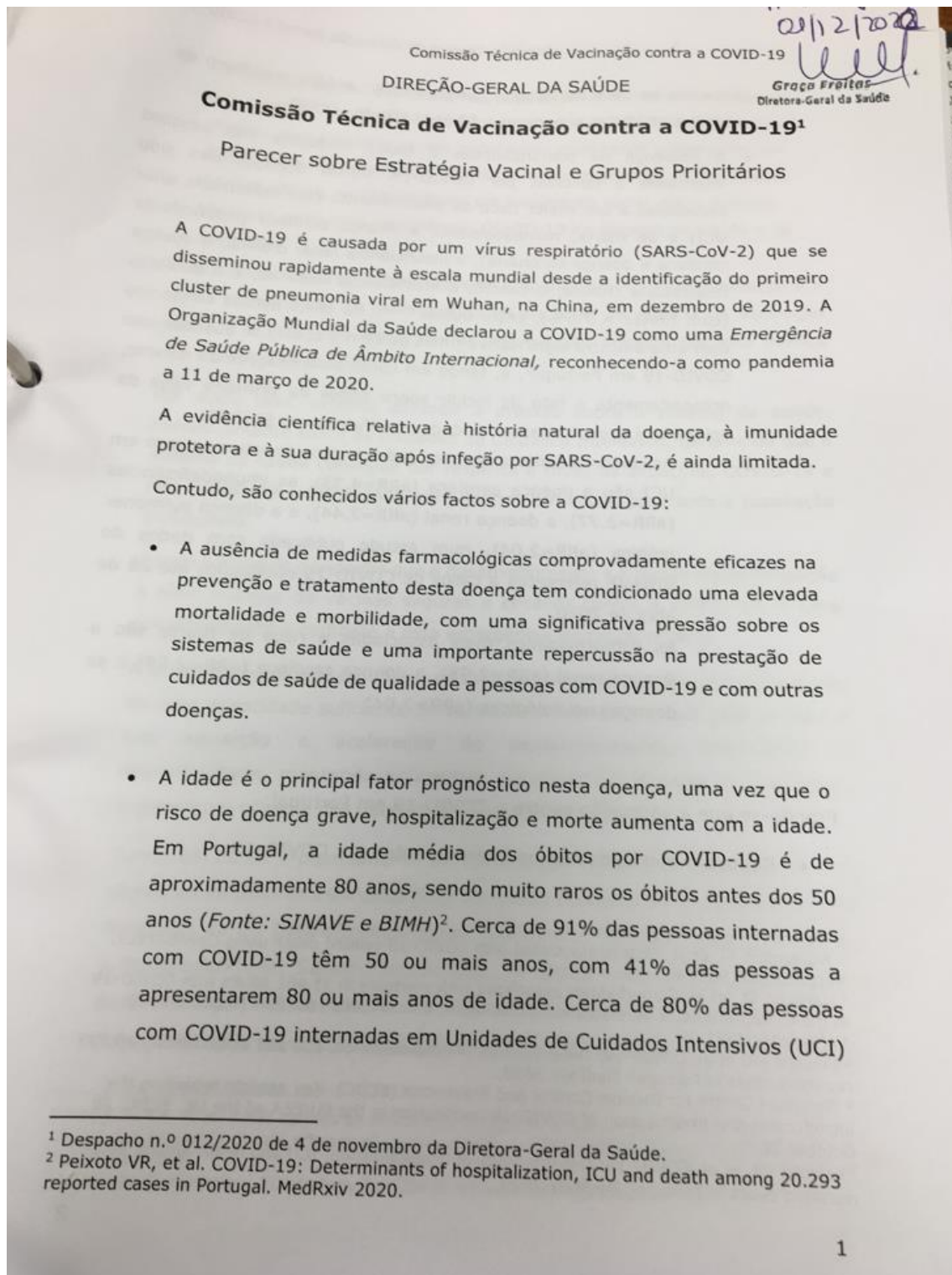


1 – Parecer sobre estratégia vacinal e grupos prioritários

Data de homologação: 01/12/2020



têm entre os 50 e os 79 anos, sendo inferior a 10% o número de pessoas com idades superiores a 80 anos (Fonte: ACSS).

