

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

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

Estratégia de Reforço Vacinal – Antecipação da segunda dose de reforço para a população com 80 ou mais anos e residentes em ERPI

*Homólogo.  
Deve ser publico  
do UO  
Site DGS  
11.05.2022  
Graça Freitas  
Diretora-Geral da Saúde*

**SUMÁRIO EXECUTIVO**

- Observa-se um aumento sustentado da incidência de casos de infeção por SARS-CoV-2 desde 25 de abril de 2022, tendo a média de casos diários subido de 8 176, em 25 de abril de 2022, para 14 267 em 9 de maio de 2022, ou seja, um aumento de 74% em apenas duas semanas;
- O Rt nacional neste período situou-se sustentadamente acima de 1, estando presentemente em torno de 1,1 ou superior (estimativa à data de 6 de maio de 2022);
- O aumento da incidência apresenta-se transversal a todas as idades, embora mais acentuado nos jovens entre 6 e 24 anos de idade. Nos idosos com mais de 80 anos a incidência também subiu, embora menos acentuadamente.
- É provável, contudo, que se o aumento da incidência persistir ao longo do tempo, se venha a observar um impacto também ao nível de hospitalizações e óbitos, contudo, não se observa até 9 de maio de 2022 impacto relevante traduzido por subida do número de hospitalizados ou de óbitos.
- Presentemente (9 de maio de 2022) há em Portugal 1 148 pessoas internadas em enfermaria COVID-19, das quais 70% tem 70 ou mais anos de idade (48% com 80 ou mais anos). O número de internados em UCI COVID-19 é 59, dos quais 44% tem 70 ou mais anos de idade (15% com 80 ou mais);
- O número médio de óbitos por COVID-19 em Portugal, à data de 9 de maio de 2022, era 20,3 óbitos por dia (média de 7 dias). Esta média oscilou entre 18 e 22 óbitos ao longo de todo o mês de abril e em maio de 2022, sendo que à data de 9 de maio ocorreram 27 óbitos. Durante abril de 2022, 3 em cada 4 óbitos (75%) foram pessoas com 80 ou mais anos de idade, um predomínio que aparenta manter-se em maio de 2022. O grupo de idade imediatamente a seguir entre os óbitos é o dos 70-79 anos, com 17% dos falecidos (13% em maio de 2022);
- A linhagem BA.2 apresenta uma tendência decrescente na sua frequência relativa e estima-se que represente 62,9% das amostras positivas ao dia 8 de

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

maio de 2022. A linhagem BA.5 tem apresentado uma frequência relativa crescente, tendo duplicado a sua frequência entre as semanas 15 (11-17 de abril) e 16 (18-24 de abril), de 4,0% para 9,0%, respetivamente. De acordo com os dados do INSA, estima-se que a linhagem BA.5 possa atingir uma frequência relativa de cerca de 80% ao dia 22 de maio de 2022<sup>1</sup>;

- A evidência sobre o impacto de uma 2ª dose de reforço na incidência e no número de óbitos da população com 80 ou mais anos de idade é ainda limitada, no entanto, os dados disponíveis de países onde um segundo reforço foi utilizado, sugerem que este segundo reforço pode reduzir o risco de doença grave e morte entre a população idosa, embora não se conheça qual a duração desse benefício. Os dados disponíveis sugerem que a proteção contra infeção por SARS-CoV-2 conferida pelo 2.º reforço pode ter duração limitada no tempo<sup>2,3</sup>;
- Os modelos matemáticos disponibilizados sugerem uma redução da mortalidade em populações mais vulneráveis e idosas com a administração de uma segunda dose de reforço durante a primavera/verão, em situações de elevada incidência ou aumento da incidência, como, se passou a verificar nos últimos dias em Portugal<sup>4</sup>;
- Não existem, à data, dados referentes ao benefício da vacinação com uma 3ª dose de reforço. Contudo, face ao espetável aumento da transmissão de vírus respiratórios no outono/inverno, antecipa-se a necessidade de garantir a proteção da população mais vulnerável através de nova dose de reforço no outono/inverno;
- A coadministração da vacina contra a gripe com um novo reforço da vacina contra a COVID-19 pode maximizar a proteção para estas duas infeções respiratórias no outono/inverno.

Assim, atendendo à evolução da situação epidemiológica e considerando uma estratégia de maximização da proteção das pessoas mais vulneráveis, com vista à diminuição das formas graves de COVID-19 e de óbitos, a CTVC recomenda que:

- **Seja disponibilizada antecipadamente uma segunda dose de reforço (4.ª dose) às pessoas com 80 ou mais anos de idade, incluindo os residentes em ERPI. Nestas instituições, numa perspetiva de exequibilidade, podem ser utilizadas estratégias de vacinação por varrimento de todos os residentes;**
- **Portugal deve manter-se preparado para o cenário muito provável da vacinação de reforço no outono/inverno 2022, quer para as populações**

- agora vacinadas (5.º dose), quer para grupos de risco adicionais (4.ª dose), de preferência em coadministração com a vacina contra a gripe;**
- **A administração de um segundo reforço deve ocorrer, pelo menos, 4 meses após a última dose de vacina administrada ou ocorrência de infeção por SARS-CoV-2;**
  - Os aspetos comunicacionais devem ser particularmente acutelados, de forma que não seja prejudicada a adesão à vacinação no período de maior risco antecipado, isto é, no próximo outono/inverno.

A CTVC considera que deve ser mantida a monitorização da situação epidemiológica, da evidência científica, bem como o acompanhamento dos desenvolvimentos regulamentares sobre vacinas variantes, de forma a serem atualizadas, sempre que se justifique, as recomendações de vacinação contra a COVID-19.

## ENQUADRAMENTO

A Campanha de Vacinação contra a COVID-19 em Portugal teve início a 27 de dezembro de 2020. Na primeira fase de vacinação, perante um cenário de escassez, definiram-se grupos prioritários para a vacinação com esquema vacinal primário contra a COVID-19, com a adoção de uma estratégia de proteção das populações mais vulneráveis ou em contexto de maior risco de infeção.

Posteriormente, com o aumento da evidência sobre a diminuição da efetividade das vacinas com o tempo após completar o esquema vacinal primário, no seguimento da atualização da Norma 002/2021 da DGS a 8 de outubro de 2021, iniciou-se a administração de doses de reforço à população com 65 ou mais anos de idade.

A 23 de dezembro de 2021 esta recomendação foi ajustada ao contexto epidemiológico caracterizado pela circulação da variante de preocupação (VOC) Ómicron, aos dados acumulados sobre as estratégias e segurança do reforço vacinal e ao conhecimento sobre o decaimento da proteção conferida pelas vacinas contra a COVID-19, passando a incluir toda a população adulta (18 ou mais anos de idade).

