

# Efetividade das Vacinas contra COVID-19 nos Militares da Marinha Portuguesa

RELATÓRIO

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA DO INSTITUTO  
NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE  
MARINHA PORTUGUESA  
FEVEREIRO 2023

Equipa do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge	Ausenda Machado Irina Kislaya Verónica Gómez
Equipa da Marinha Portuguesa	CFR EN-AEL Pedro Luís Araújo Costa CTEN MN Sílvia Silva CTEN TSN-EIO Rui Gonçalves Deus 2TEN TS Luís Miguel Nunes Ramos 2TEN MN Ludovico Emanuel Ferreira e Ferreira STEN TSN (EIO) Laura Pinguicha Ferreira ASPOF TN (EIO) Inês Coelho

## Índice

Abreviaturas e Acrónimos .....	4
Resumo .....	5
Summary.....	6
1 Enquadramento.....	7
2 Objetivos.....	10
3 Materiais e Métodos .....	10
3.1 Desenho de estudo .....	10
3.2 Período de estudo.....	10
3.3 População em estudo .....	10
3.4 Identificação de participantes .....	10
3.5 Critérios de inclusão e de exclusão.....	11
3.6 <i>Outcomes</i> .....	11
3.7 Exposição .....	12
3.8 Recolha e gestão de dados .....	12
3.9 Variáveis recolhidas .....	13
3.10 Análise de dados .....	15
3.11 Ética e Proteção de dados .....	16
4 Resultados .....	18
4.1 Implementação do estudo.....	18
4.2 Descrição dos participantes.....	19
4.3 Reinfeções e falhas da vacina .....	22
4.4 Efetividade da vacina .....	25
5 Discussão e conclusões.....	27
5.1 Implementação .....	27
5.2 Reinfeções e falhas da vacina .....	27

5.3	Efetividade da vacina .....	28
5.4	Trabalho futuro .....	28
5.5	Considerações gerais .....	28
6	Anexos .....	29
6.1	Anexo 1 – Processo de vacinação na Marinha .....	29
6.2	Anexo 2 – Dicionário de dados .....	30
7	Referências bibliográficas.....	36

Abreviaturas e Acrónimos

COVID-19: Doença por Coronavírus 2019

EV: efetividade (efeito direto) vacinal

EVC: efetividade (efeito direto) das vacinas COVID-19

EMA: Agência Europeia do Medicamento

DGS: Direção Geral de saúde

INSA: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

LDAP: Lightweight Directory Access Protocol

MP: Marinha Portuguesa

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

SPMS: Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

RGPD: Regulamento Geral de Proteção de Dados

TLS: Transport Layer Security

## Resumo

### Enquadramento e objetivos

No âmbito da campanha de vacinação para controlar a pandemia da COVID-19, importou medir o efeito da vacinação contra a COVID-19, em condições reais. Os Militares da Marinha Portuguesa, devido às suas funções de defesa e apoio à população no âmbito da pandemia, foram considerados população em elevado risco de exposição, tendo sido elegíveis para vacinação a partir de dezembro de 2020. A toma da dose de reforço teve início em novembro de 2021.

Através de dados de registos eletrónicos de saúde da Marinha Portuguesa, este estudo pretendeu estimar a efetividade da vacina contra a infeção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente, globalmente e por tempo desde conclusão do esquema primário de vacinação e dose de reforço, nos Militares da Marinha Portuguesa.

### Métodos

Foi estabelecida uma coorte retrospectiva com a duração de 20 meses (dezembro de 2020 a junho de 2022), de militares no ativo e da reserva da Marinha Portuguesa, elegíveis para vacinação contra COVID-19 que consentiram participar neste estudo. O convite foi feito por e-mail e o consentimento foi obtido para ligar dados eletrónicos de saúde e de vacinação dos registos da Marinha Portuguesa.

O estado vacinal foi definido como parâmetro variável no tempo e os participantes foram considerados como vacinados com vacinação primária completa se receberam uma dose de Janssen ou duas doses de qualquer combinação de Comirnaty, Moderna ou Astrazeneca, há pelo menos 14 dias. A toma de dose de reforço foi, também, considerada.

Foi utilizada a regressão de Cox com dependência temporal para cada outcome e grupo em análise. A efetividade foi estimada através de  $100\% \times (1 - \text{hazard ratio})$ , ajustada para idade, sexo e presença de doença crónica.

### Resultados

Um total de 860 militares da Marinha Portuguesa aceitou participar no estudo. Destes, 83,6% eram do sexo masculino, com idade compreendida entre os 21 e os 63 anos de idade, sendo que 31,6% tinham pelo menos uma doença crónica.

