

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

## Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19<sup>1</sup>

Estratégias de Aceleração da Campanha de Vacinação

Handójo  
30/05/2021  
Graça Freitas  
Diretora-Geral da Saúde

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) recomenda que a campanha de vacinação contra a COVID-19, em Portugal, se desenrole com a maior rapidez possível, de forma a antecipar o sucesso de uma estratégia de eliminação da infeção por SARS-CoV-2.<sup>2</sup>

Todavia, a incerteza relacionada com vários domínios científicos, nomeadamente, a efetividade das vacinas para as novas variantes de preocupação, a duração da imunidade conferida pelas vacinas, a efetividade para os vários desfechos da infeção, a imunidade de grupo, e o perfil de reações adversas, impõe que se avalie com rigor os dados que vão sendo conhecidos.

Nas últimas semanas verificou-se um agravamento da situação epidemiológica em Portugal, embora o número de internamentos hospitalares e de óbitos por COVID-19 se mantenha baixo, muito provavelmente devido à cobertura vacinal das populações de maior risco.

Por outro lado, a *Task Force* para a elaboração do Plano de Vacinação contra a COVID-19 em Portugal<sup>3</sup> verificou que, com as restrições atuais na utilização da COVID-19 Vaccine Janssen®, poderá existir um atraso que, no fim do verão, poderá atingir um mês na Campanha de Vacinação contra a COVID-19:

*"Tendo em conta a disponibilidade de vacinas para o 2º e 3º trimestre, no cenário A, em que a restrição na vacina Janssen se mantém, cerca de 3 milhões de vacinas ficarão sem destino. Caso a restrição seja retirada, e passe a ser seguida a*

<sup>1</sup> Despacho n.º 012/2020 de 4 de novembro da Diretora-Geral da Saúde.

<sup>2</sup> Sah P, et al. Accelerated vaccine rollout is imperative to mitigate highly transmissible COVID-19 variants. *EClinicalMedicine* 2021, 35.

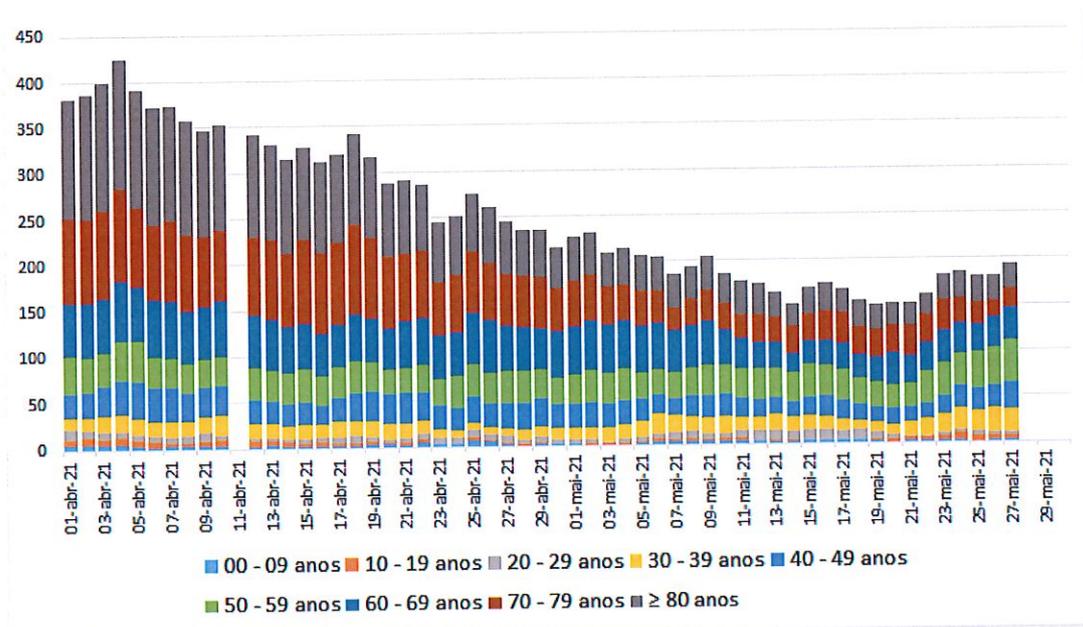
<sup>3</sup> Despacho n.º 3906/2021 de 19 de abril dos Gabinetes dos Ministros da Defesa Nacional e da Administração Interna e da Ministra da Saúde

referência da Agência Europeia de Medicamentos, ou seja, Janssen para idade igual ou superior a 18 anos, então será possível, para além de rentabilizar as vacinas, acelerar o processo de vacinação.”<sup>4</sup>

Importa, por isso, avaliar as estratégias possíveis para acelerar a vacinação contra a COVID-19, mantendo uma vacinação segura e com maximização do benefício.

