

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Imunidade de Grupo

Campanha de Vacinação contra a COVID-19 em Portugal

Handogs
Welllll
21/05/2020
Grça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

Enquadramento

Uma população adquire **imunidade de grupo** (*herd immunity*) para uma infeção transmissível, quando existe um número suficientemente grande de indivíduos imunes, homogeneamente distribuídos na população, que impedem a infeção de propagar-se sustentadamente, caso esta seja introduzida na população. O termo generalizou-se a partir da década de 1970, depois de muitos países terem criado os seus programas nacionais de vacinação; era necessário estabelecer objetivos de cobertura vacinal e discutia-se a possibilidade de eliminar doenças infecciosas através de imunidade de grupo alcançada por vacinação.

Quando uma infeção pode ser eliminada, não é necessário imunizar toda a população para se alcançar imunidade de grupo. Isto acontece porque a imunização (por vacinação ou por infeção natural) tem dois efeitos principais. O mais óbvio é o efeito direto: os indivíduos imunizados ficam diretamente protegidos, pelo menos temporariamente. O efeito indireto, consequência do anterior, é que aumentando o número de indivíduos imunizados que rodeiam um indivíduo infetado, este último tem menos oportunidades de transmitir a infeção e é também menos provável que se formem cadeias de transmissão sustentadas. Reciprocamente, se um indivíduo não-imune está rodeado maioritariamente por imunes, terá menor probabilidade de ser infetado. Este raciocínio suscitou interesse em determinar qual a quantidade mínima de indivíduos imunes que a população tem de ter para alcançar imunidade de grupo (*herd immunity threshold*).

Fatores a considerar

Na situação mais simples, em que os indivíduos se misturam aleatoriamente e em que existem só duas categorias: os imunes que não podem ser infetados nem

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

transmitir e os não-imunes, que podem ser infetados e depois transmitir, a proporção (p) mínima da população que terá de estar imunizada para se alcançar imunidade de grupo, depende apenas do número básico de reprodução da doença, simbolicamente R_0 (número de reprodução na ausência de medidas de controlo e com seroprevalência nula) (Anderson and May, 1985, 1991; Fine 1993, Keeling *et al* 2007, Fine *et al* 2011):

$$p = 1 - \frac{1}{R_0} \quad [1]$$

Por exemplo, se adotarmos como estimativa de R_0 para o vírus SARS-CoV-2 em Portugal o valor $R_0 = 3$, substituindo este valor na equação, verifica-se que, para alcançar imunidade de grupo, a proporção mínima de portugueses imunizados terá de ser superior a 66,7%. A proporção mínima da população a vacinar terá de ser superior a este valor, uma vez que as vacinas não são 100% eficazes. Se a proporção de indivíduos vacinados, que ficam protegidos contra infeção (sintomática ou assintomática) for EV (eficácia vacinal), então a proporção mínima a vacinar para se alcançar imunidade de grupo (p_{vac}) será simplesmente $p_{vac} = p/EV$. No exemplo acima, em que $R_0 = 3$, se a efetividade vacinal contra infeção for 90%, então $p_{vac} = 0,74$, ou seja, necessitamos de vacinar pelo menos 74% dos portugueses.

Esta definição de EV não é coincidente com a definição de eficácia vacinal usada nos ensaios clínicos de fase III das vacinas presentemente com autorização condicional na UE. A definição de eficácia vacinal dos ensaios clínicos corresponde à eficácia da vacina na proteção contra doença sintomática, a qual é tipicamente superior à efetividade contra qualquer infeção, sintomática ou não.

A equação acima [1] baseia-se em dois pressupostos simplificadores: (1) existe mistura homogénea entre todos os indivíduos, independentemente da idades, condição social, ou de saúde; e (2) os contactos passíveis de transmitir infeção ocorrem de forma aleatória entre os indivíduos. Estes pressupostos dificilmente se verificam no mundo real. Não obstante, a experiência tem provado ser um bom guia para o valor de p em infeções respiratórias que conferem imunidade após recuperação da infeção. A orientação que a equação fornece é válida para uma grande população heterogénea, mas não afasta a ocorrência de surtos geograficamente delimitados, em contextos sociais ou comportamentais particulares, onde as pessoas sejam mais vulneráveis e/ou tenham contactos de grande proximidade. Estes surtos, porém, não devem originar cadeias de transmissão longas e sustentadas, de acordo com a própria definição de imunidade de grupo.

Efetividade vacinal contra infeção e transmissão

Presentemente, há quatro vacinas com autorização condicional na UE – Comirnaty® (Pfizer-BioNTech), COVID-19 Vaccine Moderna (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) e COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen). Com base nos dados disponíveis à data, pode assumir-se que os indivíduos estão completamente vacinados passadas uma (Comirnaty²) ou duas semanas (Moderna³ e Vaxzevria⁴) após receção da 2ª dose quando o esquema vacinal é de 2 doses, ou 2 semanas após a administração da vacina no esquema de dose única (Janssen⁵).