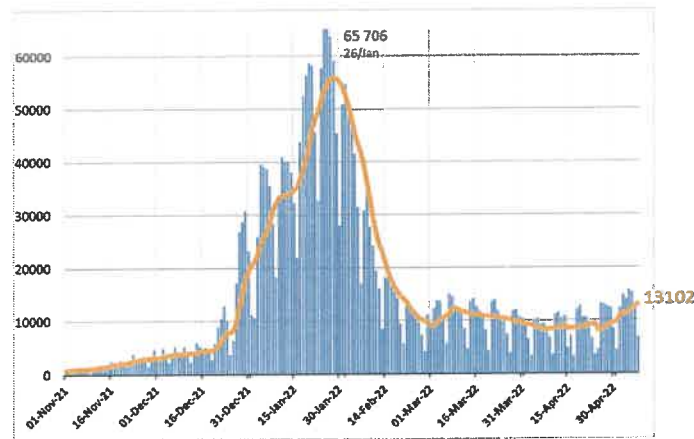
A 6 de abril de 2022, o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) elaboraram um *Joint Statement*<sup>3</sup> referente à vacinação com uma segunda dose reforço com vacinas de mRNA. Neste documento é referido que, apesar dos dados relativos à diminuição da proteção conferida pela vacinação com o primeiro reforço na população com 80 ou mais anos de idade serem, ainda, limitados, tratando-se de uma população particularmente frágil, tendo em conta a menor resposta à vacinação e o risco elevado de COVID-19 grave nesta população, poderá ser administrada uma segunda dose de reforço. O documento acrescentou ainda que esta decisão deve ter em consideração o contexto epidemiológico local e o intervalo desde a terceira dose, para o qual existem dados de segurança e eficácia. Em concreto, estima-se que o benefício da vacinação é potenciado se a vacinação ocorrer antes ou no início de um aumento da incidência da infeção.

Neste enquadramento, a 28 de abril de 2022, os modelos matemáticos disponibilizados no Relatório do ECDC<sup>4</sup> sugerem uma redução da mortalidade por COVID-19 em populações mais vulneráveis e idosas com a administração de um segundo reforço de vacina antecipado, isto é, durante a primavera/verão, especialmente nos países que apresentem elevada incidência.

## SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

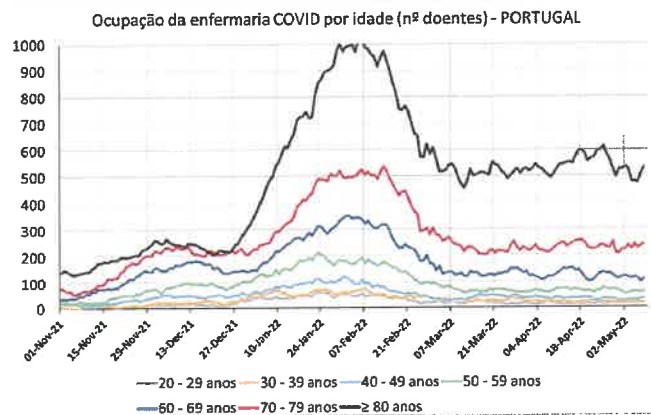
- Em 8 de maio de 2022, observava-se em Portugal uma incidência média diária de 13102 casos (9761 há uma semana), sendo a incidência cumulativa a 14 dias de 1547

casos por 100 000 habitantes (1286 há uma semana), indicando uma intensidade muito elevada da circulação do vírus SARS-CoV-2, com tendência crescente da curva epidémica (Fig. 1).

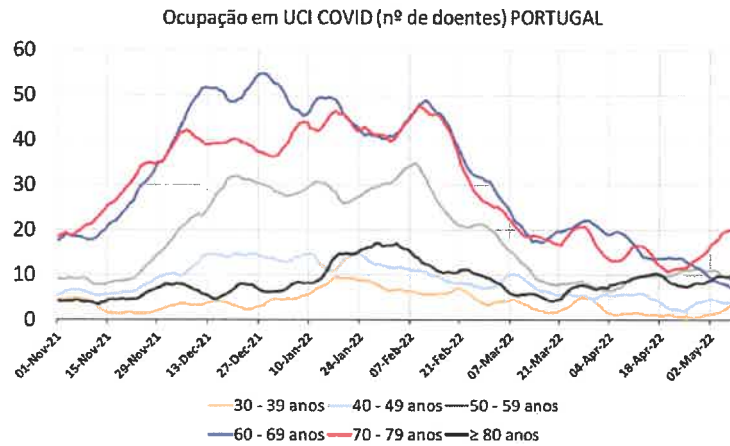


**Figura 1.** Número de novos casos por dia em Portugal (barras azuis) e média móvel de 7 dias (linha laranja), em Portugal, de 01/11/2021 a 08/05/2022. Fonte: BI SINAVE, DGS.

- O Rt nacional neste período situou-se sustentadamente acima de 1, estando presentemente em torno de 1,1 ou superior (estimativa à data de 6 de maio de 2022);
- Presentemente (9 de maio de 2022) há em Portugal 1148 pessoas internadas em enfermaria COVID-19, das quais 70% tem 70 ou mais anos de idade (48% com 80 ou mais anos). O número de internados em UCI COVID-19 é 59, dos quais 44% tem 70 ou mais anos de idade (15% com 80 ou mais), (Fig. 2 e 3);



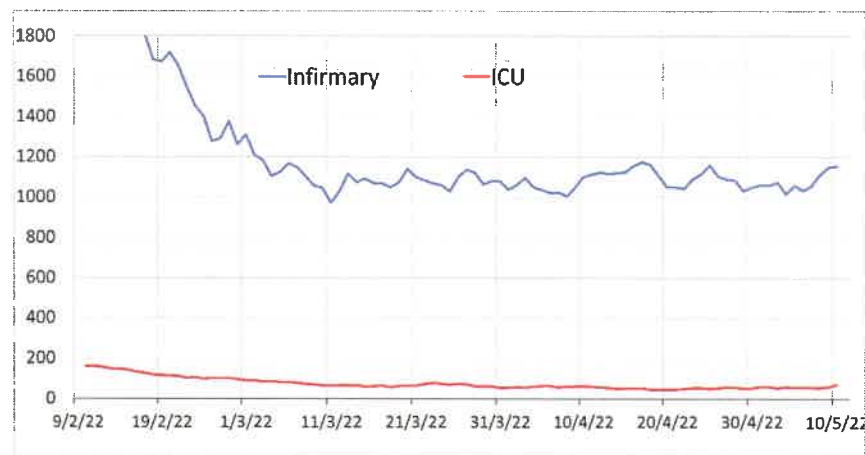
**Figura 2.** Evolução diária de doentes COVID-19 internados em enfermarias nos hospitais, por grupos etários, em Portugal, entre 01/11/2021 e 08/05/2022. Fonte: Hospitais.



**Figura 3.** Evolução diária de doentes COVID-19 internados em Unidades de Cuidados Intensivos nos hospitais, por grupos etários, no Continente, entre 01/11/2021 e 08/05/2022.

Fonte: Hospitais.