### Situação epidemiológica nacional e novas variantes de preocupação (VOC)

Em Portugal, o número de internamentos começou a aumentar após o dia 22 de maio, nas idades entre os 30 e os 39 anos, seguido do grupo dos 40 aos 59 anos.



**Gráfico 1** – Ocupação em enfermaria COVID-19, por idade e número de doentes (Fonte: Unidade de Acompanhamento dos Hospitais, Ministério da Saúde).

De acordo com informação do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA), durante o mês de maio estimou-se que a variante indiana (VOC B.1.617.2)

<sup>4</sup> Apontamento do Núcleo De Apoio ao Coordenador da *Task Force*. Assunto: Previsão De Inoculações – Variável Janssen. 26 de maio de 2021

corresponde a aproximadamente 4,6% dos novos casos em Portugal (sessão pública da reunião entre peritos e políticos no INFARMED, I.P, 28 de maio de 2021), quando em abril tinha sido estimada em 0%. Em concreto, esta VOC foi identificada em 37 casos (estimando-se que possam existir até 160 casos) em 9 distritos e 12 conselhos. É atualmente a segunda variante mais representada em Portugal, ultrapassando a variante de Manaus, no Brasil, que representa 3% dos casos de COVID-19 e da variante do África do Sul, com 1,9% dos casos.

A variante B.1.617.2, em particular, suscita especial preocupação, pela maior transmissibilidade reportada no Reino Unido, comparativamente com a VOC B.1.1.7.<sup>5</sup> Mesmo que se alcance uma percentagem elevada de cobertura vacinal, se subsistirem grupos etários significativos por vacinar, esses grupos poderão permitir a propagação sustentada da infeção, e atrasar o controlo da pandemia.

## **Estratégias de Aceleração da Campanha de Vacinação contra a COVID-19**

### **1. Recomendações de utilização da COVID-19 Vaccine Janssen®**

A vacina COVID-19 Vaccine Janssen® está aprovada para idade igual ou superior a 18 anos, o que significa que demonstrou, nos ensaios clínicos, ser eficaz, segura e de qualidade.<sup>6,7</sup> A vacina COVID-19 Vaccine Janssen® mostrou ainda ser eficaz na prevenção do internamento e morte associados à infeção por SARS-CoV-2.<sup>18,19</sup>

Na sequência do comunicado da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), de 20 de abril de 2021<sup>8</sup>, foi emitido o Parecer da CTVC que fundamentou a recomendação da utilização desta vacina para as pessoas com 50 ou mais anos de idade, atendendo ao sinal de segurança relacionado com a ocorrência de

<sup>5</sup> SAGE 2021 Eighty-ninth SAGE meeting on COVID-19, 13 May 2021. Scientific Advisory Group for Emergencies, UK. <https://www.gov.uk/government/publications/sage-89-minutes-coronavirus-covid-19-response-13-may-2021>

<sup>6</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_pt.pdf)

<sup>7</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>8</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

fenómenos trombóticos associados a trombocitopenia (TTS), num padrão clínico sobreponível ao registado para a vacina Vaxzevria®.

A ocorrência destes eventos é extremamente rara e foi notificada maioritariamente em mulheres com menos de 60 anos, no decorrer de três semanas após a administração desta vacina, tal como consta no RCM desta vacina e da vacina Vaxzevria®, ainda que nos EUA<sup>18,9</sup>, os eventos tenham sido notificados maioritariamente abaixo dos 50 anos (Tabela 1).

Presentemente, não se conhecem fatores de risco associados a estes eventos que possam ser antecipadamente identificados. Não obstante, admite-se que os eventos possam estar relacionados com um mecanismo imunológico.<sup>10</sup>

Nos Estados Unidos da América, onde existe maior número de doses desta vacina administradas, de acordo com informação da empresa Janssen, apresentada ao *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), foram detetados pelo sistema de farmacovigilância dos EUA, até 7 de maio de 2021, 28 casos de TTS, em 8,73 milhões de doses administradas, com a seguinte distribuição:

**Tabela 1** – Casos de TTS com a *COVID-19 Vaccine Janssen®*, por género e grupo etário - apresentação da empresa Janssen ao ACIP (12.05.2021)<sup>11</sup>

Age group	Females			Males		
	TTS cases	Doses admin	Reporting rate† (per million)	TTS cases	Doses admin	Reporting rate† (per million)
18-29 yrs old	3	641,510	4.7	2	714,458	2.8
30-39 yrs old	8	642,745	12.4	1	728,699	1.4
40-49 yrs old	7	743,256	9.4	1	775,390	1.3
50-64 yrs old	4	1,463,416	2.7	2	1,505,505	1.3
65+ yrs old	0	814,947	0	0	697,925	0

<sup>9</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_pt.pdf)

<sup>10</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/use-vaxzevria-prevent-covid-19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/use-vaxzevria-prevent-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf)

<sup>11</sup> National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de maio de 2021.

