

22 – Pessoas com imunossupressão – Vacinação com dose de reforço

Data de homologação: 27/01/2022

CTVC
COMISSÃO TÉCNICA DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Pessoas com Imunossupressão – Vacinação com Doses de Reforço

*Homologado
27/01/2022
[Signature]*

ENQUADRAMENTO

Por solicitação da Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC), o Grupo de Trabalho Vacinação COVID-19 em Pessoas com Imunossupressão (GTIS) avaliou a necessidade da recomendação de uma dose adicional a pessoas em situação de imunossupressão tendo, a CTVC, emitido um parecer a 11 de agosto de 2021, que reflete a sua concordância com o parecer deste grupo de trabalho.

Os dados referenciados nos Resumos das Características das vacinas aprovadas, indicam que a eficácia das vacinas pode ser inferior em pessoas com condições de imunossupressão, o que veio a ser confirmado em estudos realizados após início da utilização destas vacinas.

Por isso, a dose adicional é recomendada, como parte do esquema vacinal primário, para pessoas que podem não ter alcançado o nível de proteção pretendido.

Em 26 de janeiro de 2022, estavam vacinadas com dose adicional 42 804² pessoas em situação de imunossupressão, segundo a Norma 002/2021 da Direção-Geral da Saúde.

Neste momento, decorre a Fase 3 da Campanha de Vacinação contra a COVID-19, com a vacinação com doses de reforço de toda a população com idade igual ou superior a 18 anos, tendo sido já administradas 4 629 192² doses de reforço à população em geral. Assim, foi solicitado ao GTIS, a avaliação da recomendação de uma dose de reforço em pessoas com imunossupressão que realizaram dose adicional, do ponto de vista da segurança, imunogenicidade e eficácia.

Desta solicitação, resultou a elaboração do Parecer “Vacinação COVID-19 em pessoas com imunossupressão” de 29.12.2021 (Anexo), que reuniu o consenso de peritos de várias áreas do conhecimento médico, incluindo, imunologia, nefrologia/transplantação, hematologia, pediatria/imunodeficiências, reumatologia e oncologia, pertencentes a este grupo de trabalho, com as seguintes recomendações:

- *“As pessoas com imunossupressão, com 18 ou mais anos de idade, que realizaram uma dose adicional no esquema primário de vacinação nos termos da Norma 002/2021 da DGS, sejam vacinadas com uma dose de reforço, de acordo com o recomendado para a restante população.*

¹ Despacho n.º 028/2021 de 23 de dezembro da Diretora-Geral da Saúde.
² Dados BI – VACINAS (relatório - SPMS, E.P.E. a 26.01.2022)

- *As pessoas com imunossupressão, com 18 ou mais anos de idade, que recuperaram de infeção e completaram o esquema primário de vacinação nos termos da Norma 002/2021 da DGS, sejam igualmente vacinadas com uma dose de reforço, de acordo com o recomendado para a restante população."*

RECOMENDAÇÃO

Face ao exposto, a CTVC recomenda que:

- Para as pessoas com 18 ou mais anos de idade, vacinadas com dose adicional (elegíveis de acordo com as condições de imunossupressão constantes na Norma 002/2021 da DGS), **a vacinação com dose de reforço deve ser realizada mesmo após a administração da dose adicional, que foi efetuada como parte do esquema vacinal primário.**
- A vacinação de reforço deve ser realizada como para a restante população, tal como definido na Norma 002/2021 da DGS, mantendo-se a recomendação de avaliação médica para estas pessoas, nomeadamente, para a definição do melhor momento de vacinação tendo em conta a condição clínica e a terapêutica em curso.
- As pessoas com imunossupressão continuam a ser prioritárias para a vacinação de reforço contra a COVID-19, de acordo com as patologias de risco constantes na Norma 002/2021 da DGS (Tabela 5).
- As pessoas com imunossupressão, com 18 ou mais anos de idade, que recuperaram de infeção e completaram o esquema vacinal primário, nos termos da Norma 002/2021 da DGS, sejam igualmente vacinadas com uma dose de reforço, de acordo com o acima recomendado.

Lisboa, 27 de janeiro de 2022

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

O presente parecer teve a votação favorável de todos os membros.