De entre os militares vacinados, 38,7% foram inoculados com a vacina Comirnaty, 33,0% com AstraZeneca, 24,5% com Janssen e 3,8% com Moderna.

A efetividade geral do esquema de vacinação primária completo foi de 54,0% (-5,7 a 79,9) após 14 dias da toma da última dose. Esta estimativa foi de 73% (16,5 a 90,1), 14 a 97 dias após a conclusão do esquema de vacinação primário e um efeito decrescente foi observado entre 98 a 181 dias e 182+ dias após conclusão de esquema de vacinação primária: 47,6% (-43,5 a 80,9) e 37,8% (-60,4 a 75,9), respetivamente. A efetividade geral, 14 dias após esquema primário completo e dose de reforço foi de 21,4% (-84,7 a 66,5).

### Conclusão

Em relação às estimativas globais da efetividade da vacina contra SARS-CoV-2 confirmado laboratorialmente, de acordo com o tempo desde a vacinação completa, observamos um efeito decrescente, semelhante à população em geral. Esses resultados devem ser interpretados com cautela dada a alta incerteza das estimativas.

## Summary

### Background & objectives

Given the mass vaccination campaigns to control COVID-19 pandemic, it was important to measure the effect of vaccination against COVID-19 under real conditions. The Portuguese Navy, due to their functions of defense and support to the population in the context of the pandemic, were considered a population at high risk of exposure, being eligible for vaccination since December 2020. The booster dose began to be inoculated in November 2021.

Using data from electronic health records of the Portuguese Navy, this study aimed to estimate the effectiveness of the vaccine against laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, overall and by time since completing the primary vaccination schedule and booster dose.

### Methods

We established a cohort of active-duty and reserve militaries of the Portuguese Navy, eligible for COVID-19 vaccination, that were followed-up for 20 months (December 2020-June 2022). The invitation to participate was sent by via e-mail and the informed consent was obtained to link data from health and vaccination registries. The vaccination status was defined as a time-varying variable, participants were considered to have complete primary vaccination if

they received one dose of Janssen or two doses of any combination of Comirnaty, Moderna or AstraZeneca more than 14 or more days. Booster dose was also considered for the population, and booster vaccination started on november 2021. Vaccine effectiveness (VE) was estimated as  $100\% \times (1 - HR)$  where HR is the confounding-adjusted hazard ratio estimated by Cox regression model with time-dependent vaccination status, adjusted for age, sex, and presence of chronic conditions.

### Results

A total of 860 Portuguese Navy militaries accepted to participate in the study. Of the total study participants, 83.6% were male, aged between 21 and 63 years, and 31.6% had at least one chronic disease.

Among those who were vaccinated, 38.7% were inoculated with Comirnaty, 33.0% with AstraZeneca, 24.5% with Janssen and 3.8% with Moderna.

### Conclusion

The overall vaccine effectiveness of the complete primary scheme against laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the Portuguese Navy was 54.0% (-5.7 to 79.9). VE waned over time from 71,3% (16,5; 90,1) to 37,8% (-60,4; 75,9) for 14-97 days and  $\geq 181$  days after complete primary vaccination. The overall effectiveness 14 days after taking the primary scheme plus the booster dose, was 21.4% (-84.7 to 66.5).

## 1 Enquadramento

A pandemia de COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 resultou em milhões de casos de doença e mortes em todo o mundo (1). A transmissão deste novo coronavírus deu-se rapidamente entre os indivíduos, tendo a Organização Mundial de Saúde declarado a COVID-19 como pandemia em Março de 2020 (ref).

Dada a capacidade de mutação do vírus SARS-CoV-2, após a circulação do vírus original, surgiram várias variantes, algumas das quais foram consideradas como de preocupação (VOC- variants of concern) pois as propriedades adquiridas pelo vírus podiam conferir maior transmissibilidade ou gravidade da doença associada (ref). Entre 2020 e 2021 foram identificadas cinco VOC do SARS-CoV-2: *Alpha*, *Beta*, *Gama*, *Delta* e *Ómicron*. As variantes *Alpha*, *Beta*, *Gama* e *Delta* foram identificadas em Portugal, pela primeira vez, em junho de 2021 e, a variante *Ómicron* foi identificada em Portugal em Dezembro de 2021 (2,3). A variante *Ómicron*, e respetivas linhagens, apresentaram características de elevada transmissibilidade, com maior escape a imunidade adquirida pelos indivíduos (4,5).