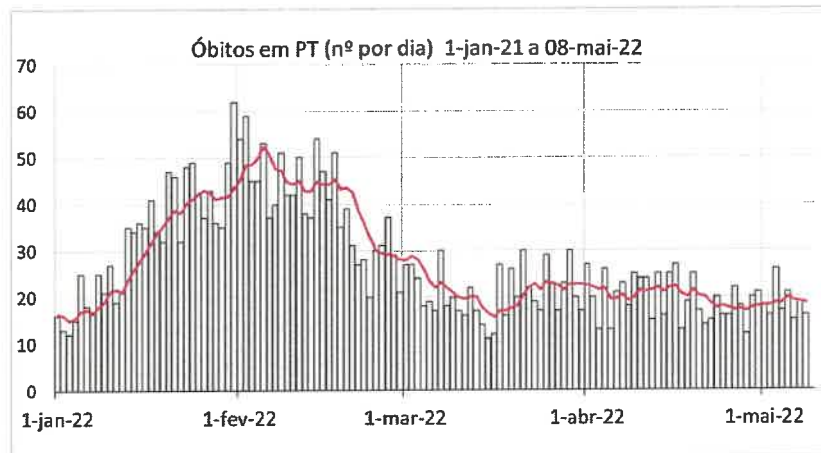
- A ocupação da enfermaria COVID-19 manteve-se relativamente estável ao longo dos meses de março e abril de 2022, variando dentro do intervalo de 971 a 1210 camas ocupadas (média: 1085). A partir de 6 de maio (1032 camas) (Fig. 4).
- No que respeita à ocupação em UCI por doentes com COVID-19, observou-se um acentuado decréscimo ao longo da primeira metade de março de 2022, passando-se de 90 camas para 60 camas ocupadas em apenas duas semanas, ao que se seguiu um período sem tendência sustentada, com uma ocupação média de 57 camas (min-max: 45-79). A partir de 8 de maio (54 camas), a ocupação em UCI iniciou uma tendência crescente (Fig. 4).



**Figura 4.** Número de camas ocupadas em enfermaria COVID e em UCI, entre 16 de fevereiro e 10 de maio de 2022.

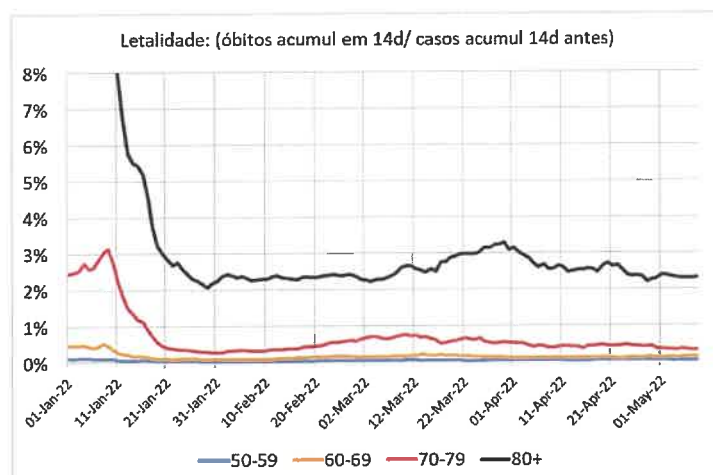
No que respeita aos óbitos por COVID-19, observou-se um pronunciado decréscimo entre meados de fevereiro e meados de março de 2022, tendo a média diária

passado de 50 para 16 óbitos. Ao longo de abril e até 8 de maio de 2022, não se observou uma tendência nítida nos óbitos, registando-se à data de 8 de maio uma média de 19 óbitos diários (Fig. 5).



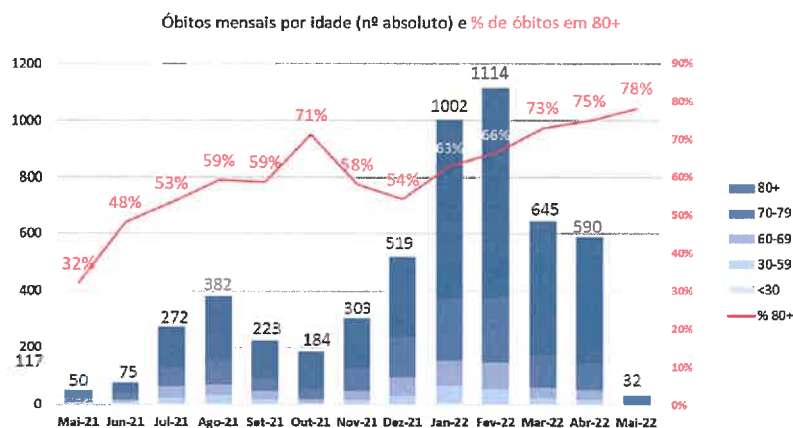
**Figura 5.** Evolução do número de óbitos por COVID de 01/01/2022 a 08/05/2022. As barras representam o número diário e a linha vermelha é a média móvel de 7 dias. Fonte: DGS/SICO.

- A letalidade, nomeadamente na população com mais de 80 anos de idade, desceu para níveis relativamente baixos ao longo de janeiro de 2022 e, a 18 de abril, não apresenta evidência de agravamento (Fig. 6). As outras idades onde em geral ocorrem óbitos (50 ou mais anos de idade) também não apresentam agravamento. A manutenção de um número relativamente estável de óbitos entre meio de março e 8 de maio de 2022, pode, portanto, ser atribuída à combinação de uma incidência relativamente estável com uma letalidade também estável ao longo desse período, nomeadamente nos mais idosos.



**Figura 6.** Evolução da letalidade por grupos de idade desde 01/01/2022. A letalidade foi calculada dividindo a soma dos óbitos em 14 dias pela soma dos casos ocorridos 14 dias antes. O pronunciado decréscimo da letalidade em janeiro associa-se provavelmente à substituição da variante Delta pela Ómicron. Fonte: DGS/SICO

- Nos últimos meses, do total de óbitos ocorridos, mais de 70% foram na população com 80 ou mais anos de idade, tendo esta percentagem atingido cerca de 78% no mês de maio de 2022 (Fig. 7). A percentagem dos óbitos que ocorrem em indivíduos com mais de 80 anos era 63% em janeiro e tem subido continuamente ao longo de todo o ano de 2022 (Fig. 7). Com o aumento sustentado da incidência antecipa-se que se verifique aumento do número total de óbitos.

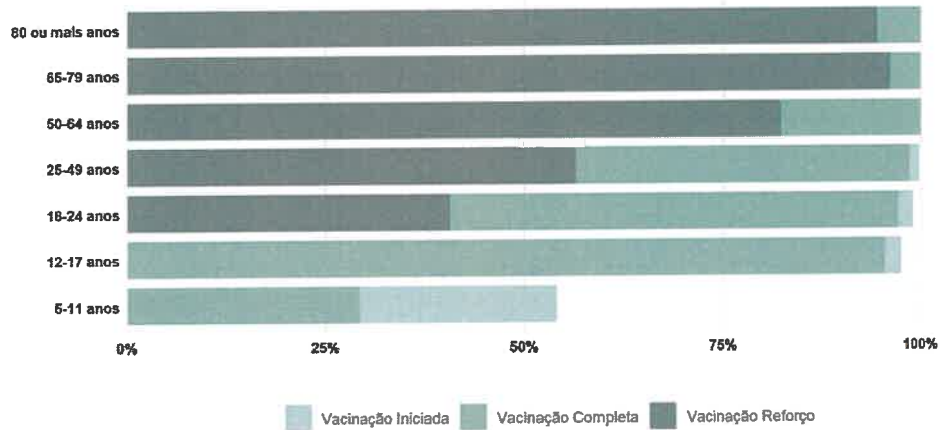


**Figura 7.** Evolução do número de óbitos mensal por idade (nº absoluto) e % de óbitos com 80 ou mais anos de idade de maio de 2021 a 2 de maio de 2022, por grupos de idade.