- A presença de comorbilidades é muito frequente nas pessoas internadas e falecidas por COVID-19. Várias doenças têm sido associadas a um maior risco de internamento (em enfermaria e/ou UCI) e de morte, nomeadamente a doença cardíaca (insuficiência cardíaca e doença coronária), a insuficiência renal crónica, a doença respiratória crónica, o cancro, a insuficiência hepática, e a diabetes (com HbA1c > 7.5%), entre outras^{3,4,5,6}. No único estudo conhecido com uma amostra significativa (mais de 20 mil casos) de doentes com COVID-19 em Portugal⁷, e, tendo em conta as limitações do mesmo, nomeadamente o fato de incidir sobre dados da primeira vaga da epidemia e apenas analisar os dados codificados no SINAVE:
 - As comorbilidades mais associadas a risco de internamento em UCI são a doença cardíaca (aRR=4.33), as imunodeficiências (aRR=2.77), a doença renal (aRR=2.44), e a doença pulmonar crónica (aRR=2.04), num estudo publicado com dados do SINAVE referentes a casos de COVID-19 notificados até 28 de abril de 2020.
 - As comorbilidades mais associadas a risco de morte são a doença renal (aRR=2.93), a doença cardíaca (aRR=2.58) e as doenças neurológicas (aRR=2.04).

Propõe-se que a vacinação contra a COVID-19 em Portugal:

- Reduza a mortalidade e os internamentos por COVID-19;

³ Williamson EJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-436.

⁴ Harrison SL, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. *Plos Medicine* 2020; 17(9): e1003321.

⁵ Peixoto VR, et al. COVID-19: Determinants of hospitalization, ICU and death among 20,293 reported cases in Portugal. *MedRxiv* 2020.

⁶ European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Key aspects regarding the introduction and prioritization of COVID-19 vaccination in the EU/EEA and the UK. ECDC, 26 October 2020.

⁷ Peixoto VR, et al. COVID-19: Determinants of hospitalization, ICU and death among 20,293 reported cases in Portugal. *MedRxiv* 2020.

- Controle os surtos, sobretudo nas populações mais vulneráveis (como por exemplo, os idosos residentes Estruturas de Residenciais Para Idosos; sem esquecer outras populações igualmente vulneráveis, em função da evolução epidemiológica, como os migrantes, os refugiados, os sem-abrigo, as comunidades em isolamento social, entre outros);
- Minimize o impacto da epidemia COVID-19 no sistema de saúde e na sociedade.

A capacidade de uma vacina prevenir a doença grave, a hospitalização e a morte corresponde ao mais importante *endpoint* de eficácia da vacinação contra a COVID-19, especialmente pela pressão imposta por esta doença nos sistemas de saúde⁸.

Por outro lado, importa diminuir a pressão sobre o sistema de saúde, nomeadamente sobre as Unidades de Cuidados Intensivos, garantindo que o sistema de saúde consegue dar resposta a todas as situações, COVID-19 e não COVID-19, contribuindo para ganhos em saúde para toda a população portuguesa.

Desde o início da pandemia que o desenvolvimento e a rápida disponibilização a nível mundial de vacinas seguras e eficazes contra a COVID-19, é uma prioridade para o combate a esta emergência de saúde pública.

A União Europeia elaborou uma estratégia que permitiu garantir a produção de uma quantidade suficiente de vacinas através de acordos prévios para a sua aquisição e aceleração do desenvolvimento, autorização e disponibilidade, mantendo as normas rigorosas em matéria de qualidade, segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19⁹.

Tendo em conta o planeamento de distribuição relativo às seis vacinas com contratos de reserva assinados pela Comissão Europeia em nome dos estados membros da EU (AstraZeneca/Oxford University, Janssen/Johnson&Johnson e BioNTech/Pfizer, Sanofi-Pasteur/GSK, Moderna e Curevac), está prevista para Portugal, numa chave de repartição proporcional à população, a disponibilização de cerca de 22 milhões de doses de vacinas produzidas por

⁸ Hodgson AH, et al. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2020; Published online.

⁹ European Commission. EU strategy for COVID-19 vaccines. Brussels, 17 June 2020.

estas empresas que permitirão, caso a calendarização não sofra alterações, vacinar quase a totalidade da população até ao final de dezembro de 2021, assumindo a necessidade de 2 doses por vacina, de acordo com os dados conhecidos até à data.