A idade média dos casos de TTS é 40 anos (18–59 anos), com um período médio de 9 dias entre a vacinação e o início dos sintomas.<sup>11</sup> Estes eventos foram maioritariamente observados em mulheres (22), tendo sido reportados 3 casos fatais.<sup>11</sup> De notar que estes dados são de incidência, não correspondendo a uma análise de casos observados face aos esperados. Ainda assim, a incidência de casos de TTS foi de 3,2 casos por milhão de vacinas administradas para a vacina *COVID-19 Vaccine Janssen*®, 5,1 casos por milhão em mulheres e 1,4 casos por milhão em homens.

Numa reunião ocorrida entre a CTVC e a empresa Janssen, a 25 de maio de 2021, estes dados foram atualizados. À data de 18 de maio de 2021, tinham sido registados 30 casos de TTS nos EUA, após cerca de 9,6 milhões de doses de *COVID-19 Vaccine Janssen*® administradas, segundo dados do CDC e da FDA.

No que respeita à situação nos diferentes países da União Europeia/Espaço Económico Europeu (EEE), e segundo informação do INFARMED, I.P. à DGS, a 25 de maio de 2021, existem 6 Estados-Membros que suspenderam esta vacina, ou ainda não começaram a utilizá-la, ou nos quais a vacina não faz parte do plano nacional de vacinação contra a COVID-19, 8 Estados-Membros que estão a utilizar a vacina, mas com restrições, e 13 Estados-Membros que estão a utilizar a vacina sem restrições (Tabela 2).

**Tabela 2** – Resumo sobre a recomendação da *COVID-19 Vaccine Janssen*® nos diferentes países do EU/EEE (Fonte: INFARMED, I.P. e outras fontes)

Sem utilização	Com restrições de idade*	Sem restrições**
LI, NO, DK, SE, FI, SK	IE, LU (30+), FR (55+), IT (60+), DE (60+), PT (50+), BE (41+), CZ (60+)	PL, HU, SI, HR, MT, EE, ES, AT, NL, IS, LV, LT, BG

\* Informação sobre idades consideradas nas restrições de cada país extraída de apresentação da empresa Janssen à CTVC a 25 de maio de 2021. \*\* Alguns destes países, não tendo aplicado formalmente uma restrição de utilização, não estão a utilizar esta vacina em menores de 50/60 anos, atendendo à fase do plano de vacinação contra a COVID-19 em que se encontram.

Adicionalmente, segundo informação atualizada, prestada pelo INFARMED, I.P. à DGS:

- A 23 de maio de 2021, estavam registados na base de dados europeia de farmacovigilância (EudraVigilance)<sup>12</sup> 2 casos suspeitos de TTS com potencial associação à *COVID-19 Vaccine Janssen*® os quais se encontram em investigação, num universo de utilização desta vacina na União Europeia a 24 de maio de 2021 de cerca de 1,4 milhões de doses administradas destas vacinas (Fonte: *Vaccine Tracker*, ECDC);
- A 24 de maio de 2021, não estavam registados no Portal RAM do INFARMED, I.P.<sup>13</sup> casos de “embolismo ou tromboembolismo”, potencialmente associados a esta vacina, em cerca de 62 mil doses administradas em Portugal, em idades acima dos 50 anos (Fonte: *Dashboard Vacinação COVID-19*, SPMS, E.P.E.).

Da análise dos casos de TTS com a *COVID-19 Vaccine Janssen*® acima mencionados, ainda que sem uma avaliação estatística formal, estes dados sugerem que o risco destes eventos, extremamente raros, parece ser especialmente reduzido no sexo masculino, pelo que **se admite a possibilidade de utilizar esta vacina em pessoas do sexo masculino com menos de 50 anos.**

De salientar que está **prevista uma reunião do PRAC da EMA nos próximos dias 7-10 de junho, podendo vir a ser atualizada a informação sobre a segurança desta vacina**, sendo fundamental a monitorização contínua das reações adversas e sinais de segurança desta e das outras vacinas contra a COVID-19.