Vítor R. Fonseca
Coordenador da CTVC

Anexo: Parecer do Grupo de Trabalho - Vacinação COVID-19 em Pessoas com Imunossupressão

Grupo de Trabalho

Vacinação COVID-19 em pessoas com imunossupressão

Versão:	1.0
Data:	29-12-2021
Autores:	Ana Maria Rodrigues, André Weigert, Diana Costa, José Carda, José Gonçalo Marques, Luís Graça, Nuno Sousa

O presente grupo de trabalho recebeu da Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC)¹ um pedido de pronúncia sobre dois pontos relativos à vacinação de pessoas com imunossupressão com vacinas contra a COVID-19, e que foram alvo de discussão em sede de reunião do Grupo de Trabalho nos dias 17 de dezembro e 4 de janeiro:

1. Vacinação com dose de reforço em pessoas em condições de imunossupressão que fizeram dose adicional há mais de 6 meses

Para a população sem imunossupressão, existe evidência sobre a perda de efetividade contra infeção sintomática e contra doença grave em pessoas com 65 ou mais anos de idade, vacinadas há 6 ou mais meses.² A utilização de uma dose de reforço permite recuperar o estado de proteção contra infeção, infeção sintomática, e doença grave.^{3,4} Esta observação suportou a decisão de recomendar uma dose de reforço a esta população.^{5,6}

Dados adicionais mostram que a perda de efetividade vacinal (EV) contra infeção e contra doença sintomática se estende a idades mais precoces.⁷ Verificou-se, igualmente, que esta perda de efetividade vacinal é mais pronunciada em pessoas com comorbilidades, ainda que a imunossupressão não esteja representada nestes estudos.^{8,9}

A *variant of concern* (VOC) Ómicron tornou-se, em poucas semanas, a VOC dominante em Portugal.¹⁰ Esta VOC caracteriza-se pela maior transmissibilidade e capacidade de evadir a resposta imunitária de quem teve uma infeção prévia com outra variante.¹¹ Adicionalmente, dados do Reino Unido mostram que a EV contra doença sintomática por VOC Ómicron é

¹ Despacho n.º 028/2021 de 23 de dezembro da Diretora-Geral da Saúde.

² Goldberg, Yair, et al. "Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel." *New England Journal of Medicine* 385.24 (2021): e85.

³ Arbel, Ronen, et al. "BNT162b2 vaccine booster and mortality due to Covid-19." *New England Journal of Medicine* (2021).

⁴ Bar-On, Yinon M., et al. "Protection against Covid-19 by BNT162b2 booster across age groups." *New England Journal of Medicine* (2021).

⁵ Parecer CTVC: Estratégia de Reforço Vacinal, de 27 de setembro de 2021.

⁶ Norma 002/2021 da DGS de 30.01.2021, atualizada a 14.12.2021.

⁷ Levin, Einav G., et al. "Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months." *New England Journal of Medicine* 385.24 (2021): e84.

⁸ Andrews, Nick, et al. "Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK." *MedRxiv* (2021).

⁹ Barda, Noam, et al. "Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study." *The Lancet* 398.10316 (2021): 2093-2100.

¹⁰ INSA. Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal. Relatório de Situação de 28 de dezembro de 2021.

¹¹ Pulliam, Juliet RC, et al. "Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa." *MedRxiv* (2021).

muito reduzida para quem fez um esquema vacinal primário com vacina da AstraZeneca ou mRNA.⁷ Um estudo na África do Sul mostrou um decréscimo da proteção contra doença grave de quem fez um esquema vacinal primário com Pfizer¹², para além da já referida diminuição da EV contra infeção sintomática. Contudo, os estudos de EV realizados em Inglaterra, mostram que a EV contra doença sintomática aumenta após uma dose de reforço^{7,13}, o que está de acordo com previsões por estudos *in vitro* com quantificação de anticorpos neutralizantes.^{14,15,16,17}

Não existem, ainda, estudos adequados que investiguem o processo de "immune waning" ou sobre a suscetibilidade à VOC Ómicron na população com imunossupressão. Alguns estudos de efetividade da dose de reforço da vacina contra a COVID-19 incluíram indivíduos imunossuprimidos, embora numa baixa proporção (3,6%).¹⁸

A 22 de julho de 2021 o presente Grupo de Trabalho sugeriu a administração de uma dose adicional em pessoas com imunossupressão como forma de aumentar a probabilidade destas pessoas alcançarem um estado de proteção vacinal mais próximo do esperado com o esquema recomendado em pessoas sem imunossupressão, sendo este esquema inicial de 3 doses, equiparado ao esquema vacinal convencional de indivíduos não imunossuprimidos com 2 doses. Com efeito, a vacinação com o esquema aprovado de duas doses, apesar de segura, deixava a população com imunossupressão mais vulnerável a *breakthrough infections*, que a restante população¹⁹.

Neste momento, não há evidência que, para pessoas com imunossupressão que realizaram dose adicional:

- Estejam mais protegidas do decaimento da proteção imunitária contra infeção ou contra doença grave do que pessoas não imunossuprimidas que receberam o esquema primário de vacinação;
- Que a administração de uma dose de reforço, administrada, pelo menos, 5 meses após o esquema recomendado que incluiu uma dose adicional, proporcione maior proteção contra infeção ou doença grave, nomeadamente com a nova variante predominante em Portugal.

