

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Coadministração de Vacinas contra a COVID-19 e Vacinas da Gripe

Handwritten:
19/10/2021
Signature:
Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

ENQUADRAMENTO

A CTVC, no seu parecer de 27 de setembro de 2021, definiu a estratégia de reforço vacinal contra a COVID-19, tendo recomendado a priorização dos residentes e utentes de Estruturas Residenciais para Idosos, e instituições similares, das pessoas com mais de 80 anos, das pessoas com mais de 65 anos, e dos profissionais de saúde e do setor social, como grupo-alvo para a administração de uma dose de reforço de vacina contra a COVID-19.

Após a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ter aprovado, no dia 4 de outubro de 2021, a utilização de uma dose de reforço para a vacina Comirnaty®², e enquanto se aguardam as avaliações em curso para doses de reforço de outras vacinas contra a COVID-19, a Direção-Geral da Saúde atualizou a Norma 002/2021, a 8 de outubro de 2021, recomendando a administração de uma dose de reforço com vacina Comirnaty® a todas as pessoas residentes e utentes de Estruturas Residenciais para Idosos, e instituições similares, das pessoas com mais de 80 anos, e das pessoas com mais de 65 anos.

Atendendo a que a evidência científica é, ainda, muito limitada e que a EMA não prevê a coadministração desta vacina com nenhuma outra vacina, a Direção-Geral da Saúde, de acordo com a recomendação da CTVC, manteve a prática instituída durante a Campanha de Vacinação contra a COVID-19 de recomendar, pelo princípio da precaução, um intervalo de, pelo menos, 14 dias entre a administração das vacinas contra a COVID-19 e quaisquer outras vacinas.

Contudo, tal como referido pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC)³, é relevante ter em conta os aspetos de exequibilidade e promoção da aceitação da vacinação, especialmente durante campanhas de reforço vacinal contra a COVID-19 que ocorram concomitantemente com as habituais campanhas de vacinação contra a gripe.

A coadministração de vacinas inativadas é uma boa prática de vacinação, há vários anos implementada pelo Programa Nacional de Vacinação (PNV), nos termos da Norma 018/2020 da DGS, para a qual existe larga experiência em Portugal.

Para o sucesso do PNV, para além da qualidade das vacinas, a possibilidade de administrar, em simultâneo, várias vacinas (inativadas), permitiu uma melhor adesão ao PNV e uma maior cobertura vacinal, sem que haja interferência na qualidade da resposta imunológica ou questões de segurança associadas.

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

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>

³ Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses – Technical Report. 1 September 2021

Nas últimas semanas foram conhecidos os resultados, em pré-publicação, do ensaio clínico ComFluCOV⁴ do Reino Unido, bem como os resultados da reunião do *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE)⁵ da Organização Mundial da Saúde, e das autoridades de saúde de vários estados-membros da União Europeia.

Em Portugal, a Campanha de Vacinação contra a Gripe iniciou-se no dia 27 de setembro de 2021, nos termos da Norma 006/2021 da DGS.

Tendo em conta que existe uma sobreposição entre os grupos prioritários para a vacinação contra a gripe (de acordo com o disposto na Norma 006/2021 da DGS) e para a vacinação de reforço contra a COVID-19 (de acordo com o disposto na Norma 002/2021 da DGS), importa avaliar a eficácia e segurança, bem como as respetivas recomendações, da administração simultânea da vacina Comirnaty® (e outras vacinas contra a COVID-19 que venham eventualmente a ver aprovadas doses de reforço pela EMA) e das vacinas contra a gripe, em utilização em Portugal.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA COADMINISTRAÇÃO

Ensaio ComFluCOV³

Este ensaio de Fase 4 avaliou a segurança e imunogenicidade da administração concomitante de uma vacina contra a COVID-19 (vacina de vetor viral – ChAdOx1 ou vacina de mRNA – BNT162b2) com uma vacina inativada contra a gripe (vacina trivalente MF59C adjuvada – aTIV ou uma vacina quadrivalente celular ou recombinante – QIVc/QIVr). O estudo decorreu em 12 estabelecimentos de saúde do Reino Unido, com um total de 756 participantes divididos por 6 grupos de combinações vacinas Covid-19/Gripe (129 ChAdOx1/QIVc; 139 BNT162b2/QIVc; 146 ChAdOx1/aTIV; 79 BNT162b2/aTIV; 128 ChAdOx1/QIVr; 58 BNT162b2/QIVr).

Os participantes tinham mais de 18 anos de idade e recebido uma dose única de ChAdOx1 nos 56-90 dias precedentes ou uma dose única de BNT162b2 nos 28-90 dias precedentes.