Fonte: DGS/SICO

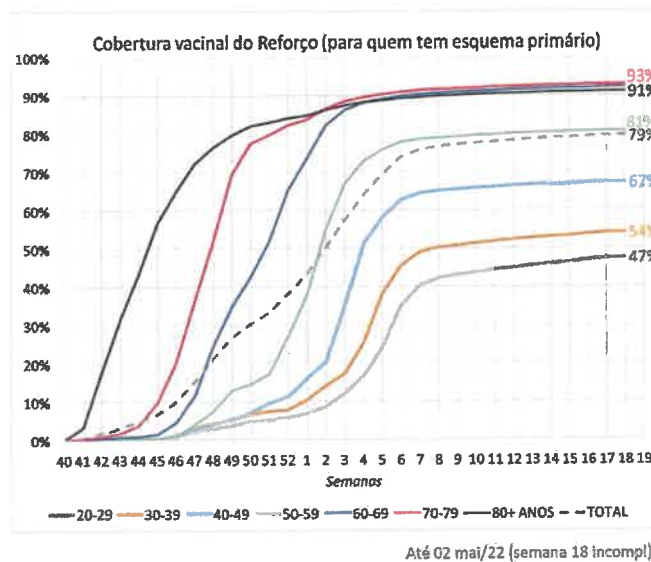
## Cobertura Vacinal

- À data de 09.05.2022, a cobertura vacinal da população residente em Portugal é cerca de 92% para o esquema vacinal primário e de 62% para a vacinação de reforço (primeiro reforço). No que respeita ao esquema primário, o grupo etário com menor cobertura vacinal é o dos 5 aos 11 anos (36% com esquema completo), tendo todas as outras idades uma cobertura o esquema completo entre 96 e 100%. No que respeita ao reforço vacinal (3ª dose para a maioria das pessoas), foi efetuado por apenas 62% do total de residentes em Portugal. Contudo, quando se tem em consideração apenas a população elegível para reforço (18 ou mais anos de idade), a cobertura vacinal é de 79%. Os grupos de idade com maior cobertura do reforço são os maiores de 60 anos (91 a 92%) e os que têm menor cobertura são as idades inferiores a 50 anos (20-29: 47%; 30-39: 54%; 40-49: 67%; 50-59: 81%).
- As atuais coberturas vacinais foram atingidas antes do fim de fevereiro de 2022, tendo depois a adesão ao reforço vacinal estagnado num patamar com os valores acima referidos (Fig. 8 e 9).<sup>5</sup>



Últimos dados: 2022-05-09  
Fonte: VACINAS

**Figura 8.** Cobertura vacinal da população residente em Portugal. Dados de 09/05/2022. Fonte: VACINAS/Autoria: DGS.<sup>5</sup>



Fonte: VACINAS/DGS  
Processamento: Ciências, UL

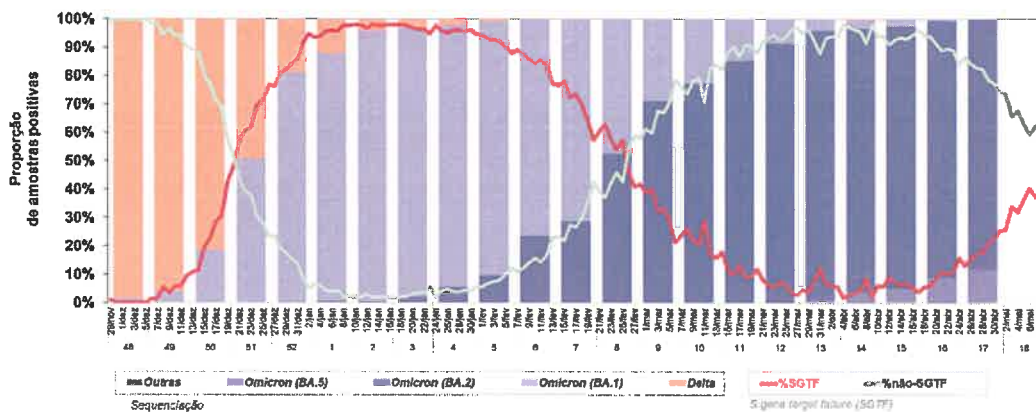
Até 02 mai/22 (semana 18 incompl)

**Figura 9.** Evolução da cobertura vacinal com reforço da população residente em Portugal ao longo das semanas de 2021 e 2022. Dados de 02/05/2022.04. Fonte: VACINAS/DGS.

## Variantes em Circulação e Escape Vacinal

- O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) estimou que, até ao dia 8 de maio de 2022, a linhagem BA.2, atualmente em circulação, apresentará uma tendência decrescente na sua frequência relativa, estimando-se cerca de 62,9% das amostras positivas ao dia 8 de maio de 2022 (Fig. 10).<sup>1</sup>
- Foi detetada em Portugal a nova linhagem BA.5 da variante Ómicron, caracterizada pela presença das mutações L452R e F486V na proteína *Spike* (ambas afetam locais

- da proteína *Spike* que interagem com as células humanas, mediando a ligação do vírus e/ou o seu escape ao sistema imunitário).
- Em Portugal, a linhagem BA.5 tem apresentado uma frequência relativa crescente, tendo duplicado a sua frequência de 4,0% na semana de 11-17 de abril para 9,0% na semana 18-24 de abril. Projeta-se que esta linhagem venha a atingir a frequência relativa de cerca de 80% ao dia de 22 de maio de 2022, com uma tendência de crescimento em cerca de 13% por dia. A nova linhagem BA.4, ainda não foi detetada em Portugal e na última semana não foram identificados casos da linhagem BA.3.
  - Em Portugal, foi detetado um reduzido número de vírus recombinantes em casos esporádicos nas amostragens aleatórias semanais. Entre estes, destacam-se casos associados aos recombinantes com as designações internacionais “XM”, “XN”, “XE” e “XH”. O recombinante XM é caracterizado por um perfil genético híbrido em que a primeira metade do genoma é BA.1 e a segunda é BA.2, tendo sido sobretudo detetado na Alemanha e Países Baixos. O recombinante XN, encontrado sobretudo no Reino Unido, é também caracterizado pela mistura BA.1 / BA.2, mas apenas uma pequena parte inicial do genoma é BA.1. Não existe evidência de que apresentem diferenças funcionais (ex. diferenças de transmissibilidade ou de evasão do sistema imunitária) em relação às linhagens parentais BA.1 e BA.2.

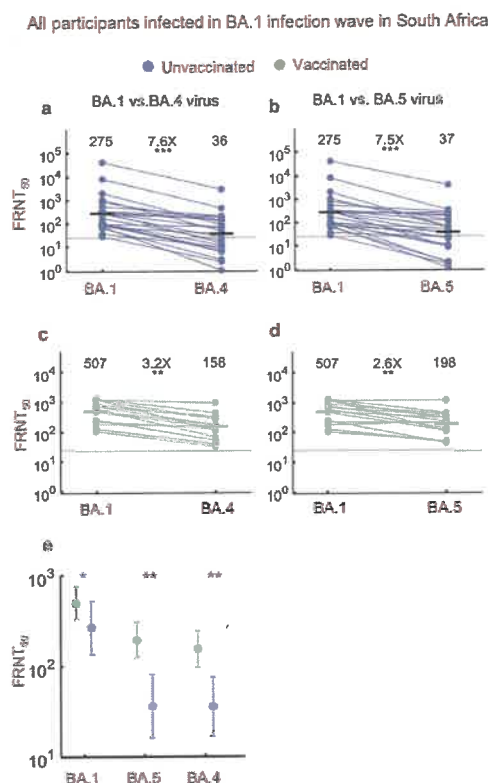


**Figura 10.** Evolução da proporção diária de amostras positivas com e sem “falha” do gene S (SGTF – S gene target failure) acompanhada da frequência relativa semanal das variantes/linhagens em circulação obtida através de amostragens nacionais aleatórias por sequenciação, desde a semana 48 de 2021 (data de colheita).

