a eficácia vacinal é de 100%, neste grupo etário (IC 95% 78,1-100,0).
- Comunicado da EMA de 28.05.2021: *"(...) The CHMP concluded that the benefits of Comirnaty in this age group outweigh the risks. The CHMP noted that due to the limited number of children included in the study, the trial could not have detected rare side effects. The committee also noted that EMA's safety committee PRAC is currently assessing very rare cases of myocarditis (inflammation of the heart muscle) and pericarditis (inflammation of the membrane around the heart) that occurred after vaccination with Comirnaty, mainly in people under 30 years of age. Currently there is no indication that these cases are due to the vaccine and EMA is closely monitoring this issue. Despite this uncertainty, the CHMP considered that benefits of Comirnaty in children aged 12 to 15 outweigh the risks, in particular in children with conditions that increase the risk of severe COVID-19. (...)"*²⁸

1.7. Spikevax®

- A extensão da aprovação desta vacina foi baseada num ensaio clínico de Fase 2/3²⁹, ainda em curso, aleatorizado, controlado por placebo e ocultado, que decorreu nos EUA e que envolveu 3732 participantes com idades entre os 12 e os 17 anos (aleatorizados 2:1) para receberem 2 doses de Spikevax® ou placebo, com um intervalo de 1 mês entre doses. Neste estudo foram excluídos participantes com história conhecida de infeção prévia por SARS-CoV-2.
- Os dados de segurança nesta população foram obtidos da análise de 3726 participantes que receberam pelo menos 1 dose da vacina (n=2486) ou placebo (n=1240). As reações adversas mais frequentes nesta população foram: dor no local da injeção (97%), cefaleias (78%), mialgia (54%), arrepios (49%), edema/sensibilidade axilar (35%), artralgia (35%), náuseas/vómitos (29%), edema (28%) e eritema (26%) no local da injeção, e pirexia (14%).
- Os dados de imunogenicidade foram determinados através da avaliação do título de anticorpos neutralizantes e taxa de seroconversão 28 dias após a segunda dose, numa análise de não-inferioridade, entre um subgrupo dos 12 aos 17 anos (n=340) e participantes com 18 a 25 anos (n=296) do estudo em adultos. A razão das médias geométricas dos títulos de anticorpos neutralizantes nos adolescentes e no grupo dos 18 aos 25 anos foi de 1.08 (95% IC: 0.94 - 1.24). A diferença na taxa de seroconversão foi de 0,2% (95% CI: -1.8 - 2.4).
- A eficácia da vacina no grupo dos 12 aos 17 anos foi determinada numa análise secundária que envolveu 3181 participantes. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos de COVID-19 confirmado por RT-PCR e sintomático entre os 2139 participantes que receberam a vacina e 4 casos entre

²⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>

²⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151>

os 1042 participantes que receberam placebo. O número limitado de casos COVID-19 sintomáticos não permitiu, até ao momento, estimar a eficácia vacinal neste grupo etário.

- Comunicado da EMA de 23.07.2021: "(...) *The CHMP noted that due to the limited number of children and adolescents included in the study, the trial could not have detected new uncommon side effects or estimated the risk of known side effects such as myocarditis (inflammation of the heart muscle) and pericarditis (inflammation of the membrane around the heart). However, the overall safety profile of Spikevax determined in adults was confirmed in the adolescent study; the CHMP therefore considered that the benefits of Spikevax in children aged 12 to 17 outweigh the risks, in particular in those with conditions that increase the risk of severe COVID-19. (...)*"³⁰

4. Efetividade das Vacinas de mRNA

- Os estudos de efetividade em mundo real sugerem que as vacinas contra a COVID-19 apresentam uma efetividade na prevenção da infeção sintomática ligeiramente menor face a algumas VOC^{31,32}, como a VOC Delta que predomina atualmente em Portugal.
- As vacinas contra a COVID-19 mostraram manter efetividade (> 90%) na prevenção da hospitalização e morte por COVID-19 perante a VOC Delta³³.
- Dados recentes mostraram que a carga viral em pessoas infetadas com VOC Delta é semelhante em pessoas vacinadas e pessoas não vacinadas^{34,35}. Estes dados sugerem que a vacinação pode não ser efetiva na prevenção da transmissão, após a infeção.
- Contudo, mantém-se o impacto esperado da vacinação na prevenção da transmissão através da redução do número de novos casos.

5. Sinal de Segurança: Miocardites e Pericardites

Os riscos associados à administração da vacina, nestas faixas etárias, não são ainda definitivamente conhecidos.

- O número de participantes vacinados nos ensaios clínicos que conduziram à aprovação da extensão de indicação das vacinas nos grupos etários dos 12 aos 15 anos para a Comirnaty® e dos 12 aos 17 anos para a Spikevax® é baixo e não permite conhecer eventuais reações adversas muito raras, mas potencialmente graves nestas faixas etárias, principalmente quando comparados com o número de adultos incluídos nos ensaios clínicos para a indicação inicial.

³⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approved-children-aged-12-17-eu>

³¹ ECDC. Partial COVID-19 vaccination, vaccination following SARS-CoV-2 infection and heterologous vaccination schedule. ECDC, 22 July 2021.

³² Bernal JL, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. N Engl J Med 2021.

³³ ECDC. Partial COVID-19 vaccination, vaccination following SARS-CoV-2 infection and heterologous vaccination schedule. ECDC, 22 July 2021.

³⁴ Brown CM, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings —Barnstable County, Massachusetts, July 2021.

³⁵ Public Health England. Technical Briefing 20: SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. 6 August 2021.

