

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

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

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

A. M. S. G. O.  
llllllllll  
28/10/2021

**Graça Freitas**  
Diretora-Geral de Saúde

**SUMÁRIO EXECUTIVO**

- A COVID-19 é ligeira nas crianças e adolescentes, com um risco de hospitalização (< 0,3%) e de morte extremamente baixo (<0,002%).
- Existem algumas comorbilidades que colocam as crianças e adolescentes em maior risco.
- É expectável que a vacinação em massa das pessoas com 16 ou mais anos tenha um impacto positivo nas populações mais novas não vacinadas.
- O número de pessoas com 12-15 anos suscetíveis à infeção corresponde a 3,5% da população portuguesa.
- Existem duas vacinas contra a COVID-19 aprovadas para utilização em idades pediátricas: Comirnaty® e Spikevax®, após terem demonstrado em ensaios clínicos que os benefícios da eficácia foram superiores aos riscos.
- Em geral as vacinas contra a COVID-19 são mais reactogénicas na população mais jovem.
- Está em curso a avaliação de um sinal de segurança pela EMA, associado à ocorrência de casos muito raros de miocardite e pericardite após a administração destas vacinas. Estes episódios ocorreram sobretudo em jovens do sexo masculino. Até ao momento, não foram notificados casos em pessoas com menos de 18 anos, na União Europeia.
- As pessoas com estes episódios são, geralmente, hospitalizadas e apresentam uma evolução clínica benigna, não sendo conhecidos os fatores de risco para estes episódios nem os seus efeitos a médio/longo prazo.
- Na avaliação realizada, estima-se que o número de hospitalizações por COVID-19 prevenidas é muito próximo do número de miocardites esperadas com a vacinação universal de adolescentes, sobretudo para o sexo masculino.
- A pandemia COVID-19 prejudicou as crianças, a sua educação, desenvolvimento, saúde mental, bem-estar e vida social, especialmente as mais desfavorecidas. Estas dimensões não são quantificáveis na avaliação de benefício-risco, embora a sua consideração seja legítima na decisão final.

<sup>1</sup> Despacho n.º 020/2021 de 21 de Julho da Diretora-Geral da Saúde.

- A CTVC propõe:
  1. A vacinação prioritária das pessoas com 16 ou mais anos de idade, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.
  2. A vacinação dos adolescentes com 12-15 anos com comorbilidades de risco.
  3. Que se mantenha o acompanhamento da evidência científica, já que os dados disponíveis, à data, não favorecem a recomendação da vacinação universal dos adolescentes saudáveis com 12-15 anos, nesta fase da Campanha.
  4. A possibilidade de acesso à vacinação contra a COVID-19 para qualquer adolescente com 12-15 anos, por prescrição do médico assistente, com base numa avaliação individualizada de benefício-risco, e de acordo com a fase da Campanha de Vacinação em curso, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.

## INTRODUÇÃO

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

Tal como consta na Norma 002/2021 da Direção-Geral da Saúde (DGS), atualmente, a Campanha de Vacinação contra a COVID-19 decorre para pessoas com 16 anos ou mais anos de idade.<sup>2</sup>

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

De acordo com o Relatório de Vacinação COVID-19 da DGS, de 25.07.2021, encontram-se vacinadas, com pelo menos uma dose, 67% da população portuguesa, e com vacinação completa 52%, sendo superior a cobertura vacinal na população com idade mais avançada.<sup>3</sup>

Atendendo à primeira aprovação de uma vacina contra a COVID-19 (vacina de mRNA; Comirnaty®), na União Europeia, para pessoas com 12 ou mais anos de idade (anteriormente recomendada para 16 ou mais anos de idade), a Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) solicitou um parecer a um grupo de peritos

<sup>2</sup> Norma 002/2021 da Direção Geral da Saúde - Campanha de Vacinação contra a COVID-19, de 30.01.2021 atualizada a 12.07.2021.

<sup>3</sup> Relatório de Vacinação COVID-19, Direção-Geral da Saúde, publicado a 25.07.2021.

Independente, da área da pediatria, sobre a extensão da campanha para a faixa etária entre os 12 e os 15 anos (adolescentes).

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

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

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

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

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

1. **Organização Mundial de Saúde<sup>4</sup>** (14.07.2021): *Children and adolescents tend to have milder disease compared to adults, so unless they are part of a group at higher risk of severe COVID-19, it is less urgent to vaccinate them than older people, those with chronic health conditions and health workers. More evidence is needed on the use of the different COVID-19 vaccines in children to be able to make general recommendations on vaccinating children against COVID-19. WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) has concluded that the Pfizer vaccine is suitable for use by people aged 12 years and above. Children aged between 12 and 15 who are at high risk may be offered this vaccine alongside other priority groups for vaccination. Vaccine trials for children are ongoing and WHO will update its recommendations when the evidence or epidemiological situation warrants a change in policy.*
2. **Centro Europeu de Controlo e Prevenção das Doenças (ECDC)<sup>5</sup>** (01.07.2021): *On 1 June 2021, ECDC published interim public health considerations for vaccination of adolescents against COVID-19. This report highlighted that vaccination of adolescents against COVID-19 should be considered in the broader context of the COVID-19 vaccination strategy for the whole population, including its overarching goals, the status of implementation, and its priorities. The individual direct benefits from COVID-19 vaccination in adolescents are expected to be limited in comparison to older age groups and the overall direct benefits depends on the epidemiological situation in each country. When vaccination for children (also for those aged below 12 years) is available, it will be important to carefully assess the benefit-risk profile of COVID-19 vaccination in different*

<sup>4</sup> <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>

<sup>5</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>

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

*age groups of children for the different vaccine products available. It will also be important to assess the estimated marginal impact of vaccinating children both in terms of overall SARS-CoV-2 viral circulation and burden of COVID-19 (i.e. overall morbidity and mortality in the population). Another important consideration when deciding on expanding vaccination to low risk groups is equity issues concerning vaccine availability and access, both on a national but also on an international level. The relevance of vaccinating children should also be assessed for its potential impact on the emergence of new vaccine escape variants by reducing viral transmission in this age group.*

## FUNDAMENTAÇÃO

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

### 1. A COVID-19 na Criança

A evidência científica mostra consistentemente, em todo o mundo, que a COVID-19 na maior parte das pessoas em idade pediátrica, quando sintomática, é ligeira, muito semelhante a outras infeções respiratórias sazonais, e com um risco de internamento e morte muito baixo.<sup>6</sup>

#### 1.1. Incidência e Hospitalização

- De acordo com o ECDC<sup>6</sup>, na União Europeia:
  - 15,8% dos casos de COVID-19 ocorreram em idade pediátrica, com 3,9% e 3,4% dos casos a ocorrerem, respetivamente entre os 12 e os 15 anos e entre os 16 e os 18 anos (Tabela 1).
  - 0,3% dos casos entre os 12 e os 15 anos e 0,4% dos casos entre os 16 e os 18 anos foram hospitalizados.

<sup>6</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update. Stockholm; 2021.

Tabela 1 – Distribuição populacional e taxas de ataque (AR) por grupo etário, género e resultados dos casos de infeção por SARS-CoV-2, de 4 de janeiro de 2021 a 20 de junho de 2021<sup>7</sup>

Age group (years)	Sex	Population distribution (%)	Total cases, n (%)	Hospitalised		Severe hospitalisation <sup>a</sup>		Fatal	
				n (%)	AR %	n (%)	AR %	n (%)	AR %
01-04	F	1.8	56 154 (1.2)	479 (0.2)	0.85	10 (0.0)	0.02	5 (0.0)	0.01
01-04	M	1.9	59 957 (1.3)	651 (0.2)	1.09	14 (0.0)	0.02	1 (0.0)	0.00
05-11	F	3.2	136 701 (2.9)	490 (0.2)	0.36	16 (0.0)	0.01	6 (0.0)	0.00
05-11	M	3.4	147 896 (3.1)	517 (0.2)	0.35	15 (0.0)	0.01	6 (0.0)	0.00
12-15	F	1.8	89 616 (1.9)	444 (0.2)	0.5	15 (0.0)	0.02	7 (0.0)	0.01
12-15	M	1.9	95 362 (2.0)	396 (0.1)	0.42	25 (0.1)	0.03	7 (0.0)	0.01
16-18	F	1.4	79 226 (1.7)	570 (0.2)	0.72	16 (0.0)	0.02	10 (0.0)	0.01
16-18	M	1.3	81 226 (1.7)	451 (0.2)	0.56	31 (0.1)	0.04	6 (0.0)	0.01
19-39	F	12.5	695 915 (14.5)	11 760 (4.0)	1.69	575 (1.4)	0.08	145 (0.2)	0.02
19-39	M	13.1	698 723 (14.6)	10 515 (3.6)	1.5	878 (2.1)	0.13	265 (0.3)	0.04
40-64	F	17.8	958 520 (20.0)	34 663 (11.8)	3.62	4 373 (10.4)	0.46	2 628 (3.2)	0.26
40-64	M	17.6	927 191 (19.4)	58 071 (19.8)	6.26	9 772 (23.3)	1.05	5 818 (7.3)	0.63
65+	F	12.1	420 666 (8.8)	84 310 (26.7)	20.04	10 362 (24.7)	2.46	32 346 (48.4)	7.89
65+	M	9.1	341 794 (7.1)	90 538 (30.8)	26.49	15 777 (37.7)	4.62	38 887 (48.6)	11.38
Total		100	4 788 947 (100)	293 855 (100)	6.14	41 879 (100)	0.87	80 037 (100)	1.67

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

- Em Portugal:
  - 3,6% dos casos de COVID-19 ocorreram em pessoas dos 12 aos 15 anos (Tabela 2). A incidência tem aumentado sobretudo acima dos 16 anos (Gráfico 1).
  - 0,2 a 0,4% dos casos até aos 18 anos foram hospitalizados (Tabela 3).
  - De acordo com uma coorte de um hospital foram internados desde março de 2021 até Julho de 2021, 243 crianças por COVID-19, das quais 26% apresentavam pelo menos uma comorbilidade, com a maioria das crianças internadas com menos de 3 anos.
  - De acordo com os dados preliminares de um estudo multicêntrico realizado pela Sociedade Portuguesa de Pediatria foram internadas 104 crianças por COVID-19 entre março de 2020 e junho de 2021. Neste estudo, 53% das crianças admitidas em UCI apresentavam, pelo menos, uma comorbilidade.
  - Foram registados 2 óbitos em idade pediátrica (0 – 18 anos), ambos verificados em crianças com menos de 1 ano de idade.<sup>8</sup>

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

<sup>8</sup> Fonte: SINAVE/DGS

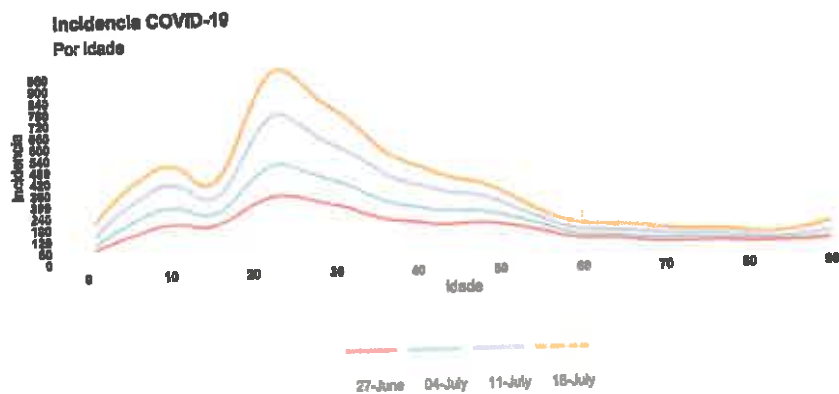
**Tabela 2** – Percentagem de casos confirmados à data de 15 de julho de 2021, em pessoas com 18 ou menos anos, em Portugal (Fonte: SINAVE/DGS).