Os participantes foram randomizados 1:1 com administração de vacina da gripe ou placebo concomitantemente com a segunda dose da vacina contra a Covid-19. Três semanas mais tarde, o grupo que recebeu placebo recebeu a vacina da gripe, e vice-versa, ao que se seguiu um período de seguimento de 3 semanas. O *endpoint* primário foi um ou mais relatos reportados pelo participante de reação adversa sistémica nos 7 dias após vacinação, com uma diferença de <25% a indicar não-inferioridade. As reações adversas solicitadas foram: febre, febrícula, calafrios, artralguas, mialgias, fadiga, mal-estar, cefaleias, náuseas, vômitos

⁴ Lazarus R et al, ComfluCOV Trial, The Safety and Immunogenicity of Concomitant Administration of COVID-19 Vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with Seasonal Influenza Vaccines in Adults: A Phase IV, Multicentre Randomised Controlled Trial with Blinding (ComFluCOV). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3931758>

⁵ Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. 4-7 October 2021. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/october/sage_oct2021_meetinghighlights.pdf?sfvrsn=3dcae610_15

e diarreia. As respostas humorais (títulos de IgG anti-S e taxas de seroconversão), as reações locais e as reações sistémicas não solicitadas foram também avaliadas.

Os resultados mostram não-inferioridade na incidência de reações adversas para quatro dos grupos (diferença de risco entre vacina Influenza vs. placebo, com IC de 95%): ChAdOx1/QIVc, -1.29% (IC: -14.7%, 12.1%); BNT162b2/QIVc, 6.17% (IC: -6.27%, 18.6%); BNT162b2/aTIV, -12.9% (IC: -34.2%, 8.37%); ChAdOx1/QIVr, 2.53% (IC: -13.3%, 18.3%). Em dois dos grupos, o limite superior do IC excede ligeiramente os 25% considerados para o *endpoint* primário: ChAdOx1/aTIV, 10.3% (IC: -5.44%, 26.0%) e BNT162b2/QIVr, 6.75% (-11.8%, 25.3%).

A maioria das reações detetadas foram ligeiras/moderadas e não se detetaram diferenças na taxa de reporte de reações adversas locais ou não-solicitadas.

As unidades geométricas médias dos anticorpos IgG anti-S, medidas 21 dias após a administração da vacina contra a COVID-19, foram semelhantes nos indivíduos que receberam vacinação concomitante ou a vacina contra a COVID-19 com placebo. Também a seroconversão foi verificada em 89 – 100% e 79 – 93% dos indivíduos vacinados com BNT162b2 e ChAdOx1, respetivamente, quando administradas com a vacina da gripe ou o placebo. Não foram verificadas diferenças nos ensaios de inibição de hemaglutinina, analisados 21 dias após a administração da vacina da gripe, nos indivíduos que receberam vacinação concomitantes ou a vacina da gripe com placebo

Neste ensaio, em pré-publicação, não foi detetado um aumento significativo na reatogenicidade após administração concomitante da vacina da gripe com a vacina contra a Covid-19, tendo demonstrado um **perfil de segurança aceitável**. As **respostas imunológicas avaliadas não parecem ser alteradas com a coadministração destas vacinas**.

Contudo, salienta-se que este ensaio avaliou a coadministração da vacina da gripe com uma segunda dose de vacina contra a COVID-19, não existindo dados disponíveis, à data, relativamente ao perfil de segurança e eficácia da coadministração da vacina da gripe com uma terceira dose de vacina contra a COVID-19. Nos ensaios clínicos realizados com uma dose de reforço, o perfil de segurança foi semelhante ao observado após a segunda dose e as reações adversas foram geralmente bem toleradas, tendo sido de intensidade ligeira ou moderada.^{6,7,8}

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Organização Mundial da Saúde

⁶ Wu, K. et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. medRxiv 2021.05.05.21256716 (2021).

⁷ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-rolling-submission>

⁸ Mofaz, Merav, et al. "Self-reported and physiological reactions to the third BNT162b2 mRNA COVID-19 (booster) vaccine dose." medRxiv (2021).

No dia 4 a 7 de outubro de 2021 ocorreu uma reunião do *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)* da OMS sobre imunização.

Desta reunião destaca-se que: apesar de **ser limitada, parece existir evidência de que a coadministração de vacinas da gripe inativadas com vacinas contra a COVID-19 não conduz a um aumento dos eventos adversos**. Adicionalmente, refere o SAGE, que como a maioria dos grupos etários alvo de vacinação sazonal contra a gripe estão também entre aqueles com maior risco para desenvolver COVID-19 grave, a **coadministração** da vacina da gripe inativada e qualquer uma das vacinas contra a COVID-19 constantes da lista de uso de emergência da OMS **é aceitável** e pode maximizar a toma de ambas as vacinas.