As vacinas serão disponibilizadas em Portugal durante o ano de 2021, de forma faseada, por *tranches*, o que significa que o acesso às vacinas será, numa primeira fase, limitado. No entanto, a utilização das vacinas estará sempre dependente da autorização pelas autoridades regulamentares.

Desta forma, é imperativo estabelecer uma calendarização das pessoas que constituem grupos prioritários para a vacinação contra a COVID-19, baseado em critérios científicos e princípios éticos, nomeadamente de saúde, bem-estar e equidade^{10,11,12}.

Considerando que:

- A redução do número de casos confirmados de COVID-19, bem como a prevenção da doença grave, da hospitalização e da morte constituem os principais objetivos de uma estratégia vacinal contra a COVID-19;
- As vacinas que estão a ser desenvolvidas ainda não estão autorizadas na União Europeia, desconhecendo-se as condições de autorização, nomeadamente as características da população a quem podem ser administradas em segurança e eventuais contra-indicações;
- Os dados dos ensaios clínicos de fase 3 ainda não são conhecidos para nenhuma das vacinas contra a COVID-19;
- A população estudada nos ensaios clínicos de fase 1 e 2 incidiu sobretudo em indivíduos com idades entre os 18 e os 55 anos. Apesar de existirem dados que sugerem que estas vacinas apresentam imunogenicidade em pessoas com mais de 65 anos (mas muito limitados acima dos 75 anos), estes dados não foram ainda avaliados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA);

¹⁰ ECDC. Key aspects regarding the introduction and prioritization of COVID-19 vaccination in the EU/EEA and the UK. ECDC, 26 October 2020.

¹¹ World Health Organization (WHO). WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. WHO, 14 September 2020.

¹² Bell BP, et al. Scientific and ethical principles underlying recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for COVID-19 Vaccination Implementation. JAMA 2020 (published online).

- Não há dados suficientes para recomendar a vacinação de crianças e grávidas;
- A eficácia das vacinas em desenvolvimento no que respeita à prevenção da transmissão da doença (imunidade estéril) não é ainda conhecida;
- Apesar de existirem dados que sugerem que as vacinas em desenvolvimento conferem proteção para COVID-19 grave, estes dados baseiam-se num número restrito de casos e ainda carecem de confirmação;
- As medidas não farmacológicas de prevenção e controlo de infeção serão mantidas durante o período de vacinação contra a COVID-19, com conseqüente proteção da população não-ativa.

A prioridade é vacinar o maior número de pessoas possível, com as vacinas disponíveis, em segurança e garantindo o máximo de eficácia, para proteger:

- As pessoas com maior risco de internamento e de morte por COVID-19;
- Os profissionais envolvidos na prestação de cuidados e acompanhamento de pessoas com COVID-19 e outras doenças, e de pessoas mais vulneráveis.

Contudo, o nível de incerteza impõe uma análise prudente e cautelosa dos dados científicos disponíveis, a necessidade de acompanhamento permanente dos avanços científicos e a capacidade de adaptar e reavaliar os grupos prioritários agora propostos, em função dos dados dos ensaios clínicos, que sejam tornados públicos, em termos de segurança e eficácia nos diferentes grupos etários e patologias, e da calendarização de distribuição das vacinas em Portugal.

Para a estratificação inicial dos grupos prioritários foram considerados:

- Os dados sobre a segurança e eficácia das vacinas conhecidos até à data;
- A epidemiologia nacional quanto:
 - Ao número elevado de surtos em Estruturas Residenciais para Idosos (ERPI) e estruturas similares, onde se encontra um elevado número de pessoas em risco;

- Às comorbilidades com maior taxa de letalidade e de internamento em UCI, já que a resposta da medicina intensiva tem impacto quer na COVID-19 quer em muitas outras doenças.
- A importância de manter a sustentabilidade do sistema de saúde e proteger os profissionais envolvidos na prestação de cuidados e acompanhamento de pessoas com COVID-19 e outras doenças, e de pessoas mais vulneráveis, nomeadamente residentes nas ERPI e estruturas similares;
- A dimensão dos grupos de risco por tipo de comorbilidade e o grupo etário onde, face aos dados atualmente disponíveis, é expectável uma maior eficácia da vacina;
- A estimativa do número de doses de vacinas que serão distribuídas em Portugal a partir de janeiro de 2021.