Grupo Etário	Casos de COVID-19
0 a 18	14,8%
0 a 16	12,4%
0 a 15	11,3%
0 a 11	7,7%
12 a 15	3,6%

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

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

**Gráfico 1** – Incidência de COVID-19, em Portugal. Últimos dados de 18.07.2021 (Fonte: SINAVE/DGS).



Últimos dados: 2021-07-18  
Fonte: SINAVE Lab

## 1.2. Comorbilidades de Risco

- De acordo com o ECDC, verifica-se um risco aumentado de COVID-19 grave em crianças com comorbilidades crónicas, tais como diabetes, obesidade, doenças neurológicas, cardíacas, pulmonares (incluindo a asma), e gastrointestinais.<sup>9</sup>
- Num estudo nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 68% das crianças internadas por COVID-19 apresentavam pelo menos uma comorbilidade crónica.<sup>10</sup>
- Existem ainda algumas Incertezas relativamente à relação entre estas comorbilidades e a gravidade da COVID-19.

## 1.3. PIMS-TS e MIS

- O *paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) ou *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C) é uma síndrome Inflamatória rara associada à infeção recente por SARS-CoV-2, cuja fisiopatologia e fatores de risco não estão ainda completamente estabelecidos.
- Não está ainda definida a incidência da PIMS-TS/MIS-C, mas, num estudo de base populacional na Dinamarca, a incidência foi estimada entre 1:3700 (> 12 anos) a 1:4100 (< 12 anos) do total de casos de COVID-19.<sup>9</sup>
- Em Portugal, numa coorte de um hospital nacional foram seguidos 45 casos de PIMS-TS/MIS-C, dos quais 42 ocorreram em crianças sem comorbilidades, e a maior parte (39) ocorreram em idades inferiores a 12 anos.
- A PIMS-TS/MIS-C é uma situação grave, com envolvimento frequente do miocárdio e com necessidade de admissão em UCI em 60% dos casos<sup>9</sup>. Contudo, a maioria dos casos tem uma evolução favorável, com uma mortalidade estimada de 1%.<sup>11</sup>

## 1.4. Long COVID-19

- Ainda não está definida a verdadeira incidência da *Long COVID* nestas faixas etárias, embora existam na literatura reportes de incidência entre 0 – 27%.<sup>12</sup>
- Num estudo de base populacional mais recente, com mais de 1300 crianças com idades entre 6 e 16 anos, e com um grupo controlo, verificou-se que 4% das crianças com história de Infeção por SARS-CoV-2 (identificada por inquéritos serológicos) apresentam sintomas após 12 semanas.<sup>12</sup>

<sup>9</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update. Stockholm; 2021.

<sup>10</sup> Preston, Leigh Ellyn, et al. "Characteristics and disease severity of US children and adolescents diagnosed with COVID-19." JAMA Network Open 4.4 (2021): e215298-e215298.

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

<sup>12</sup> Radtke, Thomas, et al. "Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection In Children and Adolescents." JAMA (2021).

- Noutro estudo com mais de 258.000 crianças, 4,4% das crianças com história de infeção por SARS-CoV-2 apresentavam sintomas com mais de 28 dias, e 1,8% das crianças apresentavam sintomas com mais de 56 dias.<sup>13</sup>

## 2. Transmissão de SARS-CoV-2 na Criança

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

<sup>13</sup> Molteni, Erika, et al. "Illness duration and symptom profile in a large cohort of symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2." medRxiv (2021).

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

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

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

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

<sup>18</sup> Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (2.ª fase) – Relatório de apresentação de resultados. Maio de 2021

variantes de preocupação que podem exigir coberturas vacinais muito elevadas de toda a população para procurar atingir a imunidade de grupo.

### 3. Vacinas contra a COVID-19

Atualmente, estão aprovadas duas vacinas contra a COVID-19 para pessoas entre os 12 e os 18 anos para utilização na União Europeia (UE). A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a extensão da indicação das vacinas Comirnaty®<sup>19</sup> e Spikevax®<sup>20</sup> para pessoas com 12 ou mais anos, tendo a Comissão Europeia concretizado esta aprovação em 31 de maio 2021<sup>21</sup> e 23 de julho 2021<sup>22</sup>, respetivamente.

#### 3.1. Estatuto Regulamentar: Autorização de Introdução no Mercado Condicional

- As vacinas contra a COVID-19 atualmente aprovadas na UE possuem uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) Condicional, nos termos do Artigo 14(7) do Regulamento (CE) No 726/2004<sup>23</sup> e do Regulamento (EC) No 507/2006<sup>24</sup>. Para uma AIM Condicional o medicamento tem de cumprir os seguintes critérios:
  - Balanço benefício-risco positivo;
  - O requerente conseguirá completar a documentação em falta após aprovação;
  - O medicamento preenche uma necessidade médica não satisfeita;
  - O benefício da disponibilidade imediata do medicamento é superior aos riscos inerentes ao facto de ainda serem necessários dados adicionais.
- Uma AIM Condicional é concedida em situações de necessidade médica não satisfeita (*unmet medical need*) ou de emergência (epidemia ou pandemia).
- No Interesse da saúde pública, a AIM Condicional é concedida logo que estejam disponíveis dados sobre a qualidade, o modo de ação, a segurança e a eficácia considerados suficientes para concluir uma razão benefício-risco positiva, sendo este o primeiro critério ou seja, os benefícios da prova de eficácia têm que ser superiores aos seus riscos, em qualquer subpopulação em que venha a ser aprovada.
- São aplicados os mesmos padrões de segurança que para uma AIM Regular.
- Aquando da concessão da AIM são estabelecidas “obrigações específicas”, com datas de cumprimento definidas. A cada submissão dos dados de uma dessas obrigações específicas é elaborado um parecer e tomada uma posição pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA.
- A AIM Condicional é a forma mais apropriada para permitir o acesso dos cidadãos a uma vacina segura e eficaz e suportar campanhas de vacinação em massa, assegurando um elevado padrão de proteção da saúde pública.

<sup>19</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ij-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ij-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

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

<sup>21</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210531152130/anx\\_152130\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210531152130/anx_152130_pt.pdf)

<sup>22</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210723152684/anx\\_152684\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210723152684/anx_152684_en.pdf)

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

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

### 3.2. Comirnaty®

- A extensão da aprovação desta vacina foi baseada num ensaio clínico<sup>25</sup> onde foram vacinadas 1119 pessoas com idades entre os 12 e os 15 anos.<sup>26,27</sup>
- O perfil geral de segurança de Comirnaty® em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos, baseado em dados de monitorização durante, pelo menos, 2 meses após a segunda dose da vacina de 660 adolescentes, foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nesta população foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleias (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e plexia (> 20%).
- Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos de COVID-19 confirmado por RT-PCR e sintomático entre os 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos entre os 1110 participantes que receberam o placebo. Estes resultados indicam que a eficácia vacinal é de 100%, neste grupo etário (IC 95% 78,1-100,0).

### 3.3. Spikevax®

- A extensão da aprovação desta vacina foi baseada num ensaio clínico de Fase 2/3<sup>28</sup>, ainda em curso, aleatorizado, controlado por placebo e ocultado, que decorreu nos EUA e que envolveu 3732 participantes com idades entre os 12 e os 17 anos (aleatorizados 2:1) para receberem 2 doses de Spikevax® ou placebo, com um intervalo de 1 mês entre doses. Neste estudo foram excluídos participantes com história conhecida de infeção prévia por SARS-CoV-2.
- Os dados de segurança nesta população foram obtidos da análise de 3726 participantes que receberam pelo menos 1 dose da vacina (n=2486) ou placebo (n=1240). As reações adversas mais frequentes nesta população foram: dor no local da injeção (97%), cefaleias (78%), mialgia (54%), arrepios (49%), edema/sensibilidade axilar (35%), artralgia (35%), náuseas/vómitos (29%), edema (28%) e eritema (26%) no local da injeção, e plexia (14%).
- Os dados de imunogenicidade foram determinados através da avaliação do título de anticorpos neutralizantes e taxa de seroconversão 28 dias após a segunda dose, numa análise de não-inferioridade, entre um subgrupo dos 12 aos 17 anos (n=340) e participantes com 18 a 25 anos (n=296) do estudo em adultos. A razão das médias geométricas dos títulos de anticorpos neutralizantes nos adolescentes e no grupo dos 18 aos 25 anos foi de 1.08 (95% IC: 0.94 - 1.24). A diferença na taxa de seroconversão foi de 0,2% (95% CI: -1.8 - 2.4).
- A eficácia da vacina no grupo dos 12 aos 17 anos foi determinada numa análise secundária que envolveu 3181 participantes. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos de COVID-19 confirmado por RT-PCR

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

<sup>26</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>27</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ii-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

<sup>28</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151>

e sintomático entre os 2139 participantes que receberam a vacina e 4 casos entre os 1042 participantes que receberam placebo. O número limitado de casos COVID-19 sintomáticos não permitiu, até ao momento, estimar a eficácia vacinal neste grupo etário.

#### 4. Sinal de Segurança: Miocardites e Pericardites

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

- O número de participantes vacinados nos ensaios clínicos que conduziram à aprovação da extensão de indicação das vacinas nos grupos etários dos 12 aos 15 anos para a Comirnaty® e dos 12 aos 17 anos para a Spikevax® é baixo e não permite conhecer eventuais reações adversas muito raras, mas potencialmente graves nestas faixas etárias, principalmente quando comparados com o número de adultos incluídos nos ensaios clínicos para a indicação inicial.
- Está em curso a avaliação de um sinal de segurança pela EMA, associado à ocorrência de miocardite e pericardite após a administração de vacinas mRNA contra a COVID-19. Até ao momento, na União Europeia, foram apenas avaliados casos em pessoas com 18 ou mais anos de idade, não sendo ainda conhecidos os riscos abaixo dessa faixa etária.
- Em comunicado realizado a 9 de julho de 2021, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA concluiu que podem ocorrer, muito raramente, casos de miocardite e pericardite após vacinação com as vacinas Comirnaty® e Spikevax®, tendo em conta uma análise de dados de casos observados na Europa, mas também a nível mundial, nomeadamente Israel e EUA.<sup>29</sup>
- Nos casos ocorridos na Europa, avaliados pelo PRAC, 145 casos de miocardite e 138 casos de pericardite em pessoas vacinadas com Comirnaty®, em 177 milhões de doses administradas, e 19 casos de miocardite e 19 casos de pericardite após vacinação com Spikevax®, em 20 milhões de doses administradas, foram notificados 5 casos com desfecho fatal, tendo 4 destes ocorrido em indivíduos com idade avançada (superior a 80 anos) e/ou com comorbilidades, e 1 caso num indivíduo de 59 anos, não tendo sido, no entanto, estabelecida uma relação causal com este acontecimento.<sup>29</sup>
- O Ministério da Saúde de Israel<sup>30</sup> publicou em junho um relatório preliminar sobre a possível causalidade entre a administração da vacina Comirnaty® e o desenvolvimento de miocardite. Entre dezembro de 2020 e maio de 2021, foram reportados 148 casos de miocardite em 5.401.150 indivíduos vacinados com mais de 16 anos. Na sua maioria os indivíduos permaneceram no hospital até 4 dias, sendo que 95% dos casos foram considerados ligeiros/moderados.
- Em análise realizada pelo *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, em junho de 2021, por milhão