Existe já ampla evidência de que estas vacinas são eficazes contra doença sintomática por SARS-CoV-2, incluindo as formas mais graves da doença. Além disso, existe também evidência crescente de que reduzem o risco de infeção assintomática e de transmissão por parte dos vacinados (CDC 2001a; Harris *et al*/2021; Levine-Tiefenbrun *et al*/2021). A proteção contra infeção e transmissão, acima representada por EV, é fundamental para impedir a circulação do vírus na comunidade e alcançar imunidade de grupo. Estão em curso, estudos adicionais que permitirão melhor avaliar o impacto da vacinação na transmissão da infeção por SARS-CoV-2. Não obstante, recentes revisões da literatura efetuadas na Europa (ECDC 2021a) e nos Estados Unidos (CDC 2021b) sugerem que a infeção confirmada por PCR é significativamente reduzida na população que está completamente vacinada, com estimativas de EV que se situam, predominantemente, entre 80 e 90%.

Muitos destes estudos foram efetuados antes de terem emergido variantes de preocupação (VOCs) do vírus. No que respeita à VOC B.1.1.7 (UK), a qual é atualmente dominante em Portugal, a eficácia vacinal das vacinas autorizadas na EU aparenta manter-se elevada (ECDC 2021a). Existe, contudo, maior incerteza relativamente a outras VOCs, nomeadamente a P.1 (Brasil, Manaus), B.1.351 (África do Sul) e B.1.617 (Índia). O assunto requer, portanto, acompanhamento no futuro próximo.

Um outro fator que aparenta influenciar o risco de infeção após vacinação completa, é a idade do vacinado. Alguns estudos sugerem que a imunogenicidade em resposta

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pt.pdf

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_pt.pdf

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_pt.pdf

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_pt.pdf

à vacinação (Muller *et al*/2021), bem como a eficácia contra infeção (Yelin *et al*/2021), são menores nos idosos. No entanto, existem também estudos que abrangeram a população mais idosa (Dagan *et al*/2021, Haas *et al*/2021, Pawlowski *et al*/2021) ou que acompanharam idosos institucionalizados em residências (Monge *et al* 2021, Moustsen-Helms *et al*/2021) e que confirmam eficácias contra infeção no intervalo 80-90%.

Proporção da população vacinada para imunidade de grupo

A percentagem mínima de pessoas que deve ser vacinada para se alcançar imunidade de grupo, é obtida diretamente da equação [1], assumindo valores para R_0 e para a eficácia vacinal (EV) contra infeção.

No que respeita ao R_0 , os valores médios estimados para o início da epidemia em Portugal oscilam entre 2,0 e 2,5 (Viana *et al* 2021, Caetano *et al* 2021). Estes valores foram estimados quando predominava o *clade* A2 do vírus (mutação D614G na proteína *spike*), a qual predominou na Europa e em Portugal, em 2020. Esta última aumentou, em importância, desde janeiro de 2021 e representa agora mais de 90% dos casos em Portugal. Estima-se que a variante B.1.1.7 é 50 a 70% mais transmissível do que a variante original (Davies *et al*/2021, Volz *et al*/2021, Graham *et al* 2021). Há ainda escassez de informação sobre a variante B.1.617 (Índia), mas admite-se que esta seja mais transmissível do que a B.1.1.7 (ECDC 2021b, SAGE 2021).

A percentagem mínima de pessoas que deve estar vacinada para se alcançar imunidade de grupo foi calculada assumindo proteção vacinal contra infeção (e transmissão) entre 80 e 90%. No que respeita ao R_0 , adotou-se uma gama de valores entre 3 e 4 para as variantes que prevalecerão em Portugal no futuro próximo.

Tabela 1. Proporções de portugueses que devem ser vacinados para alcançar imunidade de grupo (equação [1]) para diferentes combinações de R_0 e de eficácia vacinal (EV) contra infeção (e transmissão).

R_0	EV contra infeção (assintomática ou sintomática)		
	0,9	0,85	0,8
3,00	0,78	0,83	0,88
3,25	0,81	0,86	0,91
3,50	0,84	0,88	0,94
3,75	0,86	0,91	0,96
4,00	0,88	0,93	0,99

A Tabela 1 sugere que são requeridos valores percentuais mínimos de cobertura vacinal acima de 80%, dependendo da eficácia vacinal e das características de transmissibilidade das variantes dominantes no futuro. Estes valores pressupõem vacinação transversal de todas as idades da população residente, homogeneamente distribuída pelo território nacional.