- Está em curso a avaliação de um sinal de segurança pela EMA, associado à ocorrência de miocardite e pericardite após a administração de vacinas mRNA contra a COVID-19. Até ao momento, na União Europeia, foram apenas avaliados casos em pessoas com 18 ou mais anos de idade, não sendo ainda conhecidos os riscos abaixo dessa faixa etária.
- Em comunicado realizado a 9 de julho de 2021, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA concluiu que podem ocorrer, muito raramente, casos de miocardite e pericardite após vacinação com as vacinas Comirnaty® e Spikevax®, tendo em conta uma análise de dados de casos observados na Europa, mas também a nível mundial, nomeadamente Israel e EUA.³⁶
- Nos casos ocorridos na Europa, avaliados pelo PRAC, 145 casos de miocardite e 138 casos de pericardite em pessoas vacinadas com Comirnaty®, em 177 milhões de doses administradas, e 19 casos de miocardite e 19 casos de pericardite após vacinação com Spikevax®, em 20 milhões de doses administradas, foram notificados 5 casos com desfecho fatal, tendo 4 destes ocorrido em indivíduos com idade avançada (superior a 80 anos) e/ou com comorbilidades, e 1 caso num indivíduo de 59 anos, não tendo sido, no entanto, estabelecida uma relação causal com este acontecimento.²⁹
- O Ministério da Saúde de Israel³⁷ publicou em junho um relatório preliminar sobre a possível causalidade entre a administração da vacina Comirnaty® e o desenvolvimento de miocardite. Entre dezembro de 2020 e maio de 2021, foram reportados 148 casos de miocardite em 5.401.150 indivíduos vacinados com mais de 16 anos. Na sua maioria os indivíduos permaneceram no hospital até 4 dias, sendo que 95% dos casos foram considerados ligeiros/moderados.
- Na análise realizada pelo *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em junho de 2021, por milhão de segundas doses de vacinas de mRNA administradas nos EUA, em diferentes grupos etários, é possível observar uma estimativa do número de casos, hospitalizações, internamentos em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), e mortes associadas a COVID-19, evitados após a vacinação com a segunda dose de uma vacina de mRNA, bem como os casos de miocardite esperados na mesma dimensão populacional após a vacinação com a segunda dose de uma vacina de mRNA, estimando-se que o benefício-risco varie tendo em conta a idade e o sexo, e seja menor em homens com idade inferior a 30 anos (Tabela 4).³⁸ Nesta análise não foram avaliadas separadamente as pessoas com comorbilidades que nos EUA estima-se que correspondam a 68% das hospitalizações.³⁹

³⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

³⁷ <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>

³⁸ Gargano et al. "Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, June 2021." (2021).

³⁹ Preston, Leigh Ellyn, et al. "Characteristics and disease severity of US children and adolescents diagnosed with COVID-19." *JAMA Network Open* 4.4 (2021): e215298-e215298.

Tabela 4 – Estimativa do número de casos, hospitalizações, internamentos em UCI e mortes associadas a COVID-19, evitados após a vacinação com segunda dose de vacina de mRNA, durante 120 dias, e casos de miocardite esperados por 1 milhão de segundas doses de vacina de mRNA administradas, por sexo e idade, nos EUA.

Sex/Benefits and harms from mRNA vaccination	No. per million vaccine doses administered in each age group (yrs) [†]				
	12-29	12-17	18-24	25-29	≥30
Male					
Benefit					
COVID-19 cases prevented [§]	11,000	5,700	12,100	15,200	15,300
Hospitalizations prevented	560	215	530	936	4,598
ICU admissions prevented	138	71	127	215	1,242
Deaths prevented	6	2	3	13	700
Harms					
Myocarditis cases expected [¶]	39-47	56-69	45-56	15-18	3-4
Female					
Benefit					
COVID-19 cases prevented [§]	12,500	8,500	14,300	14,700	14,900
Hospitalizations prevented	922	183	1,127	1,459	3,484
ICU admissions prevented	73	38	93	87	707
Deaths prevented	6	1	13	4	347
Harm					
Myocarditis cases expected [¶]	4-5	8-10	4-5	2	1

Abbreviations: ICU = intensive care unit; VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System.

[§] This analysis evaluated direct benefits and harms, per million second doses of mRNA COVID-19 vaccine given in each age group, over 120 days. The numbers of events per million persons aged 12-29 years are the averages of numbers per million persons aged 12-17 years, 18-24 years, and 25-29 years.

[†] Receipt of 2 doses of mRNA COVID-19 vaccine, compared with no vaccination.

[§] Case numbers have been rounded to the nearest hundred.

[¶] Ranges calculated as ±10% of crude VAERS reporting rates. Estimates include cases of myocarditis, pericarditis, and myopericarditis.

- As miocardites apresentam um curso clínico essencialmente benigno. De acordo com os dados publicados pelo ACIP do CDC, 96% dos casos de miocardite após vacinação foram hospitalizados, não tendo sido registadas mortes.³¹
- Num estudo que analisou 61 casos (média de idades: 26 anos, sexo masculino: 98%) de miocardite após a administração de vacinas de mRNA: todos os doentes apresentavam toracalgia, foram internados durante 4,6 dias, em média, 25% apresentavam compromisso da função ventricular esquerda e a maioria (89%) teve alta com resolução dos sintomas.⁴⁰ Contudo, não é conhecido o prognóstico (e eventuais sequelas) a médio/longo prazo deste quadro clínico.
- A 30.07.2021, o ACIP do CDC publicou uma atualização dos dados de segurança sobre a vacinação destas faixas etárias relativos à vacinação de 8.9 milhões de adolescentes (12-17 anos) até 16.07.2021⁴¹.
 - Foram reportadas 863 reações adversas graves, incluindo 347 episódios de miocardite e 14 mortes (4 entre os 12-15 anos) (Tabelas 5 e 6).
 - Não foram reportados casos de morte em resultado de miocardites, embora os dados sejam preliminares e apresentem limitações.
- Os dados dos Estados Unidos da América são relativos à vacina Comirnaty®, a única vacina contra a COVID-19 aprovada, à data, naquele país, para pessoas com mais de 12 anos.

⁴⁰ Bozkurt, et al. "Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines." *Circulation* (2021).

⁴¹ Hause AM, et al. COVID-19 vaccine safety in adolescents aged 12-17 years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR* 30 July 2021 (2021).

Tabela 5 – Reações adversas reportadas em 8.9 milhões de adolescentes 12-17 anos após vacinação com Comirnaty®, por características demográficas e sintomas reportados, de 14 de dezembro de 2020 a 16 de julho de 2021.

Characteristic	Total, % (N = 9,246)	Severity, %*		
		Nonserious (n = 8,383)	Serious, excluding death (n = 849)	Death (n = 14)
Sex				
Female	52.9	55.3	29.1	35.7
Male	45.8	43.2	70.7	64.3
Unknown	1.4	1.5	0.2	0
Age group, yrs				
12-15	58.1	58.7	53.4	28.6
16-17	41.9	41.3	46.6	71.4
Ethnicity				
Hispanic or Latino	10.4	9.6	18.4	7.1
Non-Hispanic or Latino	44.1	43.4	51.2	50.0
Unknown ethnicity	45.5	47.1	30.4	42.9
Race				
American Indian or Alaska Native	0.8	0.8	0.5	0
Asian	5.2	5.0	7.3	7.1
Black	3.2	3.0	5.3	7.1
Native Hawaiian or Pacific Islander	0.3	0.2	0.7	0
White	45.1	44.2	53.8	71.4
Multiracial	2.1	2.2	2.0	0
Other	13.1	13.9	5.4	0
Unknown race	30.2	30.8	25.0	14.3

Abbreviation: VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System.

* VAERS reports are classified as serious if any of the following are reported: hospitalization or prolongation of hospitalization, life-threatening illness, permanent disability, congenital anomaly or birth defect, or death.