<sup>29</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

<sup>30</sup> <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>

de segundas doses de vacinas de mRNA administradas nos EUA, em diferentes grupos etários, é possível observar uma estimativa do número de casos, hospitalizações, internamentos em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), e mortes associadas a COVID-19, evitados após a vacinação com a segunda dose de uma vacina de mRNA, bem como os casos de miocardite esperados na mesma dimensão populacional após a vacinação com a segunda dose de uma vacina de mRNA, estimando-se que o benefício-risco varie tendo em conta a idade e o sexo, e seja menor em homens com idade inferior a 30 anos (Tabela 4).<sup>31</sup> Nesta análise não foram avaliadas separadamente as pessoas com comorbilidades que nos EUA estima-se que correspondam a 68% das hospitalizações.<sup>32</sup>

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

Sex/Benefits and harms from mRNA vaccination	No. per million vaccine doses administered in each age group (yrs) <sup>‡</sup>				±30%
	12–29	12–17	18–24	25–29	
<b>Male</b>					
<b>Benefit</b>					
COVID-19 cases prevented <sup>§</sup>	11,000	5,700	12,100	15,200	15,300
Hospitalizations prevented	560	215	530	936	4,598
ICU admissions prevented	198	71	127	215	1,242
Deaths prevented	6	2	3	13	700
<b>Harms</b>					
Myocarditis cases expected <sup>¶</sup>	39–47	56–69	45–56	15–18	3–4
<b>Female</b>					
<b>Benefit</b>					
COVID-19 cases prevented <sup>§</sup>	12,500	8,500	14,300	14,700	14,900
Hospitalizations prevented	922	183	1,127	1,459	3,484
ICU admissions prevented	73	38	93	87	707
Deaths prevented	6	1	13	4	347
<b>Harms</b>					
Myocarditis cases expected <sup>¶</sup>	4–5	8–10	4–5	2	1

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

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

<sup>†</sup> Receipt of 2 doses of mRNA COVID-19 vaccine, compared with no vaccination.

<sup>‡</sup> Case numbers have been rounded to the nearest hundred.

<sup>¶</sup> Ranges calculated as ±10% of crude VAERS reporting rates. Estimates include cases of myocarditis, pericarditis, and myopericarditis.

- As miocardites apresentam um curso clínico essencialmente benigno. De acordo com os dados publicados pelo ACIP do CDC, 96% dos casos de miocardite após vacinação foram hospitalizados, não tendo sido registadas mortes.<sup>31</sup>
- Num estudo que analisou 61 casos (média de idades: 26 anos, sexo masculino: 98%) de miocardite após a administração de vacinas de mRNA: todos os doentes apresentavam toracalglia, foram internados durante 4,6 dias, em média, 25% apresentavam compromisso da função ventricular esquerda e a maioria (89%) teve alta com resolução dos sintomas.<sup>33</sup> Contudo, não é conhecido o prognóstico (e eventuais sequelas) a médio/longo prazo deste quadro clínico.

<sup>31</sup> Gargano et al. "Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, June 2021." (2021).

<sup>32</sup> Preston, Leigh Eilyn, et al. "Characteristics and disease severity of US children and adolescents diagnosed with COVID-19." JAMA Network Open 4.4 (2021): e215298-e215298.

<sup>33</sup> Bozkurt, et al. "Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines." Circulation (2021).

## 5. Contextualização dos Riscos e dos Benefícios da Vacinação em Portugal

- Com base nos dados conhecidos, foi realizada uma avaliação de benefício-risco da vacinação deste grupo etário, contextualizada para Portugal (Tabela 5), tendo em conta os seguintes pressupostos:
  - Foram consideradas as idades 12-17 anos, uma vez que as estimativas de miocardites utilizadas nesta avaliação foram calculadas para estas faixas etárias.<sup>36</sup>
  - Existem cerca de 627.087 pessoas em Portugal nestas faixas etárias (Fonte: INE).
  - Foram estimados três cenários de incidências nas idades entre 12 e 17 anos: incidência atual, a 21 de julho de 2021: 520 casos por 100.000 habitantes / 14 dias, metade da incidência atual, e aumento da incidência atual em 50%.
  - Risco de internamento com COVID-19 é de 0,3 – 0,4%<sup>34</sup> (risco de internamento) x 0,67%<sup>35</sup> (apenas 2/3 dos casos de COVID-19 internados foram internados por COVID-19) dos casos de COVID-19 nestas faixas etárias;
  - Assumiu-se que 2%<sup>36</sup> dos hospitalizados são admitidos na UCI;
  - Janela temporal de 120 dias<sup>37</sup> para a prevenção de hospitalizações pela vacina, atendendo à dificuldade em projetar a incidência da infeção a longo prazo;
  - Efetividade vacinal de 95% contra a doença grave (hospitalização);
  - Risco de miocardite após a segunda dose da vacina de mRNA estimado a partir dos dados publicados nos EUA.<sup>38</sup>

<sup>34</sup> Este valor foi estimado por diferentes abordagens focadas na comparação entre o número de crianças hospitalizadas e estimativas do número de crianças que foram infetadas por SARS-CoV-2, recorrendo aos resultados do Inquérito Serológico Nacional e aos registos SINAVE de casos confirmados de COVID-19.

<sup>35</sup> Informações disponibilizadas através de uma coorte pediátrica de um hospital.

<sup>36</sup> Tendo por base os dados hospitalares nacionais de 15-Junho a 25 de Julho de 2021 para as idades em estudo, período onde já se registava predomínio da circulação da VOC Delta.

<sup>37</sup> Gargano et al. "Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, June 2021." (2021).

<sup>38</sup> COVID-19 mRNA vaccines in adolescents and young adults: Benefit-risk discussion. Dr. Megan Wallace and Dr. Sara Oliver - ACIP Meeting, 23.06.2021

**Tabela 5 – Número de casos e hospitalizações por COVID-19 prevenidos com a vacinação universal de adolescentes dos 12-17 anos, num período de 120 dias, em três cenários de incidência face ao número de miocardites esperadas nestas idades.**

	Cenários	Feminino	Masculino	Total
<b>Casos evitados</b>	- 50% da incidência atual	6 585	6 557	13 276
	Incidência atual	13 170	13 115	26 553
	+ 50% da incidência atual	19 755	19 672	39 829
<b>Internamentos evitados (0,3 – 0,4%)</b>	- 50% da incidência atual	13 – 18	13 – 17	27 – 35
	Incidência atual	<b>26 – 35</b>	<b>26 – 35</b>	<b>53 – 71</b>
	+ 50% da incidência atual	40 – 53	39 – 52	80 – 106
<b>Admissões UCI evitadas</b>	- 50% da incidência atual	0	0	1
	Incidência atual	1	1	1
	+ 50% da incidência atual	1	1	2
<b>Miocardites*</b>		<b>2,7</b>	<b>20,1</b>	<b>21,8</b>

\* Miocardites/pericardites esperadas com a vacinação de toda a população na faixa etária dos 12-17 anos, considerando a taxa de ocorrência registada nos dados publicados dos EUA.

- Esta avaliação de benefício-risco tem várias limitações:
  - Inclui as pessoas com 16 e 17 anos, cuja vacinação universal está prevista nos termos da Norma 002/2021 da DGS, podendo sobrestimar o número de casos e hospitalizações prevenidas com a vacinação;
  - Não permite avaliar isoladamente os benefícios esperados da vacinação universal das pessoas saudáveis, podendo sobrestimar o número de hospitalizações prevenidas com a vacinação;
  - O risco de miocardites/pericardites foi extrapolado dos EUA, já que não existem, à data, na União Europeia, dados representativos de farmacovigilância para pessoas com menos de 18 anos vacinadas com vacinas de mRNA;
  - Não foi considerado o impacto da vacinação dos adultos na redução da incidência das faixas etárias dos 12-17 anos;<sup>39,40,41</sup>
  - Não foram considerados outros benefícios potenciais da vacinação, tais como, o impacto da COVID-19 no bem-estar, saúde mental e vida social dos adolescentes;
  - Não foi considerada a dinâmica da situação epidemiológica no contexto de circulação de variantes de preocupação.
- A comparação direta de benefício-risco foi estabelecida entre a prevenção das hospitalizações por COVID-19 e a ocorrência de miocardites, dado que a grande maioria das pessoas com miocardite após a vacinação é hospitalizada.
- O balanço benefício-risco difere entre sexos e depende da incidência de SARS-CoV-2. A diferença entre sexos deve-se essencialmente à diferença na ocorrência

<sup>39</sup> Milman, Oren, et al. "Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals." *Nature Medicine* (2021): 1-3.

<sup>40</sup> Lewis. Does vaccinating adults stop kids from spreading COVID too? *Nature* 594, 312 (2021).

<sup>41</sup> Milman et al. SARS-CoV-2 Infection risk among unvaccinated is negatively associated with community-level vaccination rates. medRxiv 2021.03.26.21254394;

- de miocardites (0,868 e 6,275 por 100.000 vacinados, respetivamente, para o sexo feminino e para o sexo masculino).
- Em Portugal, no atual contexto epidemiológico e no cenário de redução da incidência de infeção por SARS-CoV-2, o número de hospitalizações por COVID-19 prevenidas é muito próximo do número de miocardites esperadas com a vacinação universal de adolescentes, sobretudo para o sexo masculino, pelo que os benefícios podem não superar os riscos.
  - Num cenário de agravamento epidemiológico a avaliação de benefício-risco favorece a vacinação universal dos adolescentes com 12-17 anos.

## RECOMENDAÇÕES

A CTVC propõe:

5. **A vacinação prioritária das pessoas com 16 ou mais anos de idade**, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.
6. **A vacinação dos adolescentes com 12-15 anos com comorbilidades de risco.**
7. Que se mantenha o acompanhamento da evidência científica, já que **os dados disponíveis, à data, não favorecem a recomendação da vacinação universal dos adolescentes saudáveis com 12-15 anos**, nesta fase da Campanha.
8. A possibilidade de acesso à vacinação contra a COVID-19 para qualquer adolescente com 12-15 anos, por prescrição do médico assistente, com base numa avaliação individualizada de benefício-risco, e de acordo com a fase da Campanha de Vacinação em curso, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.