A vacinação prioritária de profissionais de saúde diretamente envolvidos na prestação de cuidados a doentes e dos profissionais e residentes em ERPI e estruturas similares é consensual¹³.

Apesar da atual incerteza relativa à eficácia e segurança das vacinas nas pessoas mais idosas, as que se encontram em maior risco de contágio merecem uma atenção especial na definição da precedência para a vacinação. A experiência tem mostrado que neste grupo estão os utentes de ERPI e instituições similares. Adicionalmente, o cumprimento das medidas de prevenção e controlo de infeção pode ser difícil, pelo que têm ocorrido surtos envolvendo idosos residentes e profissionais nestas estruturas. Assim, os profissionais e residentes de ERPI e instituições similares, independentemente da idade, são considerados prioritários para vacinação contra a COVID-19.

Por seu turno, Portugal vive atualmente uma pressão intensa sobre as UCI. Uma estratégia que permita reduzir rapidamente esta pressão traduzir-se-á numa melhor capacidade de resposta do sistema de saúde para doentes com e sem COVID-19, com indicação para terapêutica intensiva, permitindo,

¹³ ECDC. Overview of current EU/EEA and UK deployment and vaccination plans for COVID_19 vaccines. ECDC, 29 October 2020.

também, retomar cirurgias cujo pós-operatório necessita de medicina intensiva.

As comorbilidades associadas ao risco de internamento e morte por COVID-19 foram estratificadas de acordo com o risco relativo de cada uma delas, permitindo a definição de um grupo de comorbilidades com especial impacto nos internamentos em UCI e mortalidade ^{14,15,16}. Assim, priorizou-se a vacinação da população com mais de 50 anos e com patologias de especial risco procurando maximizar os ganhos em saúde na fase inicial de vacinação. Os dados interinos das vacinas em fase mais avançada de desenvolvimento sugerem que, juntamente com a capacidade de prevenir a COVID-19, parece ocorrer uma proteção das formas mais graves da doença nos poucos indivíduos vacinados que apresentaram sintomas.

Após a vacinação destes grupos que pelo tipo de comorbilidades têm tido especial impacto na mortalidade e pressão nos cuidados de saúde, considera-se que a população acima dos 65 anos, independentemente da existência de comorbilidades, e as pessoas entre 50 e 65 com um conjunto de doenças que aumentam o risco de internamento em UCI devem ser incluídas na segunda fase de vacinação.

Assim, a Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) propõe a seguinte priorização, por fases cumulativas, que não é mais do que uma precedência, já que todas as pessoas terão direito à vacinação contra a COVID-19:

¹⁴ Williamson EJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-436.

¹⁵ Harrison SL, et al. Comorbidities associated with mortality in 31.461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. *Plos Medicine* 2020; 17(9): e1003321.

¹⁶ Peixoto VR, et al. COVID-19: Determinants of hospitalization, ICU and death among 20.293 reported cases in Portugal. *MedRxiv* 2020.

Grupos

A rever em função da evolução do conhecimento científico e dos dados disponibilizados pela EMA

Fase 1

- Pessoas com 50 ou mais anos com pelo menos uma das seguintes patologias:
 - Insuficiência cardíaca
 - Doença coronária
 - Insuficiência renal (TFG < 60ml/min)
 - DPOC ou doença respiratória crónica sob suporte ventilatório e/ou oxigenoterapia de longa duração
- Profissionais de saúde diretamente envolvidos na prestação de cuidados a doentes
- Profissionais e residentes (de qualquer idade) em ERPI e instituições similares

Fase 2

- Pessoas com 65 ou mais anos de idade com ou sem patologias (que não tenham sido vacinadas previamente)
- Pessoas entre os 50 e os 64 anos com pelo menos uma das seguintes patologias:
 - Diabetes
 - Neoplasia maligna ativa
 - Doença renal crónica (TFG > 60ml/min)
 - Insuficiência hepática
 - Obesidade (IMC > 35kg/m²)
 - Hipertensão arterial
 - *Outras patologias com menor prevalência poderão ser definidas posteriormente*
- Profissionais das forças de segurança e proteção civil (incluindo bombeiros)