Contudo, a utilização de doses adicionais de vacinas de mRNA parece ser segura estando em curso em vários países, nomeadamente para pessoas com imunossupressão que

¹² Collie S, et al. "Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa". *New England Journal of Medicine* (2021).

¹³ Vaccine surveillance report week 51. UK Health Security Agency. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1043608/Vaccine_surveillance_report_-_week_51.pdf

¹⁴ Gruell, Henning, et al. "mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant." *medRxiv* (2021).

¹⁵ Garcia-Beltran, Wilfredo F., et al. "mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant." *Cell* (2021).

¹⁶ Cameroni, Elisabetta, et al. "Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift." *bioRxiv* (2021).

¹⁷ Schmidt, Fabian, et al. "Plasma neutralization properties of the SARS-CoV-2 Omicron variant." *medRxiv* (2021).

¹⁸ Barda, Noam, et al. "Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study." *The Lancet* 398, 10316 (2021): 2093-2100.

¹⁹ Sun J, et al. "Association Between Immune Dysfunction and COVID-19 Breakthrough Infection After SARS-CoV-2 Vaccination in the US." *JAMA Intern Med* (2021).

fizeram um esquema primário com três doses, como os Estados Unidos^{20,21}. O mesmo foi reportado num estudo com uma pequena população de doentes transplantados que receberam uma dose de reforço depois de um esquema vacinal com três doses.²²

Conclusão:

- Existe evidência documentada do decaimento imunitário após o esquema vacinal primário na população geral, embora não haja dados específicos para a população com imunossupressão e um esquema vacinal primário com três doses.
- O Grupo de Trabalho reconhece que, até ao momento, **não existe evidência científica que sustente que as pessoas com imunossupressão que receberam uma dose adicional estejam mais protegidas do decaimento da EV contra doença grave** que a população em geral com esquema vacinal primário completo, 5 meses após a conclusão do processo vacinal.
- O Grupo de Trabalho reconhece a **inexistência de evidência científica que sustente que a administração de uma dose de reforço de vacina de mRNA, após um período mínimo de 5 meses após a última dose do esquema vacinal primário, esteja associada a benefício clínico.**
- O Grupo de Trabalho considera que os poucos dados disponíveis sugerem segurança da administração de uma dose de reforço de vacina de mRNA de **pessoas com imunossupressão grave.**
- O Grupo de Trabalho reconhece que existe evidência que uma dose de reforço quando administrada a uma população em geral aumenta a proteção contra infeção sintomática (Ómicron) e hospitalizações (Delta).

2. Vacinação com dose adicional de pessoas recuperadas de infeção, em condições de imunossupressão identificadas na Norma 002/2021

No âmbito da campanha de vacina contra a COVID-19, o presente do grupo de trabalho emitiu um parecer relativo à vacinação com doses adicionais de pessoas em condições de imunossupressão (anexo). Neste parecer, é referido o seguinte: *"O Grupo de Trabalho não encontrou razões que justifiquem alterar a estratégia em curso da vacinação de pessoas com imunossupressão que recuperaram de COVID-19."*

Assim, à data de hoje, as pessoas em condições de imunossupressão que recuperaram de infeção por SARS-CoV-2 são vacinadas com o esquema preconizado de duas doses, em vacinas com esquema vacinal de duas doses.

A utilização de doses de reforço em pessoas que recuperaram de infeção e foram subsequentemente vacinadas com um esquema completo tem sido realizada em vários

²⁰ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>

²¹ O sistema de farmacovigilância dos Estados Unidos não reportou sinais correspondentes a diminuição da segurança da administração de doses de reforço a pessoas com imunossupressão que fizeram um esquema primário com três doses. Contudo, o número de pessoas que receberam estas dose de reforço e suas patologias de base não são conhecidas.

²² Benotmane, Ilies, et al. "A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the delta variant in kidney transplant recipients." *medRxiv* (2021).

países, bem como em Portugal na população em ERPIs, sem terem surgido sinais de segurança em dados de farmacovigilância.

Recomendação:

De acordo com o acima exposto, **o Grupo de Trabalho recomenda** que:

- **As pessoas com imunossupressão, com 18 ou mais anos de idade**, que realizaram uma dose adicional no esquema primário de vacinação nos termos da Norma 002/2021 da DGS, **sejam vacinadas com uma dose de reforço**, de acordo com o recomendado para a restante população.
- **As pessoas com imunossupressão, com 18 ou mais anos de idade**, que recuperaram de infeção e completaram o esquema primário de vacinação nos termos da Norma 002/2021 da DGS, **sejam igualmente vacinadas com uma dose de reforço**, de acordo com o recomendado para a restante população.

Esta recomendação foi aprovada com seis votos a favor e um voto contra.