Fonte: INSA, I.P.<sup>1</sup>

- De acordo com a evidência mais recente, as reinfeções com BA.2 em infetados por BA.1 parecem ser raras.<sup>6-9</sup>
- Um estudo de coorte retrospectiva, realizado no Qatar, mostrou que a infeção com a uma das linhagens Ómicron induz uma forte proteção, mas não completa, contra a outra linhagem Ómicron, durante algumas semanas após a infeção inicial.<sup>6</sup>
- Outro estudo permitiu avaliar a capacidade neutralizante dos anticorpos adquiridos por infeção e vacinação, contra as linhagens BA.1 e BA.2 mostrando que apesar de ser observada uma média do título de anticorpos neutralizantes inferior para a BA.2 comparativamente com a BA.1, foi observado um título de anticorpos elevado contra a linhagem BA.2 em indivíduos previamente vacinados e infetados por BA.1. O

- reforço vacinal mostrou ser eficiente na indução de títulos de anticorpos neutralizantes para as linhagens BA.1 e BA.2.<sup>9</sup>
- Ainda existe pouca evidência acerca da eventual capacidade da linhagem BA.5 para evadir a resposta imunitária. Contudo, um estudo recente realizado em África do Sul<sup>10</sup>, que teve como objetivo o estudo do escape imunológico das linhagens BA.4 e BA.5, utilizando soros de indivíduos não vacinados com infeção por Ómicron (BA.1) e vacinados com infeção por BA.1, demonstrou uma redução da capacidade neutralizante dos anticorpos contra a BA.4 e BA.5 comparativamente com a BA.1, com maior expressão nos indivíduos não vacinados (Fig. 11). A capacidade neutralizante dos anticorpos após infeção por BA.1 em indivíduos não vacinados é muito reduzida, no entanto, no grupo dos vacinados foi observado um aumento de 5x da capacidade neutralizante para as linhagens BA.4 e BA.5. O escape imunológico das linhagens BA.4 e BA.5 é superior ao observado para a linhagem BA.2, potenciando a possibilidade de uma nova onda de infeções associadas às linhagens BA.4/BA.5.



**Figura 11.** Capacidade neutralizante dos anticorpos após infeção por BA.1 contra BA.4 (a) ou BA.5 (b), em indivíduos vacinados e em indivíduos não vacinados.<sup>10</sup>

## VACINAS COVID-19

### Avaliação Regulamentar

- À data, a EMA não recebeu nenhuma submissão para a avaliação de uma segunda dose de reforço;

- Segundo comunicado de imprensa da EMA, a 17 de março 2022 (EMA)<sup>b</sup>:
  - Será necessário recolher mais evidência, para que seja possível ter uma visão clara sobre qual o benefício da administração de um segundo reforço com as vacinas atuais, e qual o momento para esta administração;
  - A avaliação e possível aprovação de uma vacina variante não está prevista antes de julho de 2022.
- Nos Estados Unidos da América, no dia 29 de março de 2022, a *Food and Drug Administration* (FDA), autorizou a segunda dose de reforço nas vacinas contra a COVID-19 Comirnaty e Spikevax para pessoas com 50 ou mais anos de idade e para certos grupos de indivíduos imunocomprometidos<sup>c</sup>;

A 6 de abril de 2022, o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) elaboraram um *Joint Statement*<sup>3</sup> relativo à vacinação com uma segunda dose reforço com vacinas de mRNA. Deste documento, importa destacar as seguintes ideias-chave:

- A vacinação de pessoas com imunossupressão grave com a quarta dose de uma vacina de mRNA deve fazer parte das campanhas de vacinação em curso. Contudo, não existe evidência da imunogenicidade, segurança e efetividade da vacinação com mais doses adicionais nesta população;
- A informação disponível sobre o potencial impacto de uma segunda dose de reforço diz respeito a estudos realizados em Israel, indicando que a vacinação com uma quarta dose pode restabelecer os valores de proteção imunitária para níveis idênticos aos existentes após uma terceira dose, mantendo os padrões de segurança;
- Não existem dados que permitam prever a duração da imunidade conferida pela segunda dose de reforço, no entanto, existe evidência que sugere que a proteção contra a variante Ómicron apresenta uma diminuição semelhante à observada com a terceira dose;
- Os dados de segurança e eficácia com a segunda dose de reforço são relativos a um intervalo de, pelo menos, 4 meses;
- Não existem dados relativos à vacinação com uma segunda dose de reforço de mRNA em pessoas com esquema vacinal primário com vacinas de outras plataformas;
- Os dados relativos à diminuição da proteção conferida pela vacinação de reforço na população com 80 ou mais anos de idade são ainda limitados, contudo, tratando-se de uma população particularmente frágil, tendo em conta a menor resposta vacinal e risco elevado para COVID-19 grave nesta população, pode ser considerada a vacinação com uma segunda dose de reforço, tendo em conta a situação epidemiológica local;
- Para as pessoas entre os 60 e os 80 anos de idade, não existe evidência clara sobre uma diminuição da proteção contra a COVID-19 grave. Por conseguinte, não há

<sup>b</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/events/ema-regular-press-briefing-covid-19-16>

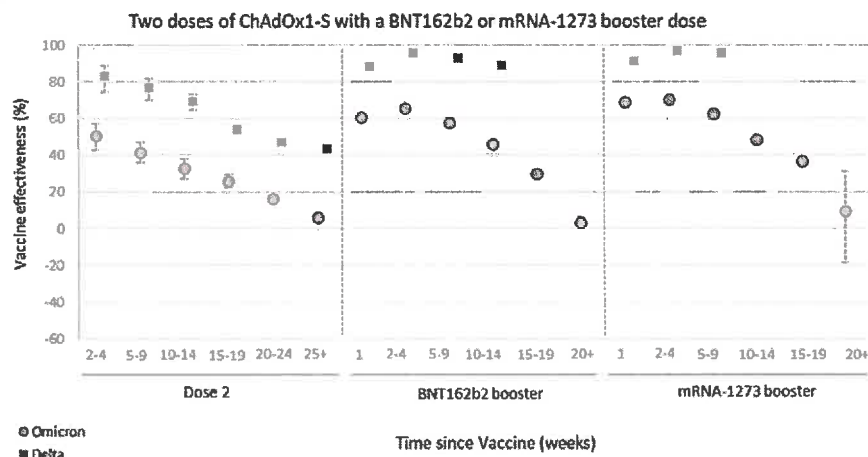
<sup>c</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>

indicação de uma necessidade iminente de uma segunda dose de reforço nesta esta população. Contudo, é necessária uma monitorização atenta do contexto epidemiológico e da efetividade vacinal nesta população, principalmente em grupos populacionais identificados como estando em risco para hospitalização e morte por COVID-19;

- Para pessoas imunocompetentes com idade inferior a 60 anos, a vacinação com uma segunda dose de reforço não é suportada pelos dados existentes, dada a elevada proteção do esquema vacinal atualmente recomendado contra doença grave ou morte;
- Caso estejam disponíveis, as vacinas adaptadas podem ser mais eficazes contra as variantes em circulação;
- Apesar da sazonalidade do SARS-CoV-2 ainda não ter sido estabelecida, sabe-se que, de um modo geral, os vírus tendem a aumentar a circulação nos meses mais frios, pelo que as campanhas de revacinação devem garantir a maior proteção nesta época;
- Estima-se que o benefício da vacinação é potenciado se a vacinação ocorrer antes ou no início de um aumento da incidência da infeção.