Fase 3

- Pessoas entre os 18 e os 49 anos com pelo menos uma das seguintes patologias:
 - Insuficiência cardíaca
 - Doença coronária
 - Insuficiência renal (TFG < 60ml/min)
 - DPOC ou doença respiratória sob suporte ventilatório e/ou oxigenoterapia de longa duração
 - Diabetes
 - Neoplasia maligna ativa
 - Insuficiência hepática
 - Doença renal crónica (TFG > 60ml/min)
 - Obesidade (IMC > 35kg/m²)

- Hipertensão arterial
- Outras patologias com menor prevalência poderão ser definidas posteriormente

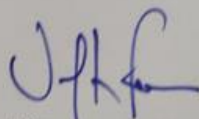
Fase 4

- Pessoas entre os 50 e os 64 anos (que não tenham sido vacinadas previamente)
- Pessoas entre os 18 e os 49 anos (que não tenham sido vacinadas previamente)

Lisboa, 1 de dezembro de 2020.

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19,

Diana Costa, Ema Paulino, José Gonçalo Marques (coordenador adjunto), Luís Graça, Luisa Rocha, Maria de Fátima Ventura, Maria de Lurdes Silva, Manuel do Carmo Gomes, Raquel Guiomar, Teresa Fernandes, Válder R Fonseca (coordenador).



Válder R. Fonseca
Coordenador da CTVC

ANEXO 1: Informação relativa às vacinas com contratos de reserva para Portugal

Empresa	Tipo de vacina	Fase de desenvolvimento	Ensaio clínico pública dos	Dose e esquema vacinal	EMA
BioNTech Pfizer	mRNA	Fase 3 Ensaio clínico em curso: <ul style="list-style-type: none"> . ≥ 16 anos . 18-55 anos . 18-64 anos . 18-85 anos . > 55 anos . ≥ 65 anos . 65-85 anos 	Fase 1/2 - 18-55 anos (USA; n=45); Fase 1/2 - 18-55 anos (DE; n=60); Fase 1 - 18-55 ou 65-85 anos (USA; n=195)	0,3 mL, IM Número de doses por pessoa: 2 doses (separadas por 21 dias)	Pedido de AIM
Moderna	mRNA	Fase 3 Ensaio clínico em curso: <ul style="list-style-type: none"> . ≥ 18 anos . 18-55 anos . 56-70 anos . ≥ 71 anos 	Fase 1/2 - 18-55 anos (US; n=45); Fase 1/2 - 18-55 anos (DE; n=60); Fase 1 - 18-55 ou 65-65 anos (US; n=195)	0,5 mL, IM Número de doses por pessoa: 2 doses, separadas 28 dias	Pedido de AIM

[Handwritten signature]

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19

Astrazene ca Oxford University	Vetor viral não- replicati vo	Fase 3 Ensaio clínico em curso: · ≥ 5 anos · ≥ 18 anos · 18-55 anos · 18-65 anos · 18-64 anos; · ≥ 65 anos	Fase 1/2 - 18-55 anos	0,5 mL, IM Número de doses por pessoa: 2 doses, separadas por 28 dias	Rolling review
Janssen Johnson & Johnson	Vetor viral não- replicativo	Fase 3 Ensaio clínico em curso: · ≥ 18 anos · 18 a 55 anos · ≥ 20 anos · ≥ 65 anos	Fase 1/2 - 18-55 anos e > 65 anos	0,5 mL, IM Número de doses por pessoa: 1 dose ou 2 doses (separadas por 56 dias).	Rolling Review
Sanofi- Pasteur/G SK	Subunida de proteína (adjuvant e AS03)	Fase 1/2 Ensaio clínico em curso: · ≥ 18 anos	Sem dados publicad os	0,5 mL, IM Número de doses por pessoa: 2 doses (separadas por 21 dias)	Avaliaçã o não iniciada
Curevac	mRNA	Fase 2 Ensaio clínico em curso: · ≥ 18 anos	Sem dados publicad os	0,6 mL, IM Número de doses por pessoa: 2 doses (separadas por 28 dias)	Avaliaçã o não iniciada

Fonte: INFARMED, IP

ANEXO 2: Dados estatísticos

Internamento por COVID-19, por faixa etária, no SNS

Grupos etários	Total Nacional				Total
	Enfermaria	% Enfermaria	UCI	% UCI	
00 - 09 anos	9	0%	0	0%	9
10 - 19 anos	4	0%	0	0%	4
20 - 29 anos	31	1%	7	1%	38
30 - 39 anos	50	2%	12	2%	62
40 - 49 anos	127	5%	37	7%	164
50 - 59 anos	244	9%	95	18%	339
60 - 69 anos	458	17%	174	33%	632
70 - 79 anos	655	24%	156	30%	811
≥ 80 anos	1 098	41%	45	9%	1 143
Desconhecida	6	0%	0	0%	6
Total	2 682	100%	526	100%	3 209