Lisboa, 28 de Julho de 2021

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

*O presente parecer teve a votação favorável de 7 membros, 3 votos contra e 2 abstenções.*



Válder R. Fonseca  
Coordenador da CTVC

## **Anexos**

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

### Anexo III - Nota metodológica para a avaliação de benefício-risco.

#### Nota metodológica – Cálculos Benefício-Risco:

- Realizou-se uma análise de benefícios e riscos da vacinação do grupo etário entre os 12 e 17 anos de idade (inclusive), assumindo três cenários possíveis de incidência no futuro próximo, nomeadamente no Outono de 2021:
  - Cenário otimista - redução em 50% da incidência atual;
  - Incidência atual (21 de julho) de 527 e 503 casos de infeção confirmada por SARS-CoV-2 acumulados em 14 dias por 100 000 indivíduos, respetivamente em raparigas e rapazes<sup>42</sup>;
  - Cenário pessimista - aumento em 50% da incidência atual.
- 2. Assumiu-se que o risco de hospitalização dos infetados com 12 a 17 anos ronda os 0,3 a 0,4%. Este valor obtido por diferentes abordagens focadas no quociente entre o número de crianças hospitalizadas e estimativas do número de crianças que foram infetadas. Nomeadamente, recorrendo aos resultados do 2º Inquérito Serológico Nacional (INSA), aos registos SINAVE de casos confirmados, e aos dados de um hospital, no contexto da Região Lisboa e Vale do Tejo.
- 3. Assumiu-se também que aproximadamente 1/3 dos internados em idade pediátrica não são internados por COVID, mas sim por outras razões, constatando-se depois serem positivos para SARS-CoV-2, com base em informações disponibilizadas por um hospital.
- 4. Finalmente, assumiu-se que 2% dos hospitalizados requerem assistência em medicina intensiva, com base nos dados hospitalares nacionais de 15-Junho a 25-julho/2021 para estas idades, período este já dominado pela VOC delta.
- 5. No que respeita à efetividade vacinal, assumiu-se 95% contra infeção passível de conduzir a hospitalização.
- 6. Para o risco associado a eventos de miocardite (inclui pericardites e miopericardites) após a vacinação com duas doses de vacinas de mRNA, utilizaram-se as estimativas obtidas nos EUA, utilizando-se também uma janela temporal de 120 dias para os cálculos, atendendo à dificuldade em projetar a incidência da infeção a longo prazo.<sup>43</sup>

<sup>42</sup> Fonte dos dados de Incidência: Direção-Geral da Saúde.

<sup>43</sup> Gargano et al. "Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, June 2021." (2021).

**Anexo IV - Recomendações sobre a vacinação de pessoas entre os 12 e os 15 anos de outros países.**

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

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

## Parecer Técnico

### Vacinação contra COVID-19 em crianças e adolescentes

Elaborado a 06.07.2021

#### GRUPO DE ELABORAÇÃO DA ORIENTAÇÃO

Alexandra Dinis<sup>1</sup>, Bárbara Menezes<sup>2</sup>, Catarina Gouveia<sup>3</sup>, Dina Oliveira<sup>4</sup>, Fernanda Rodrigues<sup>5</sup>, Francisco Abecasis<sup>6</sup>, Inês Frade Corvo<sup>7</sup>, José Vilelas<sup>8</sup>, Manuela Costa Alves<sup>9</sup>, Marta Valente Pinto<sup>10</sup>

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

Em junho de 2020, a Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) solicitou um parecer técnico a este Grupo de Trabalho:

“Na sequência da aprovação da vacina COMIRNARTY, na União Europeia, para adolescentes entre os 12 e os 15 anos, discute-se, na comunidade científica, as estratégias de vacinação contra a COVID-19 neste grupo etário. Os documentos relativos à posição da OMS e do ECDC reforçam a importância de garantir a equidade global da vacinação.

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 considerou ser fundamental o parecer de peritos da área pediátrica em Portugal.

Com base nos dados disponíveis à data, a CTVC considera o seguinte:

1. O risco de COVID-19 grave (hospitalização e morte) é muito baixo em crianças e adolescentes;
2. O benefício da vacinação nestes grupos etários terá de ser contextualizado numa análise de risco-benefício, considerando que o benefício será sobretudo a prevenção da infeção (e não a doença grave), numa estratégia de eliminação da circulação do vírus (algo que é ainda incerto se é, ou não, possível);
3. Em relação à segurança, poderão existir alguns efeitos adversos associados à vacina contra a COVID-19, sobretudo em idades mais novas. Contudo, destaca-se o SINAL de segurança reportado pela EMA relativamente à ocorrência de casos de miocardite após a vacinação contra a COVID-19 com vacinas de mRNA, predominantemente em indivíduos com menos de 30 anos;
4. Por outro lado, podem existir alguns grupos de risco clínico acrescido que, nas faixas etárias mais novas, podem beneficiar da vacinação.

Assim, é solicitado um parecer sobre esta matéria, e, em concreto:

1. Deve ser recomendada a vacinação de adolescentes entre os 12 e os 15 anos com comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19?
2. As comorbilidades identificadas como prioritárias na Norma 002/2021 da DGS estão adequadas a estas faixas etárias ou existe necessidade de ajustar a lista da Tabela 3 da Norma, para as crianças e adolescentes? Em caso afirmativo, qual a lista de doenças que deverá ser considerada?
3. Relativamente à vacinação de crianças e adolescentes, saudáveis, qual é o parecer sobre a sua vacinação, considerando, não só a necessária contextualização de risco-benefício, mas também os valores éticos e de equidade global?"

## Parecer do Grupo de Trabalho

Tal como definido na Norma da DGS 002/2021 de 30/01/2021 atualizada a 4/5/2021, a campanha de vacinação contra a COVID-19 para a idade pediátrica, incluiu adolescentes com idade  $\geq 16$  anos, na Fase 1 com Trissomia 21, e na Fase 2 os restantes, com prioridade para os que têm patologias consideradas como de risco acrescido, listadas na Tabela 3 da mesma Norma<sup>1</sup>.

Atendendo à aprovação de uma vacina mRNA contra a COVID-19 na União Europeia, para pessoas com 12 ou mais anos, a CTVC pediu parecer sobre extensão do programa na faixa etária pediátrica entre os 12 e os 15 anos.

Os EUA<sup>2</sup>, Canadá<sup>3</sup> e alguns países europeus<sup>4</sup> decidiram pela administração da vacina a todos os adolescentes com idade  $\geq 12$  anos. Outros países, como a Alemanha e a Holanda, recomendam a administração apenas a grupos de risco para doença grave pela existência de comorbilidades, e a adolescentes em contacto com indivíduos imunodeprimidos<sup>5,6</sup>. Outros encontram-se em processo de decisão<sup>4</sup>.

A vacinação de adolescentes contra COVID-19 deve ser considerada no contexto mais amplo da estratégia de vacinação do país, incluindo os seus objetivos gerais, o estado de implementação e as prioridades. O programa atual, com elevada aceitação pela população portuguesa, tem o potencial de reduzir de forma importante a COVID-19 grave na população com maior risco.

A decisão de vacinação deve ter subjacente uma avaliação de risco-benefício, devendo os benefícios ser superiores aos riscos. Se o benefício for limitado, a importância relativa de potenciais efeitos adversos graves aumenta.

Deste modo, será efetuada uma análise dos potenciais riscos e benefícios de vacinação de adolescentes entre os 12 e os 15 anos, no contexto nacional do programa de vacinação contra a COVID-19 em curso.

Embora reconhecendo toda a importância e prioridade da equidade global da vacinação tal como defendida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), não consideramos que seja do âmbito deste grupo de trabalho emitir pareceres sobre a mesma.

## **Eficácia e Segurança da vacina Comirnaty**

No dia 28 de maio de 2021, o Comité de Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a concessão de uma extensão da Indicação para a vacina *COVID-19 Comirnaty*, de forma a incluir o seu uso em adolescentes dos 12 aos 15 anos<sup>7</sup>. Tal ocorreu após avaliação dos resultados de um ensaio clínico de fase III, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador, no qual participaram 2260 crianças com idades entre os 12 e os 15 anos<sup>8</sup>. Não houve casos de infeção no grupo vacinado, sendo a eficácia de 100% (IC 75.3%-100%). Os efeitos secundários mais comuns foram similares aos observados em pessoas com idade  $\geq$  16 anos: dor no local da injeção (79 a 86%), cansaço (60 a 66%), cefaleia (55 a 65%), dor muscular e articular, arrepios e febre, sendo maioritariamente ligeiros a moderados e com melhoria em poucos dias<sup>8</sup>. Contudo, o número limitado de crianças incluídas no estudo, não permitiu a deteção de efeitos secundários raros. Recentemente foram descritos, nos EUA e em Israel, casos de miocardite/pericardite que ocorreram após a administração das vacinas *Pfizer-BioNtech BNT162b2* e *Moderna mRNA 1273*, principalmente em pessoas com menos de 30 anos de idade<sup>9-12</sup>.

Os resultados de uma avaliação preliminar, apresentados na reunião do *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) COVID-19 Vaccines Work Group*, mostraram que parece ocorrer miocardite/pericardite num número de casos superior ao esperado, predominantemente em adolescentes e adultos jovens, na primeira semana após a segunda dose da vacina e no sexo masculino. A maioria dos casos parece ter manifestações clínicas ligeiras e recuperação completa<sup>9</sup>. No entanto, os dados de incidência em idade pediátrica são limitados e as consequências a longo prazo não são conhecidas. Estão em curso avaliações de segurança detalhadas em vários países.

Há alguma evidência de que as vacinas são efetivas na prevenção da transmissão do vírus no adulto<sup>13,14</sup>, mas não ainda existem dados no grupo etário dos 12 aos 15 anos.

## **Avaliação dos potenciais benefícios com a vacinação**

### **1) Benefícios diretos para a saúde das crianças e adolescentes**

Na região europeia da OMS, entre outubro de 2020 e abril de 2021, apenas 6 a 9% do total de casos de infeção por SARS-CoV-2 reportados ocorreram em crianças entre os 5 e os 14 anos. Nos

EUA, até janeiro de 2021, os dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), mostraram que só 10% dos casos tinham ocorrido em idade pediátrica, correspondendo a menos de 2% das hospitalizações.

Há forte evidência de que o risco de COVID-19 grave (hospitalização e morte) é muito baixo em crianças e adolescentes<sup>15</sup>. Os sintomas são habitualmente ligeiros e muito semelhantes aos presentes noutras doenças respiratórias virais frequentes em idade pediátrica<sup>16-17</sup>.

Assim, para a maioria das crianças e adolescentes, os benefícios de saúde individuais diretos obtidos pela vacinação serão muito provavelmente limitados.

O *Paediatric Inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) ou *Multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C) é uma síndrome inflamatória rara associada à infeção recente por SARS-CoV-2 (18). No Reino Unido, na primeira vaga, a taxa de mortalidade foi de 1%<sup>19</sup>. Nos EUA foi também descrito como raro (2/100.000 < 21 anos), fatal em 1.4%, e ocorrendo predominantemente no grupo etário dos 6-14 anos<sup>20, 21</sup>. A associação temporal e a baixa taxa de positividade da PCR para SARS-CoV-2, sugerem um mecanismo pós-infeccioso em vez de infeção viral aguda, no entanto, a fisiopatologia e os fatores de risco associados a PIMS-TS não estão ainda bem definidos, pelo que não é claro de que forma a vacina poderá influenciar a sua ocorrência ou gravidade. Assim, à data de hoje, os dados são insuficientes para aconselhar a vacinação para prevenção desta entidade. É fundamental a monitorização regular de toda a evidência científica que for surgindo.

Em relação à síndrome pós COVID ou COVID longo, os dados pediátricos são ainda muito escassos. Estão em curso grandes estudos epidemiológicos ([\*Children and young people with Long Covid \(CLOCK\)\*](#) ([publishing.service.gov.uk](http://publishing.service.gov.uk))), que ajudarão a clarificar a dimensão do problema em idade pediátrica.