Tabela 6 – Sintomas, sinais e condições clínicas mais frequentes reportadas em 8.9 milhões de adolescentes 12-17 anos após vacinação com Comirnaty®, de 14 de dezembro de 2020 a 16 de julho de 2021.

Symptom, sign, diagnostic result, or condition	% Reporting
Nonserious reports (n = 8,383)	
Dizziness	21.2
Syncope	14.4
Nausea	10.4
Headache	10.0
Fever	8.3
Loss of consciousness	7.5
Excessive sweating	7.4
Fatigue	7.2
Pallor	7.1
Product administered to patient outside of indicated age range	7.0
Product storage error	6.4
Vomiting	6.4
Difficulty breathing	5.3
Chest pain	4.9
Pain	4.6
Serious reports, including reports of death† (n = 863)	
Chest pain	56.4
Increased troponin	41.7
Myocarditis	40.3
Increased c-reactive protein	30.6
Negative SARS-CoV-2 test result	29.4
Fever	28.3
Normal echocardiogram	26.9
Abnormal electrocardiogram	25.6
Headache	22.2
Difficulty breathing	21.4
Elevated electrocardiogram ST segment	20.5
Normal chest radiograph	19.7
Intensive care	18.1
Vomiting	17.0
Nausea	16.6

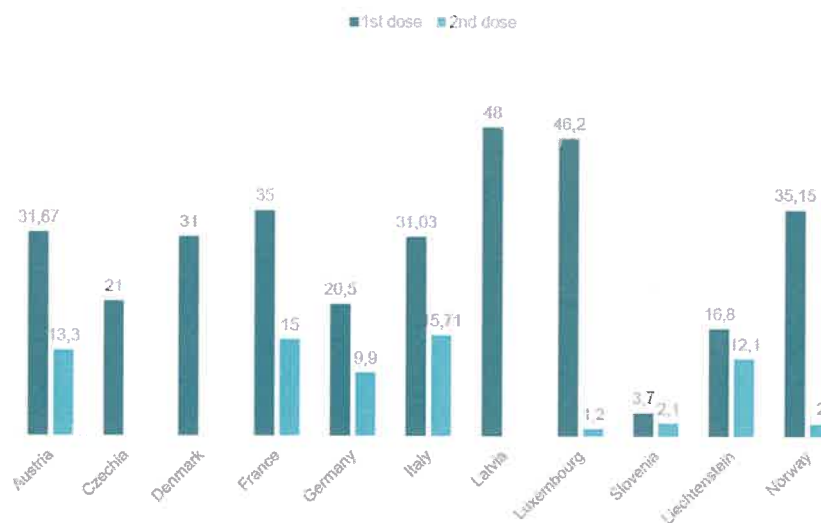
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System.

* Signs and symptoms in VAERS reports are assigned MedDRA preferred terms by VAERS staff members. Each VAERS report might be assigned more than one MedDRA preferred term, which can include normal diagnostic findings. A MedDRA-coded event does not indicate a medically confirmed diagnosis. <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>

† VAERS reports are classified as serious if any of the following are reported: hospitalization, prolongation of hospitalization, life-threatening illness, permanent disability, congenital anomaly or birth defect, or death.

- De acordo com os dados disponibilizados, a 04.08.2021, pelo *Health Security Committee* da Comissão Europeia foi iniciada a vacinação de adolescentes (12-18 anos) em 11 Estados Membros:
 - Em França foram vacinados com a 2ª dose de vacinas de mRNA cerca de 750.000 adolescentes;
 - Em Itália foram vacinados com a 2ª dose de vacinas de mRNA cerca de 1.4 milhões de adolescentes.

Tabela 7 – Percentagem de adolescentes de 12-18 anos vacinados com a 1ª e 2ª dose em Estados Membros da EU/EEA a 4 de agosto de 2021.



- No decurso da vacinação destas faixas etárias na União Europeia, não foram tornados públicos dados adicionais de segurança relativamente à ocorrência de miocardites e pericardites. Está prevista uma nova avaliação deste sinal de segurança pelo PRAC no início do mês de setembro de 2021.

6. Contextualização dos Riscos e dos Benefícios da Vacinação em Portugal

- Com base nos dados conhecidos, foi realizada uma avaliação de benefício-risco da vacinação deste grupo etário, contextualizada para Portugal (Tabela 7), tendo em conta os seguintes pressupostos:
 - Foram consideradas as idades 12-17 anos, uma vez que as estimativas de miocardites utilizadas nesta avaliação foram calculadas para estas faixas etárias.³⁸
 - Existem cerca de 627.087 pessoas em Portugal nestas faixas etárias (Fonte: INE).
 - Foram estimados três cenários de incidências nas idades entre 12 e 17 anos: incidência a 21 de julho de 2021: 520 casos por 100.000 habitantes / 14 dias, metade dessa incidência, e aumento dessa incidência em 50%.

- Risco de internamento com COVID-19 é de 0,3 – 0,4%⁴² (risco de internamento) x 0,67%⁴³ (apenas 2/3 dos casos de COVID-19 internados foram internados por COVID-19) dos casos de COVID-19 nestas faixas etárias;
- Assumiu-se que 2%⁴⁴ dos hospitalizados são admitidos na UCI;
- Janela temporal de 120 dias⁴⁵ para a prevenção de hospitalizações pela vacina, atendendo à dificuldade em projetar a incidência da infeção a longo prazo;
- Efetividade vacinal de 95% contra a doença grave (hospitalização);
- Risco de miocardite após a segunda dose de Comirnaty® estimado a partir dos dados publicados nos EUA.^{46/47}

Tabela 8 – Número de casos e hospitalizações por COVID-19 prevenidos com a vacinação universal de adolescentes dos 12-17 anos, num período de 120 dias, em três cenários de incidência face ao número de miocardites esperadas nestas idades.

	Cenários	Feminino	Masculino	Total
Casos evitados	- 50% da incidência atual	6 585	6 557	13 142
	Incidência atual (21.06.2021)	13 170	13 115	26 284
	+ 50% da incidência atual	19 755	19 672	39 427
Internamentos evitados (0,3 – 0,4%)	- 50% da incidência atual	13 – 18	13 – 17	27 – 35
	Incidência atual (21.06.2021)	26 – 35	26 – 35	53 – 70
	+ 50% da incidência atual	40 – 53	39 – 52	80 – 105
Admissões UCI evitadas	- 50% da incidência atual	0	0	1
	Incidência atual (21.06.2021)	1	1	1
	+ 50% da incidência atual	1	1	2
Miocardites*		7,0	17,7	24,5

* Miocardites/pericardites esperadas com a vacinação de toda a população na faixa etária dos 12-17 anos, considerando a taxa de ocorrência registada nos dados publicados dos EUA. NOTA: Os números estão arredondados às unidades, exceto o número de miocardites esperadas.