Discussão

Os valores da Tabela 1 são consequência da emergência de variantes do SARS-CoV-2 que apresentam maior transmissibilidade do que as prevalentes na pandemia durante 2020. A variante B.1.617.2 (Índia) suscita atualmente preocupação especial, pela maior transmissibilidade que aparenta ter no Reino Unido, comparativamente com a B.1.1.7 (SAGE 2021).

A estratégia de vacinação poderá ter impacto na imunidade de grupo. 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 impedindo que se alcance a imunidade de grupo, a menos que a imunidade por infeção natural atinja uma proporção significativa.

No que respeita à eficácia vacinal, as estimativas da Tabela 1 são conservadoras, uma vez que utiliza estimativas de eficácia asséptica contra infeção. Caso se venha a revelar que uma proporção dos indivíduos que são infetados depois de vacinados têm menor capacidade de transmissão relativamente aos infetados *naïf*, o valor de EV estará subestimado na Tabela 1, sobrestimando a proporção mínima de vacinados necessária para conseguir imunidade de grupo. A capacidade de originar infeções secundárias por parte de indivíduos vacinados, que são infetados, é um assunto ainda mal compreendido e que está sob investigação.

Lisboa, 21 de maio de 2021.

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC), Diana Costa, Ema Paulino, José Gonçalo Marques (coordenador adjunto), 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

Referencias Literárias

Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* 1985; 318:323–9.

Anderson RM and May RM. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control.* Oxford Univ Press. 1991

Caetano C, Morgado ML, Patrício P, Pereira JF; Nunes B. Mathematical Modelling of the Impact of Non-Pharmacological Strategies to Control the COVID-19 Epidemic in Portugal. *Mathematics* 2021, 9, 1084. <https://doi.org/10.3390/math9101084>

CDC. CDC Real-World Study Confirms Protective Benefits of mRNA COVID-19 Vaccines. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0329-COVID-19-Vaccines.html>. 2021a

CDC. Centers for Disease Control and Prevention website. Consultado em 14 Maio-2021. 2021b https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/fully-vaccinated-people.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fmore%2Ffully-vaccinated-people.html#ref27

Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *New England Journal of Medicine*. 2021.

Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021; doi:10.1126/science.abg3055.

ECDC. Interim guidance on the benefits of full vaccination against COVID-19 for transmission risks and implications for non-pharmaceutical interventions – 21 April 2021. ECDC: Stockholm; 2021a.

ECDC. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU/EEA– 11 May 2021. ECDC: Stockholm; 2021b.

Fine P. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993; 15:265–302

Fine P, Eames K, Heymann. "Herd immunity": a rough guide. *Clinical Infectious Diseases*, 52(7), 2011, pp 911–916. <https://doi.org/10.1093/cid/cir007>
Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. The effect of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 on symptomatology, re-infection and transmissibility. *medRxiv*. 2021; doi:10.1101/2021.01.28.21250680.

Haas E, Angulo F, McLaughlin J, Anis E et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases,

hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. Published Online May 5, 2021; doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8

Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar KJ ; Dabrera G. Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England.

<https://khub.net/documents/135939561/390853656/Impact+of+vaccination+on+household+transmission+of+SARS-COV-2+in+England.pdf/35bf4bb1-6ade-d3eb-a39e-9c9b25a8122a?t=1619601878136>.

Keeling MJ, Rohani P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton, NJ: Princeton University Press, 2007

Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L *et al*. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med*. 2021 May;27(5):790-792. doi: 10.1038/s41591-021-01316-7.

Monge S, Oledo C, Alejos B, Lapeña MF *et al*. Direct and indirect effectiveness of mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection in long-term care facilities in Spain. *medRxiv [Preprint]*. 2021; doi:10.1101/2021.04.08.21255055

Moustsen-Helms IR, Emborg H-D, Nielsen J, Nielsen KF, Krause TG, Molbak K, *et al*. Vaccine effectiveness after 1st and 2nd dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in long-term care facility residents and healthcare workers—a Danish cohort study. *medRxiv [Preprint]*. 2021; doi: 10.1101/2021.03.08.21252200.

Muller L, André M, Moskorz W, Drexler I, *et al*. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *medRxiv [Preprint]*. 2021; doi: 10.1101/2021.03.03.21251066v1

Pawlowski C LP, Puranik A, *et al*. FDA-authorized COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *medRxiv [Preprint]*. 2021; doi:10.1101/2021.02.15.21251623v1.full.pdf

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>

Viana J, van Dop C, Nunes A, Gomes MC, *et al*. Controlling the pandemic during the SARS-CoV-2 vaccination rollout: a modeling study. [Pre-print at Researchsquare]. 2021. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-358417/v1>

Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS528 CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv. 2021; doi:10.1101/2020.12.30.20249034.

Yelin I, Katz R, Herzel E, Berman-Zilberstein T, Ben-Tov A, Kuint J, et al. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. medRxiv [Preprint]. 2021; doi: 10.1101/2021.03.16.21253686.