Para o controlo da pandemia de SARS-CoV-2 foram implementadas várias medidas não farmacológicas, incluindo a etiqueta respiratória, distanciamento físico, uso de máscara e medidas de higiene (1,6,7). Essas medidas têm eficácias diferentes, dependendo da adesão da população (7). Uma meta-análise (7) que identificou 172 estudos observacionais descreve, no que diz respeito ao distanciamento físico a proteção aumentou à medida que a distância aumentava (mudança no risco relativo [RR] de 2,02 por metro). Relativamente ao uso de máscaras, este aponta para considerável redução no risco de infeção (aOR 0,15 IC95% (0,07 a 0,34)(7).

No âmbito da prevenção e controlo de infeção por SARS-CoV-2, desenvolveram-se várias vacinas, encontrando-se aprovadas em Portugal à data do estudo: a vacina mRNA Cominarty (Pfizer/BioNTech; BNT162b2), a vacina mRNA vaccine Spikevax (Moderna; mRNA-1273) e as vacinas de adenovírus Vaxzevria (AstraZeneca; ChAdOx nCoV19; AZD1222) e Janssen (Johnson & Johnson; Ad26.COV2.S)(8,9).

Em Portugal, o programa de vacinação contra a COVID-19 teve início a 26 de dezembro de 2020. Este programa foi estratificado em diferentes fases (norma 002/2021) em que foi dada prioridade aos indivíduos com maior risco de exposição (profissionais de saúde e trabalhadores em



Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas e outras instituições sociais) e maior risco de doença grave resultante da infeção por SARS-CoV-2 (residentes em Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas e outras instituições sociais) (9). Neste seguimento, a Marinha Portuguesa, iniciou a vacinação na Fase 1 (26/12/2021), priorizando os efetivos em missões onde o risco de exposição era maior (denominadas com funções de resiliência do estado e salvar vidas). O processo de vacinação na população de militares e militarizados da Marinha encontra-se descrito em Anexo1.

Em Portugal no contexto da pandemia, a Marinha Portuguesa, através do Centro de Medicina Naval (CMN) assegurou o processo de testagem e vacinação, assim como o acompanhamento do estado de saúde dos seus efetivos (N=9.634) durante a pandemia. Com o objetivo de monitorizar os processos de testagem e vacinação do pessoal da Marinha, foram desenvolvidas, pela Divisão de desenvolvimento de Software (DSS) da Direção das Tecnologias de Informação e Comunicação (DITIC), três aplicações informáticas: “APPCOVID-19”, “VACINASMAR” e “TESTAMAR”. O Departamento de Saúde Operacional, enquanto entidade responsável pelo acompanhamento dos doentes/pessoal das diversas Entidades, Unidades e Organismos (EUO) da Marinha Portuguesa e Autoridade Marítima Nacional, coordenou a inserção dos dados nestas aplicações. Informações como data do teste SARS-CoV-2 positivo, possíveis complicações, estado vacinal, entre outras, são notificadas em tempo real.

Dada a magnitude desta pandemia, bem como das complicações associadas, é importante medir o efeito da estratégia de saúde pública, nomeadamente através da medição do efeito da vacinação contra a COVID-19, em condições reais da sua aplicação e em diferentes grupos populacionais (com diferentes níveis de risco e de exposição). A efetividade da vacina (EVC) foi assim estimada tendo em conta a estratégia de vacinação adotada, *i.e.*, iniciando em grupos de exposição de alto risco, incluindo profissionais de saúde e outros trabalhadores essenciais e da linha de frente (10–12).

Considerando o grupo profissional das forças armadas, alguns estudos internacionais indicam que a EVC apresentou resultados superiores no período anterior à circulação da variante Delta, na ordem dos 90%, e de aproximadamente 70% no período da variante Delta (12–14). A literatura aponta também para uma maior efetividade nos esquemas vacinais completos do que em esquemas incompletos (15). Em alguns estudos a EVC ronda os 90% para a prevenção de infeção por SARS-CoV-2, 14 dias após o esquema vacinal completo, em condições de mundo real (16). Em relação à variante *Ómicron*, os resultados indicam que a efetividade da vacina é limitada em

relação à proteção contra a variante Delta. Um reforço após a vacinação primária aumenta a proteção, contudo, observa-se uma diminuição ao longo do tempo (17–19).

No seguimento da constituição da task-force para a elaboração do Plano de vacinação contra a COVID-19 em Portugal (Despacho n.º 11737/2020), o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, foi indicado para coordenar os estudos de efetividade a nível nacional. Em abril de 2022, a Marinha e o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) - cientes da importância de estimar a efetividade das vacinas contra COVID-19 na Marinha Portuguesa - assinaram um protocolo de cooperação para a realização de um estudo sobre a efetividade das vacinas contra a COVID-19. O presente estudo visou, então, contribuir para o conhecimento da proteção conferida pelas vacinas contra a COVID-19 nos militares e militarizados da Marinha que se encontram na efetividade de serviço no período entre fevereiro de 2021 e junho de 2022.