- Esta avaliação de benefício-risco tem várias limitações:
 - Inclui as pessoas com 16 e 17 anos, cuja vacinação universal está prevista nos termos da Norma 002/2021 da DGS, podendo sobrestimar o número de casos e hospitalizações prevenidas com a vacinação;

⁴² Este valor foi estimado por diferentes abordagens focadas na comparação entre o número de crianças hospitalizadas e estimativas do número de crianças que foram infetadas por SARS-CoV-2, recorrendo aos resultados do Inquérito Serológico Nacional e aos registos SINAVE de casos confirmados de COVID-19.

⁴³ Informações disponibilizadas através de uma coorte pediátrica de um hospital.

⁴⁴ Tendo por base os dados hospitalares nacionais de 15-junho a 25 de julho de 2021 para as idades em estudo, período onde já se registava predomínio da circulação da VOC Delta.

⁴⁵ Gargano et al. "Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, June 2021." (2021).

⁴⁶ COVID-19 mRNA vaccines in adolescents and young adults: Benefit-risk discussion. Dr. Megan Wallace and Dr. Sara Oliver - ACIP Meeting. 23.06.2021

⁴⁷ Hause AM, et al. COVID-19 vaccine safety in adolescents aged 12-17 years – United States, December 14, 2020 – July 16, 2021. MMWR 30 July 2021.

- Não permite avaliar isoladamente os benefícios esperados da vacinação universal das pessoas saudáveis, podendo sobrestimar o número de hospitalizações prevenidas com a vacinação;
- O risco de miocardites/pericardites foi extrapolado dos EUA, já que não existem, à data, na União Europeia, dados representativos de farmacovigilância para pessoas com menos de 18 anos vacinadas com vacinas de mRNA;
- Não foi considerado o impacto da vacinação dos adultos na redução da incidência das faixas etárias dos 12-17 anos; ^{48,49,50}
- Não foram considerados outros benefícios potenciais da vacinação, tais como, o impacto da COVID-19 no bem-estar, saúde mental e vida social dos adolescentes;
- Não foi considerada a dinâmica da situação epidemiológica no contexto de circulação de variantes de preocupação.
- Não foi considerada a potencial **interação entre SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios**. A implementação de medidas não farmacológicas de prevenção e controlo de infeção diminuiu a circulação de vírus sazonais, como o vírus da gripe e o vírus sincicial respiratório (VSR), bem como o seu impacto no sistema de saúde⁵¹. Não se conhece o impacto que o alívio de medidas não-farmacológicas pode ter na co-circulação de SARS-CoV-2 e outros vírus no próximo outono-inverno⁵². Contudo, de acordo com os dados do Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe e Outros Vírus Respiratórios, do INSA, IP, verifica-se um aumento do número de casos de infeção por vírus respiratórios, especialmente VSR, em crianças e adolescentes, desde abril de 2021.
- A comparação direta de benefício-risco foi estabelecida entre a prevenção das hospitalizações por COVID-19 e a ocorrência de miocardites, dado que a grande maioria das pessoas com miocardite após a vacinação é hospitalizada.
- O balanço benefício-risco difere entre sexos e depende da incidência de SARS-CoV-2. A diferença entre sexos deve-se essencialmente à diferença na ocorrência de miocardites (2,270 e 5,528 por 100.000 vacinados, respetivamente, para o sexo feminino e para o sexo masculino).
- Em Portugal, no atual contexto epidemiológico e no cenário de redução da incidência de infeção por SARS-CoV-2, o número de hospitalizações por COVID-19 prevenidas é muito próximo do número de miocardites esperadas com a

⁴⁸ Milman, Oren, et al. "Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals." *Nature Medicine* (2021): 1-3.

⁴⁹ Lewis. Does vaccinating adults stop kids from spreading COVID too? *Nature* 594, 312 (2021).

⁵⁰ Milman et al. SARS-CoV-2 infection risk among unvaccinated is negatively associated with community-level vaccination rates. medRxiv 2021.03.26.21254394;

⁵¹ Haddadin Z, et al. Acute respiratory illnesses in children in the SARS-CoV-2 pandemic: prospective multicenter study. *Pediatrics* 2021; 148.

⁵² Lagacé-Wiens P, et al. Seasonality of coronavirus and other respiratory viruses in Canada: Implications for COVID-19. *Can Commun Dis Rep* 2021; 47: 132-8.

vacinação universal de adolescentes, sobretudo para o sexo masculino, pelo que os benefícios físicos diretos podem não superar os riscos.

- Num cenário de agravamento epidemiológico a avaliação de benefício-risco favorece a vacinação universal dos adolescentes com 12-17 anos.

7. Bem-Estar Físico, Psíquico e Social

- A pandemia COVID-19 prejudicou as crianças e adolescentes, a sua educação, desenvolvimento, saúde mental, bem-estar e vida social, especialmente as mais desfavorecidas⁵³.
- A decisão de recomendar ou não a vacinação universal aos adolescentes de 12 - 15 anos é um equilíbrio complexo entre benefícios (físicos) e riscos.
- Nas circunstâncias muito particulares e excecionais da pandemia COVID-19 esta avaliação deve ser mais abrangente e incluir as restantes dimensões de saúde e bem-estar, nomeadamente, a saúde mental e social⁵⁴.
- Nesta avaliação assume-se que possam existir benefícios diretos (para os adolescentes) e indiretos (para as famílias e sociedade) da vacinação destas faixas etárias.
- O Plano de Vacinação contra a COVID-19 assenta em valores de universalidade, gratuidade, aceitabilidade e exequibilidade, tal como consta na Norma 002/2021 da DGS, pelo que o acesso universal à vacinação nestas faixas etárias pode contribuir para mitigar desigualdades.

⁵³ ECDC. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of adolescents in the EU/EEA. ECDC 1 June 2021.

⁵⁴ Brusa M, et al. Voluntary COVID-19 vaccination of children: a social responsibility. J Med Ethics 2021; 47: 543-546.

RECOMENDAÇÕES

A CTVC considerou vários fatores na elaboração das suas recomendações, nomeadamente os benefícios físicos e os riscos da vacinação, as consequências da COVID-19, a curto e longo prazo, nestas faixas etárias, a evolução da situação epidemiológica e a cobertura vacinal contra a COVID-19 em Portugal, as dimensões ético-jurídicas da vacinação nestas faixas etárias, bem como o impacto das circunstâncias particulares da pandemia no bem-estar e saúde mental e social dos adolescentes.