Países

- **Alemanha:** O Comité Permanente de Vacinação do Instituto Robert Koch, STIKO, publicou dia 6 de outubro 2021⁹, o seu parecer sobre a vacinação simultânea, sem necessidade de intervalo mínimo, das vacinas da gripe e a COVID-19 para aqueles que ainda não foram vacinados contra a COVID-19 ou que necessitam de dose de reforço. Este parecer baseou-se numa Recomendação STIKO para coadministração de vacinas COVID-19 e outras vacinas inativadas¹⁰.
- **Bélgica:** Com base em estudos recentes e experiência anterior, o *Conseil Supérieur de la Santé*, publicou em outubro 2021, um relatório científico¹¹, em que recomenda a vacinação concomitante da vacina da gripe com vacinas contra a COVID-19. Este grupo considera ainda que, apesar de existirem poucos dados sobre a vacinação concomitante com COVID-19 e outras vacinas para além da gripe sazonal, a vacinação simultânea com outras vacinas também é possível. É, no entanto, alertada a possibilidade de ocorrência de maior reatogenicidade, sobretudo nos jovens e adolescentes após a vacinação com vacinas contra a COVID-19 e outras vacinas.
- **Espanha:** Num guia sobre a utilização de vacinas em profissionais de saúde, datado de 4 de outubro 2021¹², o Ministério da Saúde Espanhol refere que apesar de os estudos sobre a utilização concomitante de vacinas contra a COVID-19 com outras vacinas estarem a decorrer, não é esperada interferência entre estas vacinas e outras vacinas inativadas. Neste guia, é recomendada a coadministração de vacinas contra a COVID-19 de mRNA com outras vacinas, incluindo vacinas contra a gripe e pneumocócica, desde que a administração seja feita em locais anatómicos distintos. Adicionalmente, o *Consejo Interterritorial - Sistema Nacional de Salud*, emitiu uma recomendação sobre a administração de doses adicionais e doses de reforço de vacinas contra a COVID-19, aprovado pela *Comisión de Salud Pública*, em 16 de

⁹ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/39/Art_03.html (consultado a 13/10/2021)

¹⁰ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?blob=publicationFile

¹¹ https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20211006_css-9675_vaccination_simultanee_covid19_vweb.pdf

¹² https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Guia_utilizacion_vacunas_personalsanitario.pdf

setembro 2021. Nesta recomendação, é referido que a dose de reforço com vacina mRNA a administrar a utentes de ERPIs pode ser concomitante com a vacina da gripe ou antecipar-se a esta, dependendo da situação epidemiológica e flexibilidade. No caso de uma coadministração é recomendada a inoculação em locais anatómicos diferentes. Esta última recomendação baseia-se num parecer do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), EUA¹³ e num *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*¹⁴ (Reino Unido) emitido no âmbito do aconselhamento à Autoridade de Saúde Britânica que com base no estudo ComFluCOV¹⁵ considera que a coadministração de uma vacina da gripe e de uma dose de reforço de uma das vacinas contra a COVID-19 é em geral bem tolerada e não conduz a uma diminuição da resposta imunitária a qualquer uma das vacinas administradas.

- **França:** em comunicado de imprensa datado de 27 de setembro 2021, a Autoridade de Saúde (HAS)¹⁶, recomenda a coadministração das vacinas contra a gripe e contra a COVID-19 por considerar que não constitui nenhum perigo, para além de um potencial risco de diminuição da resposta imunitária sobre uma das vacinas administradas que, no entanto, não é confirmado no parecer recente do *JCVI (UK)* acima mencionado e que é também citado neste comunicado da HAS.
- **Itália:** Uma circular do Ministério da Saúde, publicada a 2 de outubro 2021, baseada num documento conjunto do *Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco* e do *Consiglio Superiore di Sanità*, autoriza a administração concomitante das vacinas contra a COVID-19 e contra a gripe¹⁷.
- **Austrália:** A *Australian Technical Advisory Group on Immunisation* (ATAGI)¹⁸, não recomenda a coadministração entre vacinas contra a COVID-19 e outras vacinas. Tendo como racional uma probabilidade de ocorrência de maior reatogenicidade de difícil etiologia ao ser administradas duas vacinas diferentes em simultâneo é recomendado um intervalo de, pelo menos 7 dias, entre as duas inoculações.
- **Canadá:** O *National Advisory Committee on Immunization* (NACI)¹⁹ não recomenda a administração simultânea das vacinas contra a COVID-19 com outras vacinas,