Fonte: ACSS, IP, 26 de novembro de 2020

Grupos etários	Óbitos	% Óbitos
00 - 09 anos	1	0%
10 - 19 anos	0	0%
20 - 29 anos	4	0%
30 - 39 anos	7	0%
40 - 49 anos	42	1%
50 - 59 anos	134	3%
60 - 69 anos	380	8%
70 - 79 anos	919	20%
≥ 80 anos	3018	66%
Total	4505	100%

Fonte: SINAVE & SICO, 29 de novembro de 2020

Comorbilidades nas pessoas internadas por COVID-19, no SNS

Utentes

9643 1355



Ver árvore de decomposição

Com Comorb. Sem Comorb.

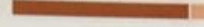
Nº utentes por Sexo

Masculino Feminino



Nº utentes UCI vs Enf.

Enfermaria UCI



Utentes em UCI

1187 77



Ver árvore de decomposição

Com Comorb. Sem Comorb.

Nº utentes por Sexo

Masculino Feminino

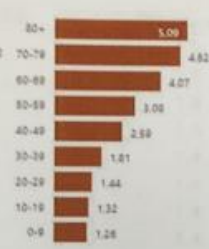


Nº Utentes por Faixa etária

Com Comorb. Sem Comorb.



Nº Médio de Comorb.

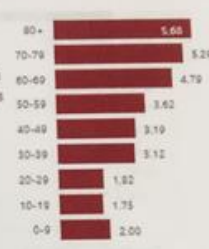


Nº Utentes por Faixa etária

Com Comorb. Sem Comorb.



Nº Médio de Comorb.



Top 10 comorbilidades

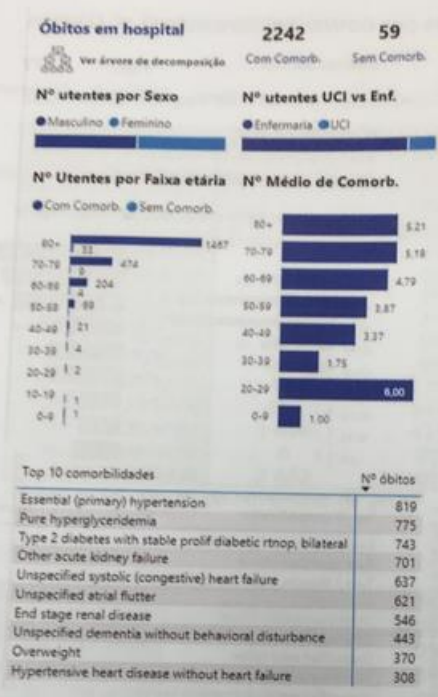
Nº utentes

Essential (primary) hypertension	4129
Pure hyperglycemia	3541
Type 2 diabetes with stable prolif diabetic rtnop, bilateral	2969
Overweight	2135
Other acute kidney failure	1819
Unspecified systolic (congestive) heart failure	1628
Unspecified atrial flutter	1605
End stage renal disease	1458
Unspecified dementia without behavioral disturbance	1037
Secondary sideroblastic anemia due to disease	1017

Top 10 comorbilidades

Nº utentes em UCI

Essential (primary) hypertension	586
Pure hyperglycemia	505
Type 2 diabetes with stable prolif diabetic rtnop, bilateral	415
Overweight	392
Other acute kidney failure	370
Other specified myopathies	233
Unspecified atrial flutter	203
Secondary sideroblastic anemia due to disease	181
Unspecified systolic (congestive) heart failure	165
End stage renal disease	144



Fonte: BIMH, episódios de internamento no SNS codificados por médicos codificadores até 24 de novembro de 2020. Foram incluídos todos os internamentos cuja lista de diagnósticos codificados inclui, independentemente da ordem, o diagnóstico de COVID-19. Para o apuramento das comorbilidades foram assinalados, empiricamente, os diagnósticos que possam corresponder a comorbilidade de entre os 150 diagnósticos mais codificados para este conjunto de internamentos.