A CTVC:

1. **Recomenda a vacinação prioritária das pessoas com 16 ou mais anos de idade**, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.
2. **Recomenda a vacinação prioritária dos adolescentes com 12-15 anos com comorbilidades de risco.**
3. **Considera que a vacinação deve ser oferecida aos adolescentes com 12-15 anos, após a vacinação (com pelo menos uma dose) dos grupos prioritários definidos nos pontos 1 e 2**, uma vez que:
 - Os dados disponíveis sugerem que o benefício direto da vacinação na saúde física dos adolescentes de 12-15 anos e na transmissão da infeção por SARS-CoV-2 é limitado, mas pode prevenir situações raras de doença grave.
 - O sinal de segurança em avaliação (miocardites) não é suficiente para restringir a utilização das vacinas de mRNA nestas faixas etárias.
 - Existem benefícios potenciais na saúde mental e social dos adolescentes de 12-15 anos, atentas as circunstâncias de carácter excecional impostas pela pandemia COVID-19.
4. **Recomenda a utilização da vacina Comirnaty® na vacinação de adolescentes, de acordo com o esquema vacinal previsto na Norma 021/2020 da DGS**, até mais dados de farmacovigilância serem conhecidos relativamente à administração da vacina Spikevax® em adolescentes de 12-17 anos.
5. Considera que os adolescentes e pais/tutores legais devem ser informados sobre os benefícios e os riscos da vacinação contra a COVID-19 nesta faixa etária. A vontade dos adolescentes e pais/tutores legais deve ser respeitada.

A CTVC mantém-se a acompanhar a evolução do conhecimento científico, da situação epidemiológica e das avaliações de farmacovigilância relativas às vacinas contra a COVID-19, podendo atualizar as suas recomendações a qualquer momento.

Lisboa, 8 de agosto de 2021

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

O presente parecer teve a votação favorável de 7 membros, 4 votos contra e 1 pessoa não votou.

Válder R. Fonseca
Coordenador da CTVC

Anexos

- Anexo I: Parecer de grupo de peritos de 6 de julho de 2021.
- Anexo II: Parecer do grupo de peritos de 26 de julho de 2021.
- Anexo III: Parecer do grupo de peritos de 30 de julho de 2021 sobre comorbilidades de risco.
- Anexo IV: Nota metodológica para a avaliação de benefício-risco.
- Anexo V: Recomendações sobre a vacinação de pessoas entre os 12 e os 15 anos de outros países.

Anexo IV: Avaliação de Benefício-Risco – Nota Metodológica.

1. Realizou-se uma análise de benefícios e riscos da vacinação do grupo etário entre os 12 e 17 anos de idade (inclusive), assumindo três cenários possíveis de incidência no futuro próximo, nomeadamente no Outono de 2021:
 - Cenário otimista - redução em 50% da incidência atual;
 - Incidência atual (21 de julho) de 527 e 503 casos de infeção confirmada por SARS-CoV-2 acumulados em 14 dias por 100 000 indivíduos, respetivamente em raparigas e rapazes⁵⁵;
 - Cenário pessimista - aumento em 50% da incidência atual.
2. Assumiu-se que o risco de hospitalização dos infetados com 12 a 17 anos ronda os 0,3 a 0,4%. Este valor obtido por diferentes abordagens focadas no quociente entre o número de crianças hospitalizadas e estimativas do número de crianças que foram infetadas. Nomeadamente, recorrendo aos resultados do 2º Inquérito Serológico Nacional (INSA), aos registos SINAVE de casos confirmados, e aos dados de um hospital, no contexto da Região Lisboa e Vale do Tejo.
3. Assumiu-se também que aproximadamente 1/3 dos internados em idade pediátrica não são internados por COVID, mas sim por outras razões, constatando-se depois serem positivos para SARS-CoV-2, com base em informações disponibilizadas por um hospital.
4. Finalmente, assumiu-se que 2% dos hospitalizados requerem assistência em medicina intensiva, com base nos dados hospitalares nacionais de 15-junho a 25-julho/2021 para estas idades, período este já dominado pela VOC delta.
5. No que respeita à efetividade vacinal, assumiu-se 95% contra infeção passível de conduzir a hospitalização.
6. Para o risco associado a eventos de miocardite (inclui pericardites e miopericardites) após a vacinação com duas doses de vacinas de mRNA, utilizaram-se as estimativas obtidas nos EUA, utilizando-se também uma janela temporal de 120 dias para os cálculos, atendendo à dificuldade em projetar a incidência da infeção a longo prazo.^{56,57}

⁵⁵ Fonte dos dados de incidência: Direção-Geral da Saúde.

⁵⁶ Gargano et al. "Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, June 2021." (2021).

⁵⁷ Hause AM, et al. COVID-19 vaccine safety in adolescents aged 12-17 years – United States, December 14, 2020 – July 16, 2021. MMWR 30 July 2021.

Anexo V: Recomendações sobre a vacinação de pessoas 12 – 15 anos de outros países.

País	Vacinação de pessoas entre os 12 e os 15 anos
Áustria	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos, com priorização de grupos de risco.
Bélgica*	Em discussão
Bulgária*	Recomendação para vacinação dos 12 aos 15 anos é provável, mas ainda não foi formalmente comunicada
República Checa	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Alemanha	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos para pessoas com comorbilidades de risco, sendo possível para os restantes de forma voluntária
Dinamarca	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Estónia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Espanha	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos para as pessoas com comorbilidades de risco e estudantes internacionais (em revisão).
Finlândia*	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos para pessoas com comorbilidades de risco
França	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos, não sendo elegíveis as pessoas com história de MIS
Croácia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos para pessoas com comorbilidades de risco (doença ou por terapêutica)
Hungria	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Irlanda	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Islândia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos para pessoas com comorbilidades de risco (reavaliação posterior em agosto)
Itália	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Lituânia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Liechtenstein	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Luxemburgo	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Letónia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Holanda	Vacinação para o grupo etário 12-18 anos, desde o início de julho. Antes disso, apenas alguns subgrupos de risco neste grupo etário tinham acesso à vacinação.
Polónia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Roménia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos, sob consentimento informado e presença de responsável legal
Suécia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos para pessoas com comorbilidades de risco
Eslovénia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Eslováquia	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
EUA	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
Canada	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos
UK	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos para pessoas com comorbilidades de risco
Austrália	Recomendada a vacinação dos 12 aos 15 anos para pessoas com comorbilidades de risco

Fonte: INFARMED, IP (23.07.2021); *Informação de 16.07.2021

Parecer Técnico

Vacinação contra COVID-19 em crianças e adolescentes – definição de grupos de risco no grupo etário dos 12 aos 15 anos