Contudo, importa ter em consideração que:

- O grau de efetividade vacinal (EV) conferido pela *COVID-19 Vaccine Janssen*®, com a administração recomendada de apenas uma dose, poderá ser inferior à proteção conferida por esquemas vacinais de duas doses.<sup>14</sup> Este fato, pode

<sup>12</sup> <https://www.adrreports.eu/>

<sup>13</sup> <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>

<sup>14</sup> Corchado-garcia J, Puyraimond-zemmour D, Hughes T. Real-world effectiveness of Ad26. COV2 . S adenoviral vector vaccine for COVID-19. 2021;

ser justificado pela administração de uma só dose, já que os ensaios clínicos da *COVID-19 Vaccine Janssen®*, comparando com uma e duas doses, indicam um aumento significativo de anticorpos neutralizantes após a segunda dose.<sup>15,16</sup> No ensaio clínico de fase 3, que originou a autorização desta vacina, foi possível observar uma perda de EV em países com circulação da VOC Sul Africana (B.1.351).<sup>15</sup> Adicionalmente, as estimativas da EV aparentam ser pouco precisas dado o elevado intervalo de confiança (Tabela 3):

**Tabela 3** – Resumo da eficácia da vacina *COVID-19 Vaccine Janssen®* - dados apresentados no *online meeting* da *European Society for Paediatric Diseases*

Título	Summary of Vaccine Efficacy against Moderate to Severe/Critical and Severe/Critical COVID-19 for Countries With >100 Reported Moderate to Severe/Critical Cases	Severity	
		Moderate to Severe/Critical Point estimate (95% CI)	Severe/Critical Point estimate (95% CI)
US	at least 14 days after vaccination	74.4% (65.0; 81.6)	78.0% (33.1; 94.6)
	at least 28 days after vaccination	72.0% (58.2; 81.7)	85.9% (-9.4; 99.7)
Brazil	at least 14 days after vaccination	66.2% (51.0; 77.1)	81.9% (17.0; 98.1)
	at least 28 days after vaccination	68.1% (48.8; 80.7)	87.6% (7.8; 99.7)
South Africa	at least 14 days after vaccination	52.0% (30.3; 67.4)	73.1% (40.0; 89.4)
	at least 28 days after vaccination	64.0% (41.2; 78.7)	81.7% (46.2; 95.4)

- Estes dados podem indicar a necessidade, no futuro, de uma dose de reforço nas pessoas vacinadas com uma dose de vacina *COVID-19 Vaccine Janssen®*.
- As vacinas *COVID-19 Vaccine Janssen®* e *VAXZEVRIA®* apresentam uma plataforma tecnológica semelhante (vetor de adenovírus). Assim, quando o número de doses administradas for idêntico para ambas as vacinas, é admissível que a incidência de casos de TTS, por sexo, seja semelhante para as duas vacinas. Ainda assim, os dados atuais, sugerem uma menor

<sup>15</sup> Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS.2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;1-15.

<sup>16</sup> Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COVS.2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1824-35.

incidência de casos de TTS com a *COVID-19 Vaccine Janssen®*, tal como referido em parecer prévio da CTVC.

## 2. Alargamento do intervalo entre doses das vacinas de mRNA

Considerando que, atualmente e de acordo com a informação da *Task-Force*, as populações de risco apresentam já uma elevada cobertura vacinal com uma dose, a vacinação de idades mais novas e saudáveis, é justificável por uma estratégia vacinal que tenha como objetivo controlar a transmissão da infeção por SARS-CoV-2 na comunidade. Assim, na fase atual da vacinação, é particularmente relevante a utilização de vacinas com potencial efetividade contra a infeção sintomática e assintomática e contra as VOC em circulação.

As vacinas contra a COVID-19 com demonstração de efetividade, em mundo real, para a infeção por SARS-CoV-2 são, essencialmente, as vacinas de mRNA e a VAXZEVRIA® (Tabela 4).

**Tabela 4** – Resumo dos valores de efetividade contras eventos de interesse das vacinas Comirnaty® e Vaxzevria®<sup>17</sup>

Outcome	Vaccine effectiveness			
	Pfizer-BioNTech		Oxford-AstraZeneca	
	1 dose	2 doses	1 dose	2 doses
Symptomatic disease	55% to 70%	85% to 90%	55% to 70%	65% to 90%
Hospitalisation	75% to 85%	90% to 95%	75% to 85%	No data
Mortality	75% to 80%	95% to 99%	75% to 80%	No data
Infection	55% to 70%	70% to 90%	60% to 70%	No data
Transmission (secondary cases)*	45% to 50%	No data	35% to 50%	No data

High Confidence	Evidence from multiple studies which is consistent and comprehensive
Medium Confidence	Evidence is emerging from a limited number of studies or with a moderately level of uncertainty
Low Confidence	Little evidence is available at present and results are inconclusive

Os dados mais recentes mostram também que a Comirnaty® tem eficácia contra a novas variantes de preocupação, incluindo a VOC B.1.617.2 (variante Indiana)<sup>17</sup>.