Até hoje, as variantes do SARS-CoV-2 que foram surgindo demonstraram ter maior transmissibilidade, mas sem evidência de maior gravidade em idade pediátrica<sup>22</sup>. É fundamental continuar a monitorizar cuidadosamente esta evolução.

Como consequência da vacinação da população adulta, à medida que a mesma for aumentando, a percentagem dos casos residuais que ocorrem nos mais jovens, irá inevitavelmente aumentar, mesmo sem aumento dos números absolutos.

Há, no entanto, um grupo pequeno de crianças e adolescentes com determinadas doenças crónicas, que parece ter risco aumentado de doença grave e, como tal, teriam maior benefício com a vacinação.

Um estudo prospetivo do Reino Unido reportou a doença neurológica como a comorbilidade mais prevalente em crianças hospitalizadas com COVID-19 (11%; 65/614)<sup>23</sup>. A análise de uma coorte de adultos com COVID-19 identificou a Síndrome de Down como o mais importante fator de risco para hospitalização e morte, tendo a paralisia cerebral também sido identificada<sup>24</sup>. Embora os dados pediátricos sejam muito limitados, é considerado biologicamente plausível que ambas as condições possam também estar associadas a risco aumentado de COVID-19 grave neste grupo etário<sup>25</sup>.

Na Alemanha, foram definidos como grupos de risco para doença grave em idade pediátrica as crianças e adolescentes que apresentavam as seguintes condições clínicas: obesidade (Índice de Massa Corporal (IMC) > P97), imunodeficiência congénita ou adquirida ou imunossupressão relevante, doença cardíaca cianótica congénita (saturação de O<sub>2</sub> <80%), insuficiência cardíaca grave, hipertensão pulmonar grave, doença pulmonar crónica com compromisso persistente da função pulmonar, insuficiência renal crónica, doenças neurológicas ou neuromusculares crónicas, doenças tumorais malignas, trissomia 21, doenças síndromicas com deficiência grave, diabetes *mellitus* com mau controlo metabólico<sup>6</sup>.

Na Holanda, o grupo considerado de risco para doença grave, inclui os adolescentes dos 12 aos 17 anos para os quais é recomendada a vacina contra a gripe, os jovens com obesidade, com síndrome de *Down* e que por doença tenham de residir em Instituições<sup>5</sup>.

No Reino Unido, está a decorrer uma avaliação dos Internamentos por COVID-19 para definição das entidades clínicas crónicas associadas a maior risco de doença grave na idade pediátrica, que em breve será tornada pública.

Do acima exposto, fica claro que as comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19 grave neste grupo etário precisam de melhor definição, com base em evidência científica adicional, à medida que esta estiver disponível.

A Sociedade de Infeciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria conduziu um estudo sobre COVID-19 pediátrica em Portugal, no qual participou a maioria dos serviços de pediatria. Encontra-se neste momento a analisar os resultados, nomeadamente os fatores de risco para doença grave, que serão comunicados à CTVC com a brevidade possível.

## 2) Benefícios Indiretos

### a) Para a população em geral

As crianças e adolescentes podem ser infetados e transmitir SARS-CoV-2, mas a evidência sugere que o seu papel na transmissão é menos importante do que o dos adultos<sup>26-28</sup>, em particular nas crianças mais jovens, aumentando este risco com a idade<sup>29</sup>. Os dados epidemiológicos parecem demonstrar que as crianças pequenas têm alta probabilidade de contrair a infeção através da transmissão por parte de um membro da família<sup>30</sup>.

Seria importante ter modelos matemáticos que avaliassem o impacto da vacinação das crianças e adolescentes nas hospitalizações e mortes de adultos, considerando a cobertura vacinal já atingida no país e a esperada nos próximos meses.

Não há até à data evidência de que a vacinação de adolescentes tenha impacto na transmissão do vírus.

Já existe alguma evidência de que vacinar adultos reduz o risco de exposição das crianças e adolescentes. Dados de Israel, indicam que a vacinação em massa da população adulta levou a uma redução simultânea dos casos em pessoas não vacinadas com menos de 16 anos, sugerindo que, para além da proteção direta, poderá haver benefício indireto para os indivíduos não vacinados<sup>31</sup>. Assim, um programa de vacinação de adultos com elevadas coberturas vacinais, incluindo o pessoal docente e não docente, bem como os pais ou responsáveis legais, tem o potencial de reduzir o risco de transmissão do vírus às crianças e adolescentes, na escola e em casa, e poderá ser suficiente para prevenir um grande número de casos e surtos no grupo etário pediátrico. É fundamental manter uma monitorização cuidadosa do impacto do programa vacinal em curso em toda a população.

### b) Para indivíduos com alterações imunitárias

Os indivíduos com alterações imunitárias, como definido no Programa Nacional de Vacinação 2020, poderão ter maior risco de doença grave, podem não ter condições para a receber a vacina ou não desenvolver uma resposta imunitária adequada. Assim, a administração da vacina a adolescentes  $\geq 12$  anos que coabitam com adultos ou crianças com imunossupressão poderá

conferir proteção indireta a estes indivíduos. Nestes casos, deverá ser dada informação clara sobre os potenciais riscos e benefícios da vacinação, que será maioritariamente para proteção indireta dos contactos com alterações Imunitárias. O processo de decisão deverá ser individualizado e partilhado com os pais ou outros representantes legais, envolvendo também os adolescentes, que deverão ser ouvidos, de acordo com a sua idade e maturidade.

### 3) Redução de surtos nas escolas

São amplamente reconhecidas as consequências da ausência da escola, que afetam todas as crianças e adolescentes, mas em particular e em larga escala os que pertencem a famílias desfavorecidas, incluindo perturbação do bem-estar psicológico e social, falta de suporte adequado para crianças com necessidades especiais, aumento do risco de obesidade e menor desempenho académico<sup>28, 32-37</sup>, com potencial impacto na qualidade de vida futura e na longevidade.

Vacinar os adolescentes poderia reduzir o risco de surtos na população escolar, permitindo reduzir as ausências e as consequências para a saúde que daí advém, embora não seja claro qual seria esse impacto.

Adicionalmente, atendendo que a Infecção por SARS-CoV-2 neste grupo etário não é mais grave do que a gripe sazonal ou do que infeções causadas por outros vírus respiratórios, na maioria dos casos de infeção por SARS-CoV-2 não seria necessário ficar em casa ou tal aconteceria apenas por um curto período. Atualmente, a maioria do tempo fora da escola é uma consequência das medidas não farmacológicas em vigor, determinadas maioritariamente pela doença no adulto, e é possível que as mesmas possam ser reavaliadas no contexto de um programa de sucesso de vacinação de adultos.

Será também muito importante avaliar qual é o impacto do programa vacinal de adultos em curso nos surtos nas escolas, à medida que a cobertura vacinal aumenta.

Assim, em relação à vacinação universal deste grupo etário com o objetivo de mitigar os efeitos indiretos na educação, à luz do conhecimento atual, não é claro que os potenciais benefícios sejam maiores que os potenciais riscos. Até que mais dados de segurança estejam disponíveis, parece mais prudente agir com precaução.

## **Outras considerações sobre implicações de um programa vacinal universal em crianças e adolescentes**

Um programa de vacinação universal contra a COVID-19 em crianças e adolescentes poderia ter impacto no programa vacinal em curso e potencialmente no restante programa nacional de vacinação e noutros programas de saúde infantil e Juvenil. Este aspeto deverá também ser cuidadosamente avaliado.

## **Conclusão**

Assim, com base no acima referido, consideramos que:

- É fundamental e prioritário manter o processo de vacinação de adultos de forma a atingir elevada cobertura com o esquema completo o mais rapidamente possível;
- Deve ser recomendada a vacinação de pessoas com 12 ou mais anos com comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19 grave;
- Para tal, é necessário definir com urgência as comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19 neste grupo etário - aguardam-se os resultados dos estudos pediátricos que decorrem a nível nacional e internacional;
- A evidência existente é insuficiente para recomendar a vacinação para a prevenção do PIMS-TS/MIS-C;
- Poderá haver benefício indireto na vacinação de adolescentes, com 12 ou mais anos de idade, conviventes com indivíduos com alterações imunitárias dado o maior risco de doença grave e resposta não adequada à vacinação por parte deste grupo. Nesta situação, deverá ser assegurado consentimento informado e a audição do adolescente de acordo com a sua idade e maturidade;
- À luz da evidência atual, atendendo a que os benefícios para o grupo etário pediátrico saudável poderão ser limitados, que os benefícios para a população em geral não são claros, e que há um sinal de segurança em avaliação, consideramos que é prudente

aguardar por mais evidência antes de ser tomada uma decisão de vacinação universal deste grupo etário;

- Mudanças epidemiológicas resultantes de novas variantes poderão alterar estas recomendações;
- É fundamental manter uma monitorização cuidadosa do impacto do programa de vacinação de adultos em curso, à medida que a cobertura vacinal aumenta;
- De salientar que estas recomendações serão revistas sempre que exista evidência científica que o justifique.

A definição das comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19 neste grupo etário estão já a ser trabalhadas por este grupo de trabalho. No entanto, aguardam-se os resultados dos estudos pediátricos que decorrem a nível nacional e Internacional que foram considerados indispensáveis para fundamentação do parecer do grupo de trabalho nesta matéria. Assim, oportunamente (em data dependente da publicação dos estudos), será junto a este parecer documento com definição das referidas comorbilidades.

## Bibliografia

1. Campanha de Vacinação Contra a COVID-19. DGS Norma 002/2021 Available from: <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/05/1027514.pdf>
2. COVID-19 Vaccines for Children and Teens | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/adolescents.html>
3. COVID-19 vaccine for children | Canadian Paediatric Society [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/covid-19-vaccine-for-children>
4. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of adolescents in the EU/EEA [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-adolescents-eueea>
5. Corona vaccination for young people from 12 years old with medical risk | News item | Rijksoverheid.nl [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2021/06/09/coronavaccinatie-voor-jongeren-vanaf-12-jaar-met-medisch-risico>
6. RKI - Impfen - Fragen zur Impfung bei Kindern und Jugendlichen (Stand: 24.6.2021) [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ\\_Liste\\_Impfung\\_Kinder\\_Jugendliche.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html)
7. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>
8. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *The New England journal of medicine* 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34043894>
9. ACIP June 2021 Presentation Slides | Immunization Practices | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>
10. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, Gagliardo C, Collins JS, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics* 2021:e2021052478. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2021-052478>
11. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 10, 2021 Meeting Announcement - 06/10/2021 - 06/10/2021 | FDA [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from:

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-june-10-2021-meeting-announcement>

12. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Shirman N, Weissbach A, Lowenthal A, Ayalon I, et al. Transient Cardiac Injury in Adolescents Receiving the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34077949>
13. Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sars-cov-2-transmission-newly-infected-individuals-previous-infection>
14. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *New England Journal of Medicine* 2021;NEJMc2107717. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2107717>
15. Beck A, Gandhi M. Adjudicating Reasons for Hospitalization Shows That Severe Illness From COVID-19 In Children Is Rare. *Hospital pediatrics* 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34011568>
16. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 Infection in children and newborns: a systematic review [Internet]. Vol. 179, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1029–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424745/>
17. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet* 2020; 396:535–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645347/>
18. Multisystem Inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
19. Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Ollgbu G, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021; 3:100075. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34027512/>
20. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children with Multisystem Inflammatory Syndrome during the

COVID-19      Pandemic.      *JAMA Pediatrics*      2021.      Available      from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33821923/>

21. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
22. Hester Allen A, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, Harris R, et al. Increased household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 Variant of Concern B.1.617.2: a national case-control study.
23. Swann O v., Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: Prospective multicentre observational cohort study. *The BMJ* 2020; 370. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960186/>
24. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 In adults: national derivation and validation cohort study. *The BMJ* 2020; 371. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082154/>
25. Wong BLH, Ramsay ME, Ladhani SN. Should children be vaccinated against COVID-19 now? [Internet]. Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402324/>
26. Jing Q-L, Liu M-J, Zhang Z-B, Fang L-Q, Yuan J, Zhang A-R, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. 2020. Available from: [www.thelancet.com/Infection](http://www.thelancet.com/Infection)
27. Dattner I, Goldberg Y, Katriel G, Yaari R, Gal N, Miron Y, et al. The role of children in the spread of COVID-19: Using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the relative susceptibility and Infectivity of children. *PLoS Computational Biology* 2021; 17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33571188/>
28. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 175, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2021. p. 143–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975552/>
29. Lessler J, Grabowski MK, Grantz KH, Badillo-Golcochea E, Metcalf CJE, Lupton-Smith C, et al. Household COVID-19 risk and in-person schooling. *Science* 2021; 372:1092–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33927057/>

30. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in children and adolescents: A systematic review [Internet]. Vol. 174, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2020. p. 882–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
31. Milman O, Yelin I, Aharony N, Katz R, Herzal E, Ben-Tov A, et al. SARS-CoV-2 Infection risk among unvaccinated Is negatively associated with community-level vaccination rates. *medRxiv* 2021:2021.03.26.21254394. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.26.21254394>
32. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, Libal E, Bitan M, Cardash T, et al. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. *Eurosurveillance* 2020; 25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720636/>
33. Lopez AS, Hill M, Antezano J, Vilven D, Rutner T, Bogdanow L, et al. Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities — Salt Lake City, Utah, April–July 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69:1319–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941418/>
34. Szablewski CM, Chang KT, Brown MM, Chu VT, Yousaf AR, Anyalechi N, et al. SARS-CoV-2 Transmission and Infection Among Attendees of an Overnight Camp — Georgia, June 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69:1023–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759921/>
35. Ismail SA, Saliba V, Lopez Bernal J, Ramsay ME, Ladhani SN. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. *The Lancet Infectious Diseases* 2021; 21:344–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306981/>
36. Falk A, Benda A, Falk P, Steffen S, Wallace Z, Høeg TB. COVID-19 Cases and Transmission in 17 K–12 Schools — Wood County, Wisconsin, August 31–November 29, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2021; 70:136–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507890/>
37. Flasche S, Edmunds WJ. The role of schools and school-aged children in SARS-CoV-2 transmission [Internet]. Vol. 21, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2021. p. 298–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306981/>

## Parecer Técnico

### Vacinação contra COVID-19 em crianças e adolescentes

Elaborado em 06.07.2021

Revisto em 26.07.2021

#### GRUPO DE ELABORAÇÃO DA ORIENTAÇÃO

Alexandra Dinis<sup>1</sup>, Bárbara Menezes<sup>2</sup>, Catarina Gouveia<sup>3</sup>, Dina Oliveira<sup>4</sup>, Fernanda Rodrigues<sup>5</sup>, Francisco Abecasis<sup>6</sup>, Inês Frade Corvo<sup>7</sup>, José Vilelas<sup>8</sup>, Manuela Costa Alves<sup>9</sup>, Marta Valente Pinto<sup>10</sup>

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

Em junho de 2021, a Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) solicitou um parecer técnico a este Grupo de Trabalho:

“Na sequência da aprovação da vacina COMIRNARTY, na União Europeia, para adolescentes entre os 12 e os 15 anos, discute-se, na comunidade científica, as estratégias de vacinação contra a COVID-19 neste grupo etário. Os documentos relativos à posição da OMS e do ECDC reforçam a importância de garantir a equidade global da vacinação.

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 considerou ser fundamental o parecer de peritos da área pediátrica em Portugal.

Com base nos dados disponíveis à data, a CTVC considera o seguinte:

1. O risco de COVID-19 grave (hospitalização e morte) é muito baixo em crianças e adolescentes;
2. O benefício da vacinação nestes grupos etários terá de ser contextualizado numa análise de risco-benefício, considerando que o benefício será sobretudo a prevenção da infeção (e não a doença grave), numa estratégia de eliminação da circulação do vírus (algo que é ainda incerto se é, ou não, possível);
3. Em relação à segurança, poderão existir alguns efeitos adversos associados à vacina contra a COVID-19, sobretudo em idades mais novas. Contudo, destaca-se o SINAL de segurança reportado pela EMA relativamente à ocorrência de casos de miocardite após a vacinação contra a COVID-19 com vacinas de mRNA, predominantemente em indivíduos com menos de 30 anos;
4. Por outro lado, podem existir alguns grupos de risco clínico acrescido que, nas faixas etárias mais novas, podem beneficiar da vacinação.

Assim, é solicitado um parecer sobre esta matéria, e, em concreto:

1. Deve ser recomendada a vacinação de adolescentes entre os 12 e os 15 anos com comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19?
2. As comorbilidades identificadas como prioritárias na Norma 002/2021 da DGS estão adequadas a estas faixas etárias ou existe necessidade de ajustar a lista da Tabela 3 da Norma, para as crianças e adolescentes? Em caso afirmativo, qual a lista de doenças que deverá ser considerada?
3. Relativamente à vacinação de crianças e adolescentes, saudáveis, qual é o parecer sobre a sua vacinação, considerando, não só a necessária contextualização de risco-benefício, mas também os valores éticos e de equidade global?”

No dia 21.07.2021, a CTCV solicitou ao grupo de trabalho uma apreciação das evidências e da evolução do conhecimento científico desde a data da emissão do parecer.

“A evidência científica evolui, no contexto da COVID-19, de forma muito rápida e dinâmica.

Desde a emissão do parecer técnico do grupo de trabalho sobre a “vacinação contra a COVID-19 em crianças e adolescentes”, a 6 de julho de 2021, foram conhecidas mais peças de evidência, bem como recomendações de outros países, como por exemplo o UK (<https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-advice-on-covid-19-vaccination-of-children-and-young-people>), e o Canada que atualizou as suas recomendações a 12 de julho (<https://www.cps.ca/en/documents/position/covid-19-vaccine-for-children>).

Para além das recomendações de outros países, foi conhecida a posição da EMA após a avaliação de segurança levada a cabo pelo PRAC, a 9 de julho (<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>), bem como, da mesma data, a análise atualizada realizada pelo ACIP do CDC nos EUA. Foram igualmente publicados alguns artigos que procuraram sistematizar os dados conhecidos sobre a ocorrência de miocardites e pericardites.

Por outro lado, foi aprovada, a 23/07/2021, a extensão da utilização da Spikevax para os 12 – 17 anos, o que, naturalmente, aumentou o número de pessoas vacinadas em ensaios clínicos randomizados, face aos dados já conhecidos para a vacina Comirnaty.”

## Parecer do Grupo de Trabalho

Tal como definido na Norma da DGS 002/2021 de 30/01/2021 atualizada a 4/5/2021, a campanha de vacinação contra a COVID-19 para a Idade pediátrica, incluiu adolescentes com idade  $\geq 16$  anos, na Fase 1 com Trissomia 21, e na Fase 2 os restantes, com prioridade para os que têm patologias consideradas como de risco acrescido, listadas na Tabela 3 da mesma Norma<sup>1</sup>.

Atendendo às evidências e evolução do conhecimento científico desde a data da emissão do primeiro parecer sobre extensão do programa na faixa etária pediátrica entre os 12 e os 15 anos, a CTVC solicitou a este Grupo de Trabalho avaliação da necessidade de atualização do mesmo, o que passamos a fazer.

Os EUA, Canadá e vários países europeus decidiram pela administração de uma vacina de mRNA a todos os adolescentes com idade  $\geq 12$  anos. Outros países, recomendam a sua administração apenas a grupos de risco para doença grave pela existência de comorbilidades, alguns estendendo-a a adolescentes em contacto com indivíduos imunodeprimidos, e outros, como é caso da Alemanha e Suíça, permitindo também acesso a adolescentes saudáveis por decisão dos pais e do adolescente<sup>2-6</sup>. Recentemente, também o Reino Unido anunciou a vacinação das crianças das crianças dos 12 aos 15 anos pertencentes a grupos de risco<sup>7</sup>. Alguns países encontram-se ainda em processo de decisão<sup>4</sup>.

A vacinação de adolescentes contra COVID-19 deve ser considerada no contexto mais amplo da estratégia de vacinação do país, incluindo os seus objetivos gerais, o estadió de implementação e as prioridades. O programa atual, com elevada aceitação pela população portuguesa, tem o potencial de reduzir de forma importante a COVID-19 grave na população com maior risco.

A decisão de vacinação em geral deve ter subjacente uma avaliação de risco-benefício, devendo os benefícios ser inequivocamente e substancialmente superiores aos riscos. Se o benefício for limitado, a importância relativa de potenciais efeitos adversos graves aumenta. Numa análise efetuada no Reino Unido, que pretendeu quantificar a visão do público sobre os julgamentos de valor na tomada de decisão sobre vacinas, foi constatado que a prevenção de efeitos adversos foi, em qualquer faixa etária, considerada três vezes mais importante do que a prevenção da infeção natural numa criança<sup>8</sup>.

Deste modo, será efetuada uma análise dos potenciais riscos e benefícios de vacinação de adolescentes entre os 12 e os 15 anos, no contexto nacional do programa de vacinação contra a COVID-19 em curso.

Embora reconhecendo toda a importância e prioridade da equidade global da vacinação tal como defendida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), não consideramos que seja do âmbito deste grupo de trabalho emitir pareceres sobre a mesma.

## **Eficácia, segurança e Impacto na transmissão das vacinas Comirnaty e Spikevax**

No dia 28 de maio de 2021, o Comité de Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a concessão de uma extensão da indicação para a vacina COVID-19 *Comirnaty*, de forma a incluir o seu uso em adolescentes dos 12 aos 15 anos<sup>9</sup>. Tal ocorreu após avaliação dos resultados de um ensaio clínico de fase III, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador, no qual participaram 2260 crianças (1131 receberam a vacina) com idades entre os 12 e os 15 anos<sup>10</sup>. Não houve casos de infeção no grupo vacinado, sendo a eficácia de 100% (IC 75.3%-100%). Os efeitos secundários mais comuns foram similares aos observados em pessoas com idade  $\geq 16$  anos: dor no local da injeção (79 a 86%), cansaço (60 a 66%), cefaleia (55 a 65%), dor muscular e articular, arrepios e febre, sendo maioritariamente ligeiros a moderados e com melhoria em poucos dias<sup>10</sup>. Contudo, o número limitado de crianças incluídas no estudo, não permitiu a deteção de efeitos secundários raros.

No dia 23 de julho de 2021, o Comité de Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a concessão de uma extensão da indicação para a vacina COVID-19 *Spikevax*, de forma a incluir o seu uso em adolescentes dos 12 aos 17 anos<sup>11</sup>. Tal ocorreu após avaliação dos resultados de um ensaio clínico no qual participaram 3732 crianças (2136 receberam a vacina) com idades entre os 12 e os 17 anos. Não houve casos de infeção no grupo vacinado, tendo havido 4 no grupo controlo. Os efeitos secundários mais comuns foram similares aos observados em pessoas com idade  $\geq 18$  anos: dor no local da injeção, cansaço, cefaleia, dor muscular e articular, arrepios e febre, sendo maioritariamente ligeiros a moderados e com melhoria em poucos dias. Também neste caso, o número limitado de crianças incluídas no estudo, não permitiu a deteção de efeitos secundários raros.