Elaborado em 30.07.2021

GRUPO DE ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO

Alexandra Dinis¹, Bárbara Menezes², Catarina Gouveia³, Dina Oliveira⁴, Fernanda Rodrigues⁵, Francisco Abecasis⁶, Inês Frade Corvo⁷, José Vilelas⁸, Manuela Costa Alves⁹, Marta Valente Pinto¹⁰

1 - Comissão Nacional da Saúde Materna, Criança e Adolescente; 2 – Coordenadora do Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil (Direção-Geral da Saúde); 3 – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central (Unidade de Infeciologia do Hospital D. Estefânia); 4 - Chefe Divisão de Saúde Sexual, Reprodutiva, Infantil e Juvenil (Direção-Geral da Saúde); 5 – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Sociedade Portuguesa de Pediatria; 6 – Ordem dos Médicos, Colégio de Pediatria; 7 – Divisão de Saúde Sexual, Reprodutiva, Infantil e Juvenil (Direção-Geral da Saúde); 8 – Ordem de Enfermeiros, Mesa do Colégio da Especialidade da Especialidade de Enfermagem de Saúde Infantil e Pediátrica; 9 – Hospital de Braga (Serviço de Pediatria); 10 - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central (Unidade de Imunodeficiências Primárias do Hospital D. Estefânia).

Questão colocada ao GT pela CTVC

As comorbilidades identificadas como prioritárias na Norma 002/2021 da DGS estão adequadas a estas faixas etárias ou existe necessidade de ajustar a lista da Tabela 3 da Norma, para as crianças e adolescentes? Em caso afirmativo, qual a lista de doenças que deverá ser considerada?

Parecer Técnico do Grupo de Trabalho

Grupos de risco para vacinação contra COVID-19

12-15 anos

No início da pandemia, várias sociedades científicas pediátricas consideraram como potencialmente mais vulneráveis à COVID-19 grave, crianças e adolescentes com determinadas condições clínicas, baseadas nos riscos para doenças graves que precederam a pandemia, e por semelhança com os que são mais vulneráveis a outros vírus respiratórios, como o vírus influenza.

Os fatores de risco para doença grave após infeção por SARS-CoV-2 em adultos foram amplamente estudados e reportados, com boa evidência de que o aumento da idade, a etnia não branca, o sexo masculino e a existência de comorbilidades aumentam esse risco.

Nas crianças e adolescentes a infeção assintomática é comum e a maioria apresenta doença ligeira quando comparada com os adultos, raramente resultando em admissão hospitalar e muito raramente causando doença grave e morte¹⁻⁴, o que torna mais difícil a avaliação dos fatores de risco potenciais para doença grave.

Adicionalmente, devido à alta prevalência relativa de manifestações inespecíficas da doença, é importante distinguir entre crianças e adolescentes que foram hospitalizados ou que morreram por infeção por SARS-CoV-2 e aqueles que morreram de outra causa, mas coincidentemente tiveram um resultado positivo.

No último ano foram publicadas algumas avaliações sistemáticas, que, no entanto, apresentam várias limitações tais como o facto de incluírem dados referentes ao início da pandemia, incluírem grupos altamente heterogéneos e resultados de estudos muito pequenos⁵⁻¹².

Foi recentemente disponibilizada uma revisão sistemática e meta-análise de séries de casos e estudos de coorte publicados desde 1 de janeiro de 2020 a 21 de maio de 2021 e que incluí todas as publicações com ≥ 30 crianças hospitalizadas com infeção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR ou com ≥ 5 crianças com *Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) ou *Multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C), que concluiu que a probabilidade de doença grave (admissão em cuidados intensivos ou morte) é maior naquelas com múltiplas comorbilidades, com comorbilidades cardíacas e neurológicas e nas que são obesas. No entanto, o risco adicional, em comparação com crianças sem comorbilidades é pequeno. A probabilidade de admissão em cuidados intensivos não aumentou para asma (0,92 (0,91-0,94)) nem para doença maligna (0,85 (0,17-4,21)), e a probabilidade aumentada de morte não se observou em crianças com asma. As comorbilidades neurológicas e cardíacas estavam

associadas ao maior aumento do risco de doença grave ou morte e a obesidade aumentou este risco, independentemente de outras comorbilidades¹³ (*preprint*).

Uma avaliação recente da mortalidade em crianças e jovens em Inglaterra durante o primeiro ano de pandemia, através de um estudo nacional usando dados ligados aos relatórios de mortalidade infantil, concluiu que 99,995% dos que apresentaram um teste SARS-CoV-2 positivo sobreviveram, confirmando que SARS-CoV-2 é muito raramente fatal, mesmo entre aqueles com comorbilidades subjacentes. Os 25 que morreram de SARS-CoV-2 equivalem a uma taxa de mortalidade pela infeção de 0,2/100.000 e representaram 0,8% das mortes por todas as causas. Apesar de crianças e jovens com mais de 10 anos, de origens étnicas asiáticas e negras e com comorbilidades estarem sobre-representados em comparação com outras crianças, o seu risco absoluto de morte por SARS-CoV-2 foi extremamente baixo. Das 25 crianças e adolescentes que morreram por infeção por SARS-CoV-2 (22 com COVID-19 e 3 com PIMS-TS), 19 (76%) tinha doença crónica, sendo que 16 (64%) tinham comorbilidades em dois ou mais sistemas. Estas percentagens são semelhantes às encontradas no grupo das mortes por outras causas. Quinze crianças (69%) apresentavam uma condição ameaçadora da vida. As condições neurológicas foram a comorbilidade mais comum (n = 13/25, 52%) e todos tinham doença neurológica complexa devida a combinação de uma condição genética ou metabólica subjacente, eventos hipóxicos isquémicos ou prematuridade. Oito (32%) também apresentavam comorbilidade respiratória, incluindo cinco com suporte respiratório domiciliar, quatro com ventilação não invasiva ou oxigénio de alto fluxo e um com oxigénio de baixo fluxo, sugerindo que as crianças e adolescentes com combinação de doença neurológica e respiratória (8 das 13 mortes com doença neurológica) podem ter um risco mais alto. Entre os 25 que morreram, houve apenas uma criança com cada uma das seguintes comorbilidades: cardíaca congénita, oncológica, hematológica, obesidade, endocrinológica e complicações da prematuridade. Não existiram mortes nas seguintes condições: doença respiratória isolada (por exemplo fibrose cística ou asma), Diabetes tipo 1, Trissomia 21, diagnóstico isolado de epilepsia e em recém-nascidos¹⁴ (*preprint*).