Risco de Hospitalização e Morte por COVID-19¹⁷

Risco relativo de hospitalização		
IDADES	RR-ajustado	RR (univariado)
>90	6,1	7,5
80-89 anos	6,4	8,7
70-79 anos	5,7	7,8
60-69 anos	3,7	4,3
50-59 anos	1,9	2,0
DOENÇA PRÉ-EXISTENTE		
	RR-ajustado	RR (univariado)
D Cardíaca	1,8	6,0
D Renal	1,6	4,8
D Neurológica	1,8	4,7
D Hepática	1,5	4,0
D Hematológica	1,4	4,2
D Oncológica	1,4	3,4
Diabetes	1,4	3,3
D Pulmonar	1,4	3,1
Imunodeficiência	1,8	2,8

Risco relativo de internamento em UCI		
IDADES	RR-ajustado	RR (univariado)
>90	3,8	4,0
80-89 anos	7,3	10,0
70-79 anos	10,4	15,0
60-69 anos	8,8	10,5
50-59 anos	4,5	4,4
DOENÇA PRÉ-EXISTENTE		
	RR-ajustado	RR (univariado)
D Cardíaca	4,3	14,9
D Renal	2,4	7,5
D Neurológica	1,1 NS	2,6
D Hepática	3,7	0,6 NS
D Hematológica	1,1 NS	2,9
D Oncológica	1,1	3,0
Diabetes	1,7	4,3
D Pulmonar	2,0	4,7
Imunodeficiência	2,8	5,2

¹⁷ Peixoto VR, et al. COVID-19: Determinants of hospitalization, ICU and death among 20.293 reported cases in Portugal. MedRxiv 2020.

Risco relativo de morte associada a COVID-19		
IDADES	RR-ajustado	RR (univariado)
>90	226,8	310,7
80-89 anos	179,1	266,5
70-79 anos	112,7	155,9
60-69 anos	37,1	43,3
50-59 anos	9,8	10,2
DOENÇA PRÉ-EXISTENTE	RR-ajustado	RR (univariado)
D Cardíaca	2,6	15,0
D Renal	2,9	12,1
D Neurológica	2,0	8,0
D Hepática	0,84 NS	2,7
D Hematológica	1,2 NS	5,6
D Oncológica	1,3 NS	3,4
Diabetes	1,0 NS	3,3
D Pulmonar	1,3 NS	3,9
Imunodeficiência	1,5 NS	2,3

Nos grupos etários, o RR representa o número de vezes que o risco é maior, comparativamente com os indivíduos com 0-49 anos de idade. Nas doenças pré-existentes, o RR representa o número de vezes que o risco é maior, comparativamente com indivíduos que não têm a patologia indicada. Os RR ajustados (RR-ajustado) representam os acréscimos de risco após ser removido o efeito de outras covariáveis, como a doença pré-existente, a idade e o sexo. Todos os valores são estatisticamente significativos ($p < 0,05$), exceto se assinalados com NS.

ANEXO 3: Impacto da idade na eficácia da vacinação

O sistema imunitário perde progressivamente a capacidade de desenvolver respostas humorais eficazes, o que condiciona diminuição da eficácia das vacinas^{18,19}, nomeadamente da vacina contra a gripe^{20,21}.

Os dados disponíveis das vacinas em desenvolvimento contra a COVID-19, não permitem ainda assegurar que as vacinas mantenham níveis de eficácia na população mais idosa que não foi incluída nos estudos iniciais. À data, os resultados reportados mostram que as vacinas parecem manter a capacidade de induzir uma resposta humoral robusta até uma idade de 70 – 75 anos. Contudo já se observa, sobretudo nos dados publicados para a vacina da BioNTech/Pfizer, uma redução dos títulos de anticorpos nos participantes mais idosos. Será importante confirmar a extensão da eficácia em grupos etários significativamente mais idosos.

Vacina AstraZeneca/Universidade de Oxford²²

Dados do ensaio de fase 2/3 (COV002): 160 participantes 18-55 anos; 160 entre 56-69 anos; 240 com 70 anos ou mais (200 no grupo da vacina e 40 no grupo controlo). A mediana da idade do grupo mais idoso foi de 73 anos.