### Duração e Eficácia/Efetividade do Primeiro Reforço

- Alguns estudos têm demonstrado uma diminuição da efetividade da vacina contra infeção ao longo do tempo (Figura 12). Contudo, o *waning immunity* após a vacinação de reforço aparenta ser inferior (em magnitude), quando comparado com o *waning immunity* após o esquema vacinal primário, para a variante Ómicron<sup>11-13</sup>;
- Existe decaimento da proteção imunitária conferida pela dose de reforço contra infeção sintomática para valores entre os 20-30% após 5-6 meses da administração da dose de reforço, de acordo com os dados publicados pelo *UK Health Security Agency*<sup>11-13</sup>;
- Deve salientar-se que as vacinas existentes têm uma efetividade baixa para infeção e infeção sintomática.<sup>13</sup> A administração de uma dose de reforço permite atingir uma EV moderada contra infeção sintomática, mas esta efetividade tende rapidamente para zero em poucas semanas.<sup>13</sup> Deste modo, ao contrário da alta EV contra infeção que se observava para VOC anteriores (especialmente Alpha), não parece que as vacinas atualmente em uso, mesmo após reforços, permitam um impacto significativo na infeção e transmissão. Contudo, a vacinação continua a ter uma alta EV na proteção contra doença grave e morte.<sup>13</sup>



**Figura 12.** EV vacinal contra infeção após esquema primário e 1ª dose de reforço com vacina de mRNA.<sup>13</sup>

- Existe também um decaimento, embora menor, da proteção imunitária conferida pela (primeira) dose de reforço contra hospitalizações e morte (na ordem dos 10% de redução da efetividade após mais de 100 dias desde a administração da dose de reforço, de acordo com os dados publicados pelo *UK Health Security Agency*.<sup>13</sup>
- Para a população em geral (imunocompetente), a vacinação com uma dose de reforço, continua a apresentar elevados níveis de efetividade contra *outcomes* de gravidade. Segundo dados do UK de 28 de abril<sup>13</sup>, a EV contra óbito, estimada para a população com 50 ou mais anos de idade, é de 87,6% cerca de 10 semanas após a vacinação com 3ª dose (Fig. 13). Estes dados vão ao encontro dos dados apresentados à CTVC, sob confidencialidade, pelo INSA, I.P.

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

**Figura 13.** EV vacinal contra morte após esquema primário e 1ª dose de reforço com vacina de mRNA.<sup>13</sup>

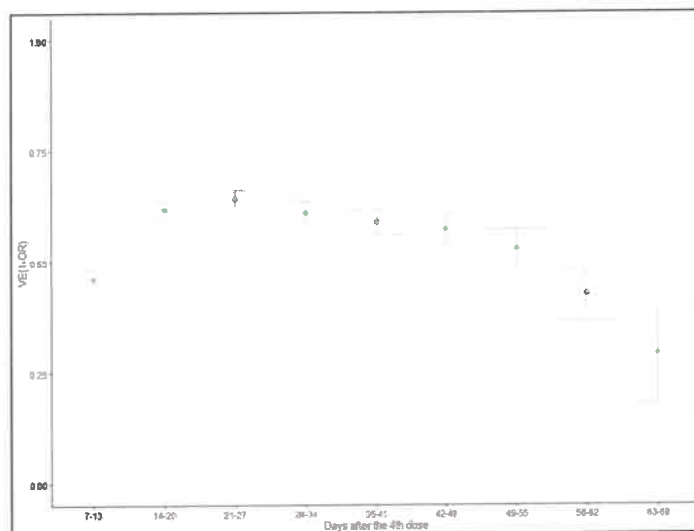
### Duração e Eficácia/Efetividade do Segundo Reforço

- Os dados publicados relativos à administração de uma segunda dose de reforço (4 meses após a primeira dose de reforço) em Israel, sugerem que a administração de um reforço seguido de um reforço é eficaz na prevenção da infeção por SARS-CoV-2 e da doença grave.<sup>14,15</sup> No entanto, os dados sobre a duração da imunidade conseguida são ainda limitados sendo necessários estudos adicionais para avaliar estes aspetos.<sup>16</sup>
- Os estudos publicados sobre a utilização da segunda dose de reforço são, ainda, muito reduzidos e referentes apenas a Israel e Canadá, limitando a geração de

evidência sobre o benefício de uma segunda dose de reforço relativamente ao esquema vacinal com três doses<sup>2,14,16-18</sup>

- Um estudo com recurso à recolha de dados de mundo-real através de registos médicos eletrónicos de Israel<sup>14</sup>, envolveu a análise de 1 138 681 1 252 331 pessoas com 60 ou mais anos de idade, elegíveis para a vacinação com uma segunda dose de reforço durante o período em que a VOC Ómicron era já dominante. Os resultados referem que, quatro semanas após a vacinação, indivíduos vacinados com a 2ª dose de reforço (total de quatro doses) apresentavam 2x (95% IC: 1,9-2,1) menos taxas de infeção confirmada e 3,5x (95% IC: 1,7-3,3) incidência de doença grave, comparativamente com indivíduos com apenas uma dose de reforço (total de três doses) há mais de quatro meses. No entanto, é de realçar que a variação do risco se refere a eventos de base, por si só, são muito raros. A proteção máxima para infeção referente ao segundo reforço aconteceu na quarta semana após administração, sendo possível observar uma redução nas semanas seguintes. Relativamente à proteção contra infeção grave, não se observou diminuição até à sexta semana, embora o estudo não tenha informação sobre a manutenção da proteção após essa data.
- Um estudo retrospectivo caso-controlo teste-negativo em Israel<sup>2</sup> em indivíduos com 60 ou mais anos de idade, envolveu a utilização de dados de 97 499 indivíduos elegíveis para uma 4ª dose e que tinham feito, pelo menos, um teste PCR no período em estudo. Destes, 27 876 receberam a 4ª dose e 69 623 apenas 3 doses. A EV (comparativamente a indivíduos com 3 doses) contra infeção variou ao longo do tempo, atingindo o máximo de 64% na semana 3 após administração da 4ª dose e diminuindo até 29,2% no final da 10ª semana. A EV relativa contra doença grave manteve-se constante ao longo das 9 semanas de seguimento, rondando os 73%. No entanto, também neste estudo é de realçar que a incidência de infeção grave foi rara, inferior a 1% em ambos os grupos, o que relativiza de certa forma as diferenças de magnitude de proteção observadas.
- Outro estudo retrospectivo que utiliza dados de mundo real de registos de saúde de Israel<sup>16</sup>, envolveu a análise de 563 465 indivíduos, tendo 328 597 destes recebido a 2ª dose de reforço nos 40 dias de estudo analisados. Os resultados mostram uma redução do risco de mortalidade em indivíduos vacinados com uma 2ª dose de reforço (RR=0,22; 95% IC: 0,17-0,28). Embora a comparação das taxas de mortalidade em ambos os grupos possam chegar a 78% de redução, é de realçar que as percentagens de letalidade por grupo são extremamente reduzidas, limitando a magnitude destas comparações. Como exemplo, para indivíduos entre 60-69 houve 0,0045% de mortes no grupo do 2º reforço (5 em 111 776) comparativamente com 0,026% (32 em 123 786) no grupo com 1 dose de reforço. Na faixa etária de 70-79, as percentagens foram de 0,016% vs. 0,068%, e na faixa dos 80-100, foram de 0,079% vs. 0,41%.  
O período temporal em que este estudo foi realizado coincide com a circulação dominante da variante Ómicron, e com a quase ausência de restrições sociais.