Este mesmo grupo de investigadores, avaliou também os casos com admissão em cuidados intensivos. Em marcado contraste com o observado nos adultos, encontraram um número extremamente baixo. Dos 251 admitidos por COVID-19, 91% (n = 229) tinha uma comorbilidade. A probabilidade de admissão aumentou em todas as categorias de comorbilidades avaliadas, exceto na doença falciforme. A existência de problemas médicos complexos envolvendo mais do que um sistema (por ex. neurológico e respiratório, neurológico e cardiovascular e respiratório e cardiovascular) e aqueles com doença neurológica estavam em maior risco. A maioria dos casos de PIMS ocorreu em crianças sem internamentos anteriores¹⁵ (*preprint*).

Um estudo de coorte de base populacional revelou que as pessoas com dificuldades de aprendizagem tinham risco aumentado de internamento hospitalar e morte por COVID-19, superior ao risco para outras causas de morte¹⁶.

O *UK Renal Registry* (UKRR), em colaboração com a *British Association for Paediatric Nephrology* (BAPN), estabeleceram um sistema de vigilância COVID-19 especificamente para crianças com

doença renal crónica, tendo sido observado que a infeção foi pouco frequente e sem desfecho fatal nestas crianças¹⁷.

Num estudo observacional nacional realizado pela Sociedade Italiana de Nefrologia Pediátrica, que incluiu 1572 doentes, nenhum cumpriu critérios de COVID-19 grave. Considerando a exposição a ambiente hospitalar em mais de um terço dos doentes, mesmo crianças em estágios avançados de doença renal crónica ou sob tratamento imunossupressor, tiveram risco baixo de doença relevante¹⁸.

Uma análise de artigos publicados e de um registo internacional de drepanocitose, concluiu que apresentação da doença foi ligeira em crianças¹⁹.

A *Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Sickle Cell Disease (SECURE-SCD) Registry* (covid sickle cell.org) estabeleceu um sistema de vigilância internacional em tempo real em doentes com drepanocitose. De março de 2020 a março de 2021 foram reportados 750 casos, sendo 48,5% crianças. A existência de comorbilidades renais, cardíacas e pulmonares foram fatores de risco para COVID-19 mais grave²⁰.

A evidência em relação à doença cardíaca é ainda pouco robusta na idade pediátrica, sendo fundamentalmente baseada em outras infeções virais.

Num estudo retrospectivo, realizado entre março e julho de 2020 num centro universitário de doença cardíaca congénita nos EUA e que incluiu 10 crianças e 43 adultos com cardiopatia congénita da Universidade de Columbia, a presença de um síndrome genético, mas não a complexidade anatómica, foi associado a COVID-19 moderada a grave²¹.

Um estudo prospetivo multicêntrico, realizado em 45 hospitais dos EUA, e que inclui 728.047 crianças com infeção por SARS-Cov2, mostrou que várias patologias crónicas, entre as quais a doença cardíaca, estavam associadas a maior gravidade clínica (representando 18,4% na doença grave versus 2,9% em todos os grupos)²² (*preprint*).

Num estudo transversal também realizado nos EUA, que incluiu 43465 doentes em idade pediátrica com COVID-19, com idade mediana de 12 anos, a cardiopatia congénita foi considerada uns dos fatores de risco mais relevantes para doença grave (RR 1.72 95% CI 1.48-1.99)²³.

Desta análise, admite-se que as crianças que têm doença cardíaca grave, em particular com repercussão hemodinâmica/compromisso da função tem um risco mais elevado de COVID-19 grave, com hospitalização e eventual necessidade de cuidados intensivos. No entanto, em nenhum destes estudos são descritas as condições clínicas incluídas na definição de doença cardíaca crónica.

A possibilidade de miocardite pós vacinal nos doentes com cardiopatia não está estudado e como tal não podemos fazer considerações sobre este assunto.

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda que, no caso de ter ocorrido miocardite antes da vacinação, esta só seja administrada após recuperação²⁴.

Em relação à obesidade, embora seja referida em algumas séries como fator de risco para COVID-19 grave, não há referência ao grau de obesidade nem à coexistência de comorbilidades^{13,23,25}.

A evidência limitada, determinada pela dificuldade na avaliação dos fatores de risco potenciais para COVID-19 grave em idade pediátrica, traduz-se na variabilidade nas definições deste grupo nos diferentes países.

A Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP) da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP) conduziu um estudo sobre COVID-19 pediátrica em Portugal, no qual participou a maioria dos serviços de pediatria portugueses. Tratou-se de um estudo observacional multicêntrico, sem intervenção, desenhado para fazer uma avaliação descritiva das crianças e adolescentes observados em serviços de urgência ou internados nos serviços de pediatria portugueses, com teste PCR para SARS CoV-2 positivo. Os dados colhidos são referentes ao período de março de 2020 a junho de 2021. À data desta análise preliminar, 6301 crianças com teste PCR para SARS CoV-2 positivo foram introduzidas na base de dados. Este número representa crianças que testaram positivo para SARS CoV-2 e não apenas crianças com diagnóstico definitivo de COVID-19. O teste de PCR foi realizado para diagnóstico de doença, como rastreio pós contacto ou para realização de determinados procedimentos, como exames complementares de diagnóstico, tratamento ou pré-internamento, sem sintomatologia COVID 19.

Numa análise preliminar dos dados referentes a cinco hospitais portugueses com valência pediátrica (hospitais terciários), que são centro de referência para internamento de doentes com SARS-CoV-2, foram identificados 175 internamentos distribuídos da seguinte forma: Hospital de Braga (HB)=27, Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN)= 35 casos, Hospital de São João (HSJ)= 32, Hospital Pediátrico de Coimbra (CHUC-HP)=43 e Hospital de Santa Maria (HSM)=38

Foi efetuada uma sub-análise das causas de internamento nesta população, que foram classificadas em internamento por COVID 19 (C)=94, internamento provável por COVID 19 (PC)=10, internamento provavelmente por outra causa não COVID 19 (PNC)=25, internamento não COVID 19 (NC)=46. Dos 175 internamentos em crianças com PCR SARS CoV2 positiva, 104 (59%) foram considerados por COVID 19 (definitiva ou provável). Destas, 58% eram do sexo masculino (M:60; F:44). A idade média foi de 54,4 meses [min:0 meses, max:214 meses] (4.5 anos). A mediana de duração de internamento foi de 5 dias.

Foram identificadas comorbilidades em 7 das 104 crianças (6.7%): quimioterapia, imunossuppressores, biológicos ou modificadores da doença em 5 (1 sob ventilação não invasiva); doenças neurológicas ou metabólicas com compromisso respiratório em 2 (1 com displasia broncopulmonar).