Foram descritos, nos EUA e em Israel, casos de miocardite/pericardite que ocorreram após a administração das vacinas *Pfizer-BioNtech BNT162b2* e *Moderna mRNA 1273*, principalmente em pessoas com menos de 30 anos de idade<sup>12-15</sup>.

Os resultados de uma avaliação preliminar, apresentados na reunião do *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) COVID-19 Vaccines Work Group*, mostraram que parece ocorrer miocardite/pericardite num número de casos superior ao esperado, predominantemente em adolescentes e adultos jovens, na primeira semana após a segunda dose da vacina e no sexo masculino. Numa publicação recente estimaram que, por cada milhão de segundas doses administradas a rapazes dos 12 aos 17 anos, ocorrerão 56 a 69 casos de miocardite, sendo prevenidas 2 mortes e 71 admissões em cuidados intensivos por COVID-19<sup>16</sup>.

A maioria dos casos de miocardite/pericardite parece ter manifestações clínicas ligeiras e recuperação completa<sup>12</sup>. No entanto, os dados de incidência em idade pediátrica são limitados, as consequências a longo prazo não são conhecidas e terão que ser monitorizadas para confirmar que não ocorrerão sequelas da lesão do músculo cardíaco.

Continuam em curso avaliações de segurança detalhadas e os próximos meses permitirão uma avaliação formal de dados de segurança pós-implementação de vacinação em massa de adultos jovens e adolescentes em vários países, nomeadamente EUA e Israel.

Há evidência crescente de que as vacinas são efetivas na prevenção da transmissão do vírus nos adultos vacinados<sup>17,18</sup>, mas ainda não existem dados no grupo etário dos 12 aos 15 anos.

## **Avaliação dos potenciais benefícios com a vacinação**

### **1) Benefícios diretos para a saúde das crianças e adolescentes**

Na região europeia da OMS, entre outubro de 2020 e abril de 2021, apenas 6 a 9% do total de casos de infeção por SARS-CoV-2 reportados ocorreram em crianças entre os 5 e os 14 anos. Nos EUA, até janeiro de 2021, os dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), mostraram que só 10% dos casos tinham ocorrido em idade pediátrica, correspondendo a menos de 2% das hospitalizações.

Os sintomas são habitualmente ligeiros e muito semelhantes aos presentes noutras doenças respiratórias virais frequentes em idade pediátrica<sup>19,20</sup>. Há forte evidência de que o risco de COVID-19 grave (hospitalização e morte) é muito baixo em crianças e adolescentes<sup>21</sup>. Uma avaliação recente da mortalidade em crianças e jovens em Inglaterra durante o primeiro ano de pandemia, através de um estudo nacional usando dados ligados aos relatórios de mortalidade infantil, concluiu que 99,995% dos que apresentaram um teste SARS-CoV-2 positivo sobreviveram, confirmando que a doença é muito raramente fatal, mesmo entre aqueles com comorbilidades. As 25 mortes ocorridas como resultado da infeção por SARS-CoV-2 correspondem a uma taxa de mortalidade pela infeção de 0,2/100,000 e representaram 0,8% das mortes pediátricas por todas as causas. Destas crianças e adolescentes, 76% tinha pelo menos uma doença crónica<sup>22</sup> (*preprint*).

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

Numa análise preliminar dos dados referentes a cinco hospitais portugueses com valência pediátrica que são centro de referência para internamento de doentes com SARS-CoV-2, foram identificados 175 internamentos distribuídos da seguinte forma: Hospital de Braga= 27, Centro

Materno-Infantil do Norte (CMIN)= 35 , Hospital de São João (HSJ)= 32, Hospital Pediátrico de Coimbra (CHUC-HP)= 43 e Hospital de Santa Maria (HSM)= 38.

Foi efetuada uma sub-análise das causas de internamento nesta população, que foram classificadas em internamento por COVID-9 (C)= 94, internamento provável por COVID 19 (PC)= 10, Internamento provavelmente por outra causa não COVID 19 (PNC)= 25, Internamento não COVID 19 (NC)= 46. Dos 175 Internamentos em crianças com PCR + para SARS-CoV-2, 104/175 (59%) foram considerados por COVID-19 (definitiva ou provável).

Uma análise dos Internamentos em todas as unidades de cuidados intensivos pediátricas portuguesas até maio de 2021, revelou 17 Internamentos por COVID-19 e/ou PCR + para SARS-CoV-2 (2 no Norte, 2 no Centro e 11 no Sul). Ocorreu uma morte num doente com doença cardíaca prévia e 9/17 (53%) tinham comorbilidades.

Assim, com base na evidência atual, para a maioria das crianças e adolescentes, os benefícios de saúde individuais diretos obtidos pela vacinação serão provavelmente limitados e muito inferiores aos dos adultos.

O *Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) ou *Multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C) é uma síndrome inflamatória rara associada à infeção recente por SARS-CoV-2. No Reino Unido, na primeira vaga, a taxa de mortalidade foi de 1%<sup>23</sup>. Nos EUA foi também descrito como raro, fatal em 1.4%, e ocorrendo predominantemente no grupo etário dos 6-14 anos<sup>24</sup>. Um estudo multicêntrico recente reforçou o seu prognóstico favorável<sup>25</sup>. A associação temporal e a baixa taxa de positividade da PCR para SARS-CoV-2, sugerem um mecanismo pós-infeccioso em vez de infeção viral aguda, no entanto, a fisiopatologia e os fatores de risco associados a PIMS-TS não estão ainda bem definidos. Assim, vacinar adolescentes poderia reduzir o risco de ocorrência de PIMS-TS, embora até à data ainda não haja evidência para o afirmar, e seria necessário vacinar um elevado número de adolescente para prevenir esta doença rara. É fundamental manter uma monitorização regular de toda a evidência científica que for surgindo.

A análise acima referida dos dados de internamento em todas as unidades de cuidados intensivos pediátricas portuguesas, revelou 41 internamentos por PIMS-TS (7 no Norte, 3 no Centro, 30 no Sul, 1 na Madeira). A evolução foi favorável em todos os casos.

Em relação à síndrome pós COVID ou COVID longo, os dados pediátricos são ainda muito escassos, parecendo, no entanto, que esta entidade é mais frequente do que no adulto<sup>26</sup>. Estão em curso grandes estudos epidemiológicos (*Children and young people with Long Covid (CLoCK)* ([publishing.service.gov.uk](https://publishing.service.gov.uk))), que ajudarão a clarificar a dimensão do problema em idade pediátrica.

Até hoje, as variantes do SARS-CoV-2 que foram surgindo demonstraram ter maior transmissibilidade, mas sem evidência de maior gravidade em idade pediátrica<sup>27</sup>. É fundamental continuar a monitorizar cuidadosamente esta evolução.

Há, no entanto, um grupo pequeno de crianças e adolescentes com determinadas doenças crónicas, que parece ter risco aumentado de doença grave e, como tal, teriam maior benefício com a vacinação.

Um estudo prospetivo do Reino Unido reportou a doença neurológica como a comorbilidade mais prevalente em crianças hospitalizadas com COVID-19 (11%; 65/614)<sup>28</sup>. A análise de uma coorte de adultos com COVID-19 identificou a Síndrome de Down como o mais importante fator de risco para hospitalização e morte, tendo a paralisia cerebral também sido identificada<sup>29</sup>. Embora os dados pediátricos sejam muito limitados, é considerado biologicamente plausível que ambas as condições possam também estar associadas a risco aumentado de COVID-19 grave neste grupo etário<sup>30</sup>.

Na Alemanha, foram definidos como grupos de risco para doença grave em idade pediátrica as crianças e adolescentes que apresentavam as seguintes condições clínicas: obesidade (Índice de Massa Corporal (IMC) > P97), imunodeficiência congénita ou adquirida ou imunossupressão relevante, doença cardíaca cianótica congénita (saturação de O<sub>2</sub> <80%), insuficiência cardíaca grave, hipertensão pulmonar grave, doença pulmonar crónica com compromisso persistente da função pulmonar, insuficiência renal crónica, doenças neurológicas ou neuromusculares crónicas, doenças tumorais malignas, trissomia 21, doenças síndromicas com deficiência grave, diabetes *mellitus* com mau controlo metabólico<sup>6</sup>.

Na Holanda, o grupo considerado de risco para doença grave, inclui os adolescentes dos 12 aos 17 anos para os quais é recomendada a vacina contra a gripe, os jovens com obesidade, com síndrome de *Down* e que por doença tenham de residir em instituições<sup>5</sup>.

Em Inglaterra, foi recentemente publicada uma avaliação dos internamentos e mortes por COVID-19 para definição das entidades clínicas crónicas associadas a maior risco de doença grave em idade pediátrica, confirmando maior risco na presença de doença neurológica e problemas médicos complexos envolvendo mais do que um sistema<sup>31</sup> (*preprint*). Este país definiu recentemente como grupos de risco para doença grave, os adolescentes com imunodeficiências, com deficiências neurológicas graves, com síndrome de *Down*, e com deficiências de aprendizagem múltiplas ou graves<sup>7</sup>.

A definição das comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19 neste grupo etário está em processo de elaboração por este grupo de trabalho.

## 2) Benefícios indiretos

### a) Para a população em geral

A evidência atual sugere que embora as crianças e adolescentes transmitam o vírus, o seu papel é menos importante do que o dos adultos<sup>32-34</sup>, em particular nas crianças mais jovens, aumentando este risco com a idade<sup>35</sup>.

Vacinar adolescentes, poderia reduzir o risco de transmissão. No entanto, não há até à data evidência do impacto que a vacinação deste grupo etário teria na transmissão do vírus na comunidade.

Há evidência crescente de que vacinar adultos reduz o risco de exposição das crianças e adolescentes. Dados de Israel, indicam que a vacinação em massa da população adulta levou a uma redução simultânea dos casos em pessoas não vacinadas com menos de 16 anos,

sugerindo que, para além da proteção direta, poderá haver benefício indireto para os indivíduos não vacinados<sup>37</sup>. Outro estudo Israelita, reportou que as taxas de vacinação de 177 comunidades geograficamente definidas estavam associadas a um declínio substancial nas infeções de indivíduos com idades menores de 16 anos, que não foram vacinados. Em média, para cada 20 pontos percentuais de indivíduos vacinados numa determinada população, a fração de testes positivo para a população não vacinada diminuiu cerca de duas vezes. Esses resultados fornecem evidências observacionais de que a vacinação dos adultos também fornece proteção cruzada para os indivíduos não vacinados na comunidade<sup>38</sup>. Dados dos EUA demonstraram também que a vacinação de adultos está associada a redução de casos nas crianças<sup>39</sup>. Assim, se estes dados se confirmarem noutras regiões com elevada cobertura vacinal de adultos, estes programas poderão ser suficientes para prevenir um grande número de casos e surtos em toda a população, incluindo no grupo etário pediátrico. A monitorização do impacto em toda a população do programa vacinal de adultos, em curso em vários países, ajudará a responder a esta questão num futuro próximo.