- Mais recentemente, foi realizado outro estudo em Israel<sup>17</sup>, com recurso a informação de 182 122 indivíduos (emparelhados) com 60 ou mais anos de idade, comparou a efetividade vacinal da 4ª dose de vacina contra a COVID-19, com a 3ª dose administrada há, pelo menos, 4 meses, nesta população. Os resultados deste estudo estimam uma EV relativa, para os dias 7 a 30 e 14 a 30, da 4ª dose contra infeção SARS-CoV-2 confirmada por PCR de 45%-52% (95% IC: 44 a 47% e 49 a 54%, respetivamente), doença sintomática de 55%-61% (95% IC: 53 a 58% e 58 a 64%, respetivamente), hospitalização de 68%-72% (95% IC: 59 a 74% e 63 a 79%, respetivamente), doença grave de 62%-64% (95% IC: 50 a 74% e 48 a 77%, respetivamente), e morte por COVID-19 de 74%-76% (95% IC: 50 a 90% e 48 a 91%, respetivamente). Tal como noutros estudos, é de realçar a muito baixa incidência de doença grave e mortalidade em qualquer um dos grupos avaliados.
- Um estudo recentemente realizado no Canadá<sup>18</sup> em residentes de ERPI com 60 ou mais anos de idade, estimou a efetividade relativa (de 4ª dose vs. 3ª dose) com vacinas de mRNA, em que 97% recebeu Spikevax® como 4ª dose. O estudo incluiu 9 957 casos de Ómicron e 46 849 controlos teste-negativo. A EV absoluta é de 82% (95%CI 75-88%), medida mais de 84 dias após a terceira dose, e de 92% (95%CI 87-95%) 7 dias após a quarta dose. A efetividade relativa da 4ª dose 7 ou mais dias após a administração vs 3ª dose administrada há 84 ou mais dias foi de 40% (95% IC: 34 a 45%) contra infeção, de 63% (95% IC: 51-71%) contra infeção sintomática e 54% (95% IC: 31-70%) contra doença grave. Os resultados deste estudo sugerem um aumento da proteção com a 4ª dose da vacina contra infeção, infeção sintomática e doença grave, em residentes em ERPI com 60 ou mais anos de idade, num período em que a VOC Ómicron é dominante.
- A evidência disponível sugere que o fenómeno de decaimento da proteção imunitária também se verifica para a segunda dose de reforço, podendo ocorrer mais precocemente do que o verificado para a primeira dose de reforço (com valores de cerca de 25% de VE após 60 dias da administração do segundo reforço).<sup>2</sup>



**Figura 14.** Eficácia ajustada da quarta dose contra infeção por SARS-CoV-2 em relativamente a três doses.<sup>2</sup>

### Dados de Segurança

- Os dados sobre a segurança da vacinação com segunda dose de reforço são ainda muito limitados face ao reduzido número de pessoas vacinadas até à data. No entanto, na vacinação ocorrida em diversos países até ao momento, incluindo nos estudos realizados em Israel (supramencionados), não foi identificado um perfil de segurança distinto do conhecido para a primeira dose de reforço, nem foram conhecidos sinais de segurança.<sup>3</sup>

### RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Segundo do Relatório do ECDC de 28 de abril<sup>4</sup>, nove Estados Membros da União Europeia iniciaram a vacinação com uma segunda dose de reforço em determinadas populações vulneráveis, tais como pessoas idosas e residentes de ERPI, considerando diferentes idades e intervalos de tempo desde a última dose:

- Alemanha – 70 ou mais anos de idade, residentes de ERPI e pessoas com risco de doença grave institucionalizadas, pelo menos, 3 meses após a última dose; e 6 meses para profissionais;
- Chipre – 70 ou mais anos de idade, residentes e profissionais de ERPI, profissionais de saúde, pelo menos, 5 meses após a última dose;
- Finlândia – 80 ou mais anos de idade e residentes de ERPI, pelo menos, 3 meses após a última dose;
- França – 80 ou mais anos de idade e 65 ou mais anos com patologias de risco e que queiram receber a 2ª dose de reforço, pelo menos, 6 meses após a última dose;
- Grécia – 60 ou mais anos de idade (com início nos 80 ou mais anos de idade), pelo menos, 4 meses após a última dose;

- Hungria – população idosa e pessoas com patologias crónicas, ou outras pessoas que solicitem, pelo menos, 4 meses após a última dose;
- Irlanda – 65 ou mais anos de idade, pelo menos, 4 meses após a última dose;
- Países Baixos – 60 ou mais anos de idade, residentes em ERPI e pessoas com *Síndrome de Down*, pelo menos, 3 meses após a última dose;
- Suécia – 65 ou mais anos de idade, residentes em ERPI, pessoas institucionalizadas, pessoas com 18 ou mais anos e Síndrome de Down, pelo menos, 4 meses após a última dose.

## HESITAÇÃO À VACINAÇÃO

A hesitação à vacinação tem sido uma preocupação crescente em diversos países, sendo mais evidente quando se trata da vacinação com uma dose de reforço.<sup>3</sup>

A estagnação da adesão à vacinação de reforço é transversal aos vários países da Europa. Tal como anteriormente mencionado, em Portugal, a cobertura vacinal com uma dose de reforço é superior na população mais idosa e inferior nas idades mais jovens:

- Os grupos de idade com maior cobertura do reforço são os maiores de 60 anos: 91-92%;
- Os grupos de idade que têm menor cobertura são as idades inferiores a 50 anos: 20-29: 47%; 30-39: 54%; 40-49: 67%; 50-59: 81%.

Importa destacar que as atuais coberturas vacinais foram atingidas antes do fim de fevereiro de 2022, tendo a adesão ao reforço vacinal estagnado num patamar com os valores acima referidos.

O sucesso de uma campanha de vacinação está diretamente relacionado com a adesão da população. Existem diversos fatores que podem estar na origem de uma maior hesitação vacinal, principalmente na população mais jovem e saudável, tal como a perceção de um menor risco da doença, a incerteza do benefício de uma dose de reforço e a possibilidade do surgimento de novas vacinas adaptadas.<sup>4,19</sup> É crucial associar a vacinação de reforço a um momento de maior benefício da vacinação, antecipando a estratégia de vacinação do próximo outono/inverno, com o objetivo de evitar o aumento da hesitação vacinal.<sup>13</sup>

O alívio das medidas de saúde pública e a perceção social de que a pandemia poderá estar “a terminar” podem contribuir para a hesitação à vacinação.<sup>13</sup> Neste sentido, do ponto de vista comunicacional, será importante enquadrar a recomendação da vacinação com uma 2ª dose de reforço à população com 80 ou mais anos de idade e residentes em ERPI, tendo em conta o contexto pandémico atual, incluindo a necessidade de se manter a preparação para uma eventual nova dose de reforço no próximo outono/inverno.