Uma análise dos internamentos em todas as unidades de cuidados intensivos pediátricos portuguesas até maio de 2021, revelou 17 internamentos por COVID-19 e/ou PCR + para SARS-CoV-2 (2 no Norte, 2 no Centro e 11 no Sul). Ocorreu uma morte num doente com doença cardíaca prévia e 9/17 (53%) tinham comorbilidades: obesidade (2), doença cardíaca (2), doença do SNC (2), doença hepática (1), doença renal (1), doença hematológica (1). Dos 41 casos de PIMSTS admitidos em cuidados intensivos, 1 tinha obesidade, 3 excesso de peso, 1 asma e 1 hiperplasia da suprarrenal.

Com base na evidência atualmente disponível e nos dados apresentados, apresentam-se na tabela 1 os grupos de risco para COVID-19 grave, com indicação para vacinação, para crianças entre os 12 e os 15 anos.

Tabela 1. Grupos de risco para vacinação contra COVID-19 em crianças com idades entre os 12 e os 15 anos

<p>Imunossupressão devida a doença ou tratamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Crianças/adolescentes sob quimioterapia e radioterapia ○ Recetores de transplante de órgãos sólidos ○ Recetores de transplante de medula e de células estaminais ○ Malignidade hematológica, incluindo leucemia, linfoma e mieloma múltiplo ○ Imunodeficiência primária grave (exclui défice de IgA e défice isolado de subclasses IgG) ○ Crianças/adolescentes sob terapêutica com: <ul style="list-style-type: none"> • imunossupressores ou terapia biológica/ imunomoduladora incluindo, mas não se limitando a: anti-TNF, alemtuzumab, ofatumumab, rituximab, inibidores da proteína quinase ou inibidores de PARP, ciclofosfamida e micofenolato de mofetil • corticóides sistémicos durante mais de 14 dias consecutivos com uma dose equivalente à prednisolona 20 mg/dia <p>Nota: Crianças/adolescentes que ainda não estão nesta lista, mas que irão receber terapêuticas altamente imunossupressoras, aqueles cujo nível de imunossupressão se prevê que pode aumentar e/ou que podem necessitar de tratamentos imunossupressores a longo prazo, poderão também ser vacinados, idealmente duas semanas antes do início do tratamento se este puder ser adiado com segurança. Alguns doentes imunossuprimidos podem ter uma resposta imunológica sub-ótima à vacinação</p>
<p>Doença neurológica e/ou neuromuscular</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Doença neurológica grave e/ou doença neuromuscular com compromisso da função respiratória*
<p>Perturbação do desenvolvimento</p>	<p>Perturbação do desenvolvimento intelectual grave e profundo</p>
<p>Síndrome de Down</p>	
<p>Doença pulmonar</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Doença pulmonar crónica grave com compromisso persistente da função com necessidade de VNI ou oxigenoterapia de longa duração
<p>Doença hematológica</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Drepanocitose com comorbilidades renal, cardíaca ou pulmonar
<p>Doença renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Insuficiência renal em hemodiálise
<p>Doença cardíaca</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Síndromes genéticas associados a cardiopatia ○ Disfunção ventricular grave ○ Hipertensão pulmonar ○ Doença cardíaca com cianose grave

COVID-19

Doença

Endócrino/Metabólica

- Obesidade com IMC>P99 ou >3Zscore (anexo – tabelas Zscore da OMS)

*Estas condições clínicas geralmente afetam a deglutição e a proteção da via aérea superior, levando a um risco aumentado de aspiração, e reduzem a tosse estando associadas a um aumento da frequência de infeções respiratórias

É possível que existam condições clínicas que pela sua baixa prevalência ou porque as crianças estiveram mais protegidas até agora, não foram identificadas como sendo de risco para COVID-19 grave. **Esta lista de comorbilidades será atualizada sempre que surja evidência que o justifique.**

CONFIDENCIAL

Bibliografia

1. Docherty A, Harrison E, Green C, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020.
2. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):e12-e3.
3. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-69
4. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Posada R, Sordillo EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Related to COVID-19: A New York City Experience. *J Med Virol*. 2020.
5. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020;370:m3249.
6. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(9):653-61.
7. Antunez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Sarachaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(1):e1-e6.
8. Moreira A, Chorath K, Rajasekaran K, Burmeister F, Ahmed M, Moreira A. Demographic predictors of hospitalization and mortality in US children with COVID-19. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1659-63.
9. Leeb RT, Price S, Sliwa S, Kimball A, Szucs L, Caruso E, et al. COVID-19 Trends Among School-Aged Children - United States, March 1-September 19, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(39):1410-5.
10. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-95.
11. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(5):102573.
12. Stilwell PA, Munro APS, Basatemur E, Talawila Da Camara N, Harwood R, Roland D. Bibliography of published COVID-19 in children literature. *Arch Dis Child*. 2021.
13. R Harwood, H Yan, N Talawila Da Camara, et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and individual patient meta-analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.30.21259763v1>
14. C Smith, D Odd, R Harwood, et al. Deaths in Children and Young People in England following SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year: a national study using linked mandatory child death reporting data)
15. J L Ward, R Harwood, C Smith, et al. Risk factors for intensive care admission and death amongst children and young people admitted to hospital with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.21259785v1>
16. Williamson E, McDonald H, Bhaskaran K, et al. *BMJ* 2021;374:n1592. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1592>

17. Plumb L, Benoy-Deeney F, Casula A, et al. COVID-19 in children with chronic kidney disease: findings from the UK renal registry. *Arch Dis Child* March 2021 Vol 106 No 3
18. Mastrangelo A, Morello W, Guzzo I, et al. *CJASN* 16: 449–451, 2021
19. Sayad B, Karimi M, Rahimi. Sickle cell disease and COVID-19: Susceptibility and severity *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e29075
20. Mucalo L, Brandow A, Dasgupta M, et al. *Blood Adv* 2021 Jul 13;5(13):2717-2724
21. Lewis M, Anderson B, Fremed M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Patients With Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Experience of an Academic Congenital Heart Disease Center in New York City. *J Am Heart Assoc* 2020 Dec;9(23):e017580
22. Martin B, DeWitt PE, Russell S, Anand A, et al. Children with SARS-CoV-2 in the National COVID Cohort Collaborative (N3C). *medRxiv* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/early/2021/07/23/2021.07.19.21260767>
23. Kompaniyets L, Agathis N, Nelson J, et al 2021. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness. Among Children, *JAMA Network Open*. 2021;4(6):e2111182. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11182
24. ACIP June 2021 Presentation Slides | Immunization Practices | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>
25. Leon-Abarca JA. Obesity and immunodeficiencies are the main pre-existing conditions associated with mild to moderate COVID-19 in children. *Pediatr Obes*. 2020 Dec;15(12):e12713. doi: 10.1111/ijpo.12713. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32789994; PMCID: PMC7435515.

11/11/11

)

)