¹³ National Immunisation Schedule Evaluation Consortium (NISEC) data [unpublished], referenced in the JCVI Interim Statement regarding a potential COVID-19 Booster vaccine programme for winter 2021 to 2022 (30/06/2021). <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-advice-on-a-potential-coronavirus-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-statement-regarding-a-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022> (consultado a 13/10/2021)

¹⁴ <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-september-2021-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-statement-regarding-a-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022> (consultado a 13/10/2021)

¹⁵ Combining Influenza and COVID-19 vaccination (ComFluCOV) study [unpublished] - https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3931758

¹⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288855/fr/covid-19-et-grippe-la-has-precise-les-conditions-d-une-co-administration-des-vaccins (consultado a 13/10/2021)

¹⁷

<https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=686&area=influenza&menu=vuoto> (consultado a 13/10/2021)

¹⁸ COVID-19 vaccine – Clinical considerations | Australian Government Department of Health (consultado a 13/10/2021)

¹⁹ <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines.html#a7.7> (consultado a 13/10/2021)

recomendando-se um intervalo de, pelo menos, 14 dias entre a vacina contra a COVID-19 e outras vacinas. Esta precaução pretende diminuir a possível reatogenicidade.

- **Estados Unidos:** Os *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*²⁰ com base num parecer do *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, consideram que as vacinas contra a COVID-19 podem ser coadministradas, sem qualquer intervalo de tempo, com qualquer outra vacina, desde que a administração seja feita em diferentes membros ou com uma distância superior a 2,5 cm entre os locais da inoculação. Esta recomendação baseia-se em boas práticas de administração de vacinas em geral e em experiências anteriores com outras vacinas, reconhecendo a limitação de dados de imunogenicidade e segurança, que serão obtidos de estudos ainda em curso. O CDC salienta a possibilidade de maior reatogenicidade, pelo que esta coadministração deve ser apenas realizada após avaliação caso-a-caso e em especial em situações de esquemas vacinais em atraso ou risco de COVID-19.
- **Reino Unido:** O *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*²¹ emitiu parecer (atualizado a 14 de setembro 2021) no âmbito do aconselhamento à Autoridade de Saúde Britânica, no qual, com base no estudo ComFluCOV²², indica que a coadministração da vacina da gripe é possível, sendo bem tolerada e não compromete a resposta imunitária a qualquer uma das vacinas.

RECOMENDAÇÃO

Os dados de segurança e eficácia da coadministração de vacinas contra a COVID-19 de mRNA e vacinas contra a gripe inativadas são ainda muito limitados. Contudo, os dados disponíveis não parecem sugerir que exista um sinal de segurança ou uma perda de eficácia associada à coadministração destas vacinas.

Tendo em conta a exequibilidade da vacinação dos grupos prioritários, coincidentes, da Campanha de Vacinação contra a Gripe e a Campanha de Reforço Vacinal contra a COVID-19, em Portugal, a CTVC recomenda que:

1. A prioridade é garantir a vacinação atempada contra a COVID-19 e contra a gripe no período programado para cada uma destas vacinas, pelo que não deve ser atrasada a administração de qualquer uma destas vacinas com o único propósito de assegurar a sua coadministração;

²⁰ https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fcovid-19%2Finfo-by-product%2Fclinical-considerations.html#Coadministration (consultado a 13/10/2021)

²¹ <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-september-2021-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-statement-regarding-a-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022> (consultado a 13/10/2021)

²² Combining Influenza and COVID-19 vaccination (ComFluCOV) study [unpublished] - https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3931758

2. Sempre que esse for um fator de facilitação logístico-operacional, pode ser feita a vacinação concomitante de uma dose de vacina de mRNA contra a COVID-19 com uma vacina inativada contra a Gripe;
3. A administração destas vacinas, no mesmo dia, seja feita em locais anatómicos distintos;
4. Os utentes sejam alertados para as reações adversas e para a possibilidade de ocorrência de maior reatogenicidade em casos de coadministração;
5. Seja mantido o sistema de farmacovigilância para a deteção imediata de quaisquer sinais de segurança que possam motivar a revisão destas recomendações;
6. Seja considerada a realização de um estudo de imunogenicidade e segurança da coadministração destas vacinas.
7. Não se recomenda a coadministração da vacina contra COVID-19 com outras vacinas, sem prejuízo das exceções definidas nas Normas específicas das vacinas contra a COVID-19 da DGS.

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, 14 de outubro de 2021

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC): Ana Maria Correia, António Sarmiento, 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.

Foram auscultados os membros consultivos da CTVC: Ana Leça, Ema Paulino e José Gonçalo Marques.

O presente parecer teve a votação favorável de 11 membros e 1 voto contra.


Válder R. Fonseca
Coordenador da CTVC