O estudo mostra que a vacina foi bem tolerada e imunogénica em todos os grupos. A concentração de anti-S IgG, bem como os títulos de anticorpos neutralizantes é semelhante no grupo mais idoso e nos menos idosos.

BioNTech/Pfizer²³

Este estudo de fase 1 compara dois candidatos: BNT162b1 e BNT162b2 – este último composto foi o selecionado para prosseguir o desenvolvimento clínico, devido a um perfil de segurança mais favorável.

O estudo compara um grupo de participantes com 18-55 anos, e outro com 68-85 anos. Este último grupo tem, contudo, uma mediana abaixo dos 70 anos (67-69 dependendo dos subgrupos), com 12 participantes por cada um dos quatro subgrupos.

O estudo mostra que a vacina foi bem tolerada e imunogénica em todos os grupos. Foi reportada uma clara diminuição nos títulos de anticorpos nos participantes mais

¹⁸ Goronzy JJ, et al. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines, *Nat Immunol* 14, 428–436 (2013).

¹⁹ Boraschi D, et al. The Gracefully Aging Immune System, *Science Translational Medicine* 5, 185ps8-185ps8 (2013).

²⁰ Henry C, et al. Influenza Virus Vaccination Elicits Poorly Adapted B Cell Responses in Elderly Individuals, *Cell Host & Microbe* 25, 357-366.e6 (2019).

²¹ Sasaki S, et al. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies, *J. Clin. Invest.* 121, 3109–3119 (2011).

²² Ramasamy MN, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomized, controlled, phase 2/3 trial, *The Lancet*, S0140673620324661 (2020).

²³ Walsh EE, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates, *N Engl J Med*, NEJMoa2027906 (2020).

idosos, bem como uma diminuição dos títulos de anticorpos neutralizantes. Contudo, estes valores permaneceram semelhantes ao soro convalescente (controlo positivo). Nota-se, no entanto, uma diminuição da resposta humoral nos indivíduos mais idosos (mediana 68-69 anos) que será importante avaliar em estudos subsequentes.

Moderna²⁴

Este estudo tem dois grupos de 20 participantes: adultos mais novos (56 – 70 anos, mediana 65.8 para dose baixa, mediana 63.8 para dose alta); idosos (>71 anos, mediana 72.8 e 72.6 para cada dose).

O estudo mostra que a vacina foi bem tolerada e imunogénica em todos os grupos. A concentração de anti-S IgG, bem como os títulos de anticorpos neutralizantes é semelhante no grupo mais idoso e nos menos idosos. Contudo, alguns dados sugerem que há uma tendência para o grupo mais idoso ter menor título de anticorpos neutralizantes, mas tal diferença não é estatisticamente significativa.

Janssen/Johnson&Johnson²⁵

Os únicos dados clínicos desta vacina não foram ainda publicados em revista científica revista por pares. Este estudo de Fase 1/2a, aleatorizado e controlado por placebo tem três grupos de 796 participantes (48% homens): adultos mais novos (18-55 anos; grupos 1a e 1b que totalizam 402 participantes) e idosos saudáveis (≥ 65 anos, grupo 3, 394 participantes).

O estudo mostra que a vacina foi bem tolerada (com apenas dois eventos graves reportados, mas apenas um (febre suspeita de COVID-19) considerado como possivelmente relacionado com a vacina) e imunogénica em todos os grupos. A concentração de anti-S IgG (medida 29 dias após a 1ª administração), bem como os títulos de anticorpos neutralizantes é semelhante no grupo mais idoso e nos menos idosos, mas apenas para a dose mais baixa (5×10^{10} partículas virais). Na dose mais elevada (5×10^{11} partículas virais) verifica-se uma resposta inferior dos participantes ≥ 65 anos, no entanto o número de indivíduos avaliados (n=6) é não permite concluir sobre estes dados. Contudo, alguns dados sugerem que há uma tendência para o grupo mais idoso ter maior resposta celular – em especial para células T CD4 expressando IFN γ e/ou IL2 em ambas as doses e para células T CD4 expressando IL4, IL5 e/ou IL13 para a dose menor - mas o número de participantes é demasiado limitado para conduzir a uma conclusão.

²⁴ Anderson EJ, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults, *N Engl J Med*, NEJMoa2028436 (2020).

²⁵ Sadoff J, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.23.20199604v1> (2020)