## CONCLUSÕES

- Existe evidência para o **decaimento significativo da proteção contra infeção por SARS-CoV-2 conferida pelo primeiro reforço** das vacinas de mRNA;
- O **decaimento da proteção contra hospitalização e morte por COVID-19 conferido pelo primeiro reforço** das vacinas de mRNA **pode ocorrer, embora com uma magnitude menor** face ao verificado para a infeção por SARS-CoV-2, especialmente em pessoas mais idosas;
- A evidência sobre o impacto de uma segunda dose de reforço na incidência e no número de óbitos da população com 80 ou mais anos de idade é ainda limitada, no entanto, os **dados disponíveis sugerem que uma segunda dose de reforço, administrada pelo menos 4 meses após a primeira dose de reforço, pode reduzir o risco de doença grave e morte entre a população idosa**, especialmente em **situações de maior incidência de infeção por SARS-CoV-2**;
- Em Portugal, observa-se um **aumento sustentado da incidência de casos de infeção por SARS-CoV-2** desde 25 de abril de 2022, com o  $R_t$  nacional, neste período, a situar-se sustentadamente acima de 1;
- A **linhagem BA.5 da variante Ómicron tem apresentado uma frequência relativa crescente em Portugal, para a qual dados preliminares *in vitro* sugerem a ocorrência de escape imunológico**, quer para a proteção conferida por infeção prévia, quer para a proteção conferida pela vacinação;
- É muito provável que **se o aumento da incidência persistir ao longo do tempo, se venha a observar um impacto também ao nível de hospitalizações e óbitos por COVID-19**;
- Nos últimos dias verificou-se uma tendência crescente da ocupação dos hospitais e das UCI;
- Embora não se conheça qual a duração da proteção conferida pela segunda dose de reforço, os dados preliminares sugerem que a prevenção da infeção por SARS-CoV-2 é muito limitada no tempo, **suportando uma estratégia de vacinação de proteção dos mais vulneráveis, com vista à redução da doença grave, hospitalização e morte**;
- Nos últimos meses, do **total de óbitos ocorridos, mais de 70% foram na população com 80 ou mais anos de idade**, tendo esta percentagem atingido cerca de 78% no mês de maio de 2022;
- É possível antecipar a necessidade de administrar uma nova dose de reforço de vacinas contra a COVID-19 no próximo outono/inverno a grupos de particular risco, simultaneamente à vacinação contra a Gripe, sendo fundamental manter o acompanhamento dos desenvolvimentos de vacinas contra a COVID-19 mais adaptadas à evolução das variantes de SARS-CoV-2 dominantes.

## RECOMENDAÇÃO

A CTVC recomenda que:

- **Seja disponibilizada antecipadamente uma segunda dose de reforço (4.ª dose), com vacinas de mRNA, às pessoas com 80 ou mais anos de idade, incluindo os residentes em ERPI. Nestas instituições, numa perspetiva de exequibilidade,**

podem ser utilizadas estratégias de vacinação por varrimento de todos os residentes;

- Portugal deve manter-se preparado para o cenário muito provável da vacinação de reforço no outono/inverno 2022, quer para as populações agora vacinadas (5.º dose), quer para grupos de risco adicionais (4.ª dose), de preferência em administração com a vacina contra a gripe;
- A administração de um segundo reforço deve ocorrer, pelo menos, 4 meses após a última dose de vacina administrada ou ocorrência de infeção por SARS-CoV-2;
- Os aspetos comunicacionais devem ser particularmente acutelados, de forma a que não seja prejudicada a adesão à vacinação no período de maior risco antecipado, isto é, no próximo outono/inverno.

A CTVC considera que deve ser mantida a monitorização da situação epidemiológica, da evidência científica, bem como o acompanhamento dos desenvolvimentos regulamentares sobre vacinas variantes, de forma a serem atualizadas, sempre que se justifique, as recomendações de vacinação contra a COVID-19.

Lisboa, 10 de maio de 2022

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

*O presente parecer teve a votação favorável de 11 membros efetivos e 2 abstenções.*



Válder R. Fonseca  
Coordenador da CTVC

## Bibliografia

1. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge IP (INSA). Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal. 10 de maio de 2022. 2021;2(Iso 51):3.
2. Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Relative Effectiveness of Four Doses Compared to Three Dose of the BNT162b2 Vaccine in Israel. medRxiv. 2022;medRxiv:2022.03.24.22272835. Available from: 10.1101/2022.03.24.22272835
3. European Centre for Disease Prevention and Control and, European Medicines Agency. COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines. 2022.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health considerations and evidence to support decisions on the implementation of a second mRNA COVID-19 vaccine booster dose. 28 April 2022. 2022.
5. Direção-Geral da Saúde. Relatório de Situação – COVID-19 de 9 de maio de 2022. 2022;9–12.
6. Chemaitelly H, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, Al-Khatib HA, et al. Protection of Omicron sub-lineage infection against reinfection with another Omicron sub-lineage. medRxiv. 2022;2022.02.24.22271440. Available from: 10.1101/2022.02.24.22271440
7. Chen L-L, Chu AW-H, Zhang RR-Q, Hung IF-N, To KK-W. Serum neutralisation of the SARS-CoV-

- 2 omicron sublineage BA.2. *The Lancet Microbe*. 2022 May 22; Available from: 10.1016/s2666-5247(22)00060-x
8. Stegger M, Edslev SM, Siebér RN, Ingham AnC, Ng KL, Tang M-HE, et al. Occurrence and significance of Omicron BA . 1 infection followed by Corresponding author. *medRxiv*. 2022;
  9. Yu J, Collier AY, Rowe M, Mardas F, Ventura JD, Wan H, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1579–80. Available from: 10.1056/nejmc2201849
  10. Khan K, Karim F, Ganga Y, Bernstein M, Jule Z, Reedoy K, et al. Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity. *medRxiv*. 2022 Jan 1;2022.04.29.22274477. Available from: 10.1101/2022.04.29.22274477
  11. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, Aug. *MMWR Recomm Reports [Internet]*. 2022;71(7):255–63. Available from: 10.15585/mmwr.mm7107e2
  12. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Ackerson BK, et al. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a large US health system: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Am*. 2022 May 1;9:100198.
  13. UK Health Security Agency. COVID-19 Vaccine Surveillance report Week 17. 28 april 2022. 2022 [Internet]. 2022;(6 January).
  14. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *medRxiv*. 2022;2022.02.01.22270232.
  15. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1377–80.
  16. Arbel R, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Beckenstein T, Yaron S, et al. Second Booster Vaccine and Covid-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old. 2022;1–13.
  17. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2022;1603–14. Available from: 10.1056/NEJMoa2201688
  18. Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP, et al. Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada. *medRxiv*. 2022 Jan 1;2022.04.15.22273846. Available from: 10.1101/2022.04.15.22273846
  19. Paul E, Fancourt D. Predictors of uncertainty and unwillingness to receive the COVID-19 booster vaccine: An observational study of 22,139 fully vaccinated adults in the UK. *Lancet*. 2022 Mar 1;14. Available from: 10.1016/j.lanepe.2022.100317