Assim, o **alargamento do intervalo entre doses das vacinas de mRNA, para, pelo menos, 42 dias (6 semanas)**, período coberto pelos dados dos ensaios clínicos que suportaram a autorização destas vacinas na EU/EEA<sup>18,19</sup>, previamente recomendada pela CTVC (13 de janeiro de 2021), constitui uma **estratégia que permite simultaneamente acelerar a campanha de vacinação e maximizar a proteção da população**, quer em termos de efetividade alcançada para a prevenção da infeção sintomática e assintomática, quer para a transmissão, e para o atual contexto epidemiológico de circulação de VOC.

Ainda assim, importa considerar que a proteção com as vacinas de mRNA, em especial contra as VOC, só é atingida após a segunda dose da vacina. Em concordância, os dados preliminares dos estudos de efetividade em curso no INSA, a que a CTVC teve acesso numa reunião de trabalho no dia 27 de maio de 2021, mostram que a efetividade com a primeira dose é mais baixa e menos consistente, do que a registada após a segunda dose, em linha com os dados publicados no Reino Unido.<sup>20</sup>

De notar que, a vacina *COVID-19 Vaccine Janssen*® não apresentou ainda dados de proteção contra infeção assintomática, pelo que não é possível antecipar o seu impacto na proteção para este desfecho da infeção, contrariamente ao que tem vindo a ser demonstrado para as vacinas de mRNA e para a Vaxzevria®.

<sup>17</sup> Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Stowe J, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. 2021;0-2.

<sup>18</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210106150575/anx\\_150575\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210106150575/anx_150575_pt.pdf)

<sup>19</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pt.pdf)

<sup>20</sup> Public Health England. COVID-19 weekly surveillance report. Week 21

## Recomendação da CTVC

No atual contexto de previsível aumento da incidência de infeção por SARS-CoV-2, ainda que com pouco impacto no número de internamentos e óbitos por COVID-19, e de circulação de novas VOC, considerando que:

1. A Campanha de Vacinação contra a COVID-19 é uma campanha de vacinação para uma emergência de saúde pública, uma conjuntura diferente de outras campanhas de vacinação, que tem como base uma (tentativa) estratégia de eliminação da circulação do vírus;
2. Esta estratégia implica a vacinação universal de todas as pessoas elegíveis bem como a sua vacinação rápida, de forma a controlar a epidemia e, igualmente, permitir um rápido retomar das atividades económicas e sociais, sem comprometer, em circunstância alguma, a segurança dos vacinados;
3. A vacinação das pessoas mais novas e sem comorbilidade deve ser alcançada com vacinas com efetividade demonstrada para a prevenção da infeção sintomática e assintomática e para o controlo da transmissão da infeção por SARS-CoV-2, como, atualmente, tem sido verificado para as vacinas de mRNA e para a Vaxzevria®;
4. As vacinas de mRNA e a Vaxzevria® têm, sobretudo após a administração da segunda dose, vindo a demonstrar eficácia contra as novas VOC, incluindo a VOC Indiana;
5. O alargamento do intervalo entre doses nas vacinas de mRNA é seguro, estudado em ensaios clínicos, e pode potenciar uma resposta imunológica mais robusta;
6. A vacina *COVID-19 Vaccine Janssen*® não mostrou ainda dados de proteção contra infeção assintomática;
7. Os fenómenos de TTS associados a vacina *COVID-19 Vaccine Janssen*® são extremamente raros e o risco parece ser particularmente reduzido nas pessoas do sexo masculino, mesmo abaixo dos 50 anos.

Por forma a **promover a aceleração da Campanha de Vacinação** em Portugal, podem ser equacionadas as seguintes estratégias:

1. **Alargamento do intervalo entre doses das vacinas de mRNA para 6 semanas (42 dias),**
2. **Utilização da COVID-19 Vaccine Janssen® nas pessoas do sexo masculino com menos de 50 anos.**

A CTVC mantém-se a acompanhar a evolução do conhecimento científico e a situação epidemiológica em Portugal, podendo rever a sua posição sempre que tal se mostre necessário.

Lisboa, 30 de maio de 2021.

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

**Válder R. Fonseca**  
Coordenador da CTVC