Seria muito importante ter modelos matemáticos que avaliassem o impacto da vacinação das crianças e adolescentes nas hospitalizações e mortes de adultos, considerando a cobertura vacinal já atingida em Portugal e a esperada nos próximos meses.

## **b) Para indivíduos com alterações imunitárias**

Os indivíduos com alterações imunitárias, como definido no Programa Nacional de Vacinação 2020, poderão ter maior risco de doença grave, podem não ter condições para a receber a vacina ou não desenvolver uma resposta imunitária adequada. Assim, a administração da vacina a adolescentes  $\geq 12$  anos que coabitam com adultos ou crianças com alterações imunitárias poderá conferir proteção indireta a estes indivíduos. Nestes casos, deverá ser dada informação clara sobre os potenciais riscos e benefícios da vacinação, que será maioritariamente para proteção indireta dos contactos com alterações imunitárias. O processo de decisão deverá ser individualizado e partilhado com os pais ou outros representantes legais, envolvendo também os adolescentes, que deverão ser ouvidos, de acordo com a sua idade e maturidade.

## **3) Redução de surtos nas escolas**

São amplamente reconhecidas as consequências da ausência da escola, que afetam todas as crianças e adolescentes, mas em particular e em larga escala os que pertencem a famílias desfavorecidas, incluindo perturbação do bem-estar psicológico e social, falta de suporte adequado para crianças com necessidades especiais, aumento do risco de obesidade e menor desempenho académico<sup>34, 40-45</sup>, com potencial impacto na qualidade de vida futura e na longevidade.

Em teoria, a vacinação de adolescentes poderá reduzir o risco de surtos na população escolar, permitindo reduzir as ausências e as consequências para a saúde que daí advém, embora ainda não exista evidência que demonstre qual seria esse impacto.

Aplicam-se aqui as restantes considerações feitas no ponto 2. a) relativas ao impacto do programa vacinal de adultos em curso nos surtos nas escolas, à medida que a cobertura vacinal aumenta.

Atualmente, a maioria do tempo fora da escola é uma consequência das medidas não farmacológicas em vigor, determinadas maioritariamente pela doença no adulto, e é possível que as mesmas possam ser reavaliadas no contexto de um programa de sucesso de vacinação de adultos.

Já há alguma evidência a demonstrar que há medidas não farmacológicas que poderão ter impacto na redução dos isolamentos profiláticos e consequentes faltas à escola. Foram recentemente divulgados os resultados de ensaio clínico controlado randomizado com alunos e funcionários de 49 escolas secundárias na Inglaterra. As escolas foram randomizadas para auto-isolamento de contactos COVID-19 durante 10 dias (controlo) ou para testes diários de antigénio, permanecendo na escola se teste negativo. O teste de antigénio diário não foi inferior ao auto-isolamento para controlo da transmissão de SARS-CoV-2. As taxas de COVID-19 em contactos na escola, tanto no grupo de intervenção como no grupo de controlo foram inferiores a 2%, concluindo os autores que o teste de antigénio diário é uma alternativa segura ao isolamento na sequência de exposições na escola<sup>45</sup> (*preprint*).

Assim, em relação à vacinação universal deste grupo etário com o objetivo de mitigar os efeitos indiretos na educação, à luz do conhecimento atual, não é claro que os potenciais benefícios sejam inequivocamente superiores aos potenciais riscos. Adicionalmente, começa a surgir evidência de que há outras medidas, nomeadamente não farmacológicas, que poderão ter impacto na redução dos isolamentos profiláticos.

## **Outras considerações sobre implicações de um programa vacinal universal em crianças e adolescentes**

Um programa de vacinação universal contra a COVID-19 em crianças e adolescentes poderia ter impacto no programa vacinal em curso e potencialmente no restante programa nacional de vacinação e noutros programas de saúde infantil e juvenil. Este aspeto deverá também ser cuidadosamente avaliado.

## Conclusão

Assim, com base no aclma referido, consideramos que:

- É fundamental e prioritário manter o processo de vacinação de adultos de forma a atingir elevada cobertura, o mais rapidamente possível;
- À luz da evidência atual, atendendo a que os benefícios diretos para o grupo etário pediátrico saudável parecem ser limitados, que a dimensão dos potenciais benefícios indiretos para a população pediátrica e para a comunidade não é clara, e que há um sinal de segurança em avaliação, numa análise de risco-benefício, os benefícios não são inequivocamente e substancialmente superiores aos riscos. Assim, considera-se prudente aguardar por mais evidência científica antes de ser tomada uma decisão de vacinação universal deste grupo etário;
- Deve ser efetuada uma monitorização cuidadosa do impacto do programa de vacinação de adultos em curso, na transmissão ao grupo etário pediátrico, à medida que a cobertura vacinal aumenta;
- Deve ser recomendada a vacinação de pessoas com 12 ou mais anos com comorbilidades associadas a risco acrescido para COVID-19 grave;
- Deve ser seguida atentamente a evidência sobre o papel de medidas não farmacológicas na redução do isolamento profilático neste grupo etário;
- Mudanças epidemiológicas resultantes de novas variantes poderão alterar estas recomendações;
- De salientar que estas recomendações serão revistas sempre que exista evidência científica que o justifique.

## Bibliografia

1. Campanha de Vacinação Contra a COVID-19. DGS Norma 002/2021 Available from: <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/05/i027514.pdf>
2. COVID-19 Vaccines for Children and Teens | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/adolescents.html>
3. COVID-19 vaccine for children | Canadian Paediatric Society [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/covid-19-vaccine-for-children>
4. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of adolescents in the EU/EEA [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-adolescents-eueea>
5. Corona vaccination for young people from 12 years old with medical risk | News item | Rijksoverheid.nl [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2021/06/09/coronavaccinatie-voor-jongeren-vanaf-12-jaar-met-medisch-risico>
6. RKI - Impfen - Fragen zur Impfung bei Kindern und Jugendlichen (Stand: 24.6.2021) [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ\\_Liste\\_Impfung\\_Kinder\\_Jugendliche.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html)
7. <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-advice-on-covid-19-vaccination-of-children-and-young-people>
8. Luyten J, Kessels R, Atkins K, et al. Quantifying the public's view on social value judgments in vaccine decision-making: A discrete choice experiment. *Soc Sci Med.* 2019 May;228:181-193. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.03.025
9. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>
10. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *The New England Journal of medicine* 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34043894>
11. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approved-children-aged-12-17-eu>
12. ACIP June 2021 Presentation Slides | Immunization Practices | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>
13. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, Gagliardo C, Collins JS, et al. Symptomatic Acute Myocarditis In Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics* 2021:e2021052478. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2021-052478>
14. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 10, 2021 Meeting Announcement - 06/10/2021 - 06/10/2021 | FDA [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-june-10-2021-meeting-announcement>

15. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Shirman N, Weissbach A, Lowenthal A, Ayalon I, et al. Transient Cardiac Injury In Adolescents Receiving the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34077949>
16. Gargano J, Wallace M, Hadler S, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR*. July 9, 2021;70(27):977-982
17. Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected Individuals with documented previous infection or vaccination [Internet]. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sars-cov-2-transmission-newly-infected-Individuals-previous-infection>
18. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *New England Journal of Medicine* 2021: NEJMc2107717. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2107717>
19. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 Infection in children and newborns: a systematic review [Internet]. Vol. 179, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1029–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424745/>
20. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet* 2020; 396:535–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645347/>
21. Beck A, Gandhi M. Adjudicating Reasons for Hospitalization Shows That Severe Illness From COVID-19 in Children Is Rare. *Hospital pediatrics* 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34011568>
22. Smith C, Odd D, Harwood E, et al. Deaths in Children and Young People in England following SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year: a national study using linked mandatory child death reporting data. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.07.21259779v1>
23. Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Oligbu G, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021; 3:100075. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34027512/>
24. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends In Geographic and Temporal Distribution of US Children with Multisystem Inflammatory Syndrome during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatrics* 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33821923/>
25. McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome In Children. *N Engl J Med* 2021 ;385(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa2102968.
26. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, al. E. Illness duration and symptom profile in a large cohort of symptomatic UK school-aged children tested for SARS3 CoV-2. *MedRxiv* 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.05.21256649>.
27. Hester Allen A, Vusirikala A, Flannagan J, Twohlg KA, Zaidi A, Harris R, et al. Increased household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 Variant of Concern B.1.617.2: a national case-control study.
28. Swann O v., Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: Prospective

- multicentre observational cohort study. *The BMJ* 2020; 370. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960186/>
29. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *The BMJ* 2020; 371. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082154/>
  30. Wong BLH, Ramsay ME, Ladhani SN. Should children be vaccinated against COVID-19 now? [Internet]. *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402324/>
  31. Ward J, Harwood R, Smith C, et al. Risk factors for intensive care admission and death amongst children and young people admitted to hospital with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.21259785v1>
  32. Jing Q-L, Liu M-J, Zhang Z-B, Fang L-Q, Yuan J, Zhang A-R, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. 2020. Available from: [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection)
  33. Dattner I, Goldberg Y, Katriel G, Yaari R, Gal N, Miron Y, et al. The role of children in the spread of COVID-19: Using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the relative susceptibility and infectivity of children. *PLoS Computational Biology* 2021; 17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33571188/>
  34. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 175, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2021. p. 143–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975552/>
  35. Lessler J, Grabowski MK, Grantz KH, Badillo-Goicoechea E, Metcalf CJE, Lupton-Smith C, et al. Household COVID-19 risk and in-person schooling. *Science* 2021; 372:1092–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33927057/>
  36. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review [Internet]. Vol. 174, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2020. p. 882–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
  37. Milman O, Yellin I, Aharony N, Katz R, Herzel E, Ben-Tov A, et al. SARS-CoV-2 infection risk among unvaccinated is negatively associated with community-level vaccination rates. *medRxiv* 2021:2021.03.26.21254394. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.26.21254394>
  38. Milman O, Yellin I, Aharony N, et al. Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals. *Nat Med*. 2021 Jun 10. doi: 10.1038/s41591-021-01407-5.
  39. Lewis D. Does vaccinating adults stop kids from spreading COVID too? 2021. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01549-z>
  40. Stejn-Zamir C, Abramson N, Shoob H, Libal E, Bitan M, Cardash T, et al. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. *Eurosurveillance* 2020; 25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720636/>
  41. Lopez AS, Hill M, Antezano J, Vilven D, Rutner T, Bogdanow L, et al. Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities — Salt Lake City, Utah, April–July 2020. *MMWR*

- Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69:1319–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941418/>
42. Szablewski CM, Chang KT, Brown MM, Chu VT, Yousaf AR, Anyalechi N, et al. SARS-CoV-2 Transmission and Infection Among Attendees of an Overnight Camp — Georgia, June 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69:1023–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759921/>
43. ismail SA, Saliba V, Lopez Bernal J, Ramsay ME, Ladhani SN. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. *The Lancet Infectious Diseases* 2021; 21:344–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306981/>
44. Falk A, Benda A, Falk P, Steffen S, Wallace Z, Høeg TB. COVID-19 Cases and Transmission in 17 K–12 Schools — Wood County, Wisconsin, August 31–November 29, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2021; 70:136–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507890/>
45. Flasche S, Edmunds WJ. The role of schools and school-aged children in SARS-CoV-2 transmission [Internet]. Vol. 21, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2021. p. 298–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306982/>.