## 2 Objetivos

Este estudo visou estimar a efetividade (efeito direto) das vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, confirmado laboratorialmente, em militares da Marinha Portuguesa, no ativo e da reserva.

Os objetivos secundários foram:

1. Estimar a EV contra SARS-CoV-2 confirmado laboratorialmente, por:

- sexo;
- tempo desde a vacinação;
- dose de vacina (completa vs. reforço), quando aplicável.

2. Monitorizar o resultado pós-vacinação de infeção por SARS-CoV-2, confirmado laboratorialmente, em militares no ativo e da reserva da Marinha Portuguesa.

## 3 Materiais e Métodos

### 3.1 Desenho de estudo

Estudo de coorte retrospectiva.

### 3.2 Período de estudo

O período de estudo compreendeu o período de tempo entre 26 de dezembro de 2020 (concomitante com o arranque da Fase 1 de vacinação contra COVID-19) e 30 de junho de 2022.

### 3.3 População em estudo

A população do estudo foi composta por militares da Marinha Portuguesa em Ativo e da Reserva, elegíveis para vacinação COVID-19 e que consentiram participar neste estudo.

### 3.4 Identificação de participantes

Todos os militares elegíveis para vacinação foram convidados a participar no estudo. Os indivíduos que aceitaram participar no estudo foram seguidos durante de 21 meses (início a 17 de fevereiro de 2021 e com acompanhamento até 6 de outubro de 2022). A extração de dados foi realizada em 10/10/2022, após consentimento dos participantes.

Os dados dos participantes vacinados foram analisados, considerando os seguintes *outcomes* (Figura 1):

- Data de início dos sintomas;
- Resultados laboratoriais com respetivas datas;
- Hospitalização e internamento em UCI.

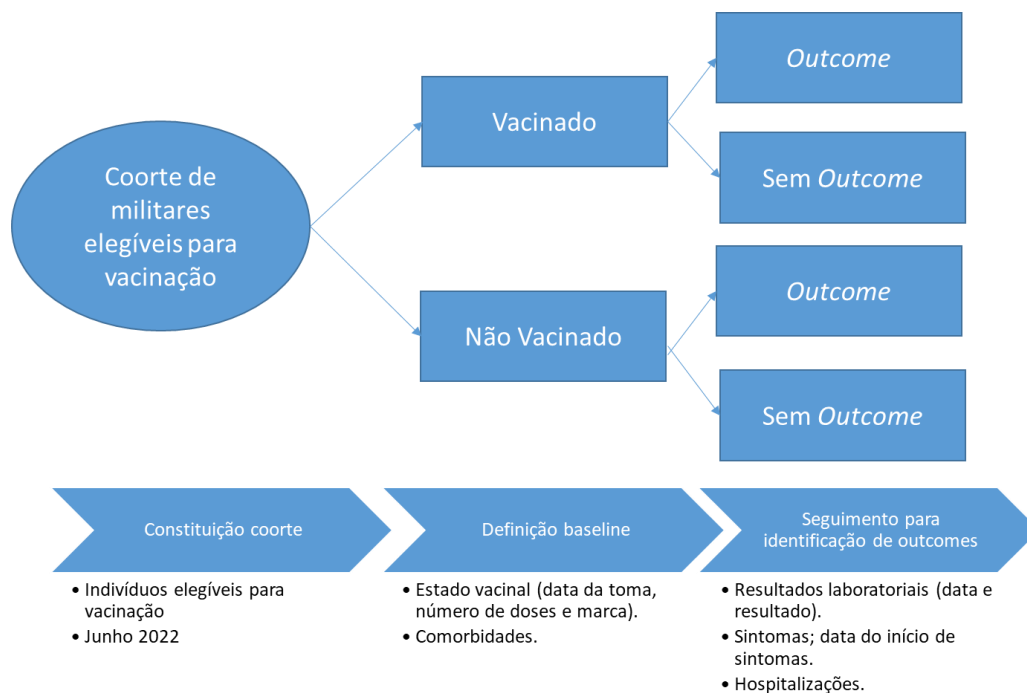


Figura 1 - Representação esquemática do estudo, incluindo participantes vacinados e participantes não vacinados

### 3.5 Critérios de inclusão e de exclusão

Todos os indivíduos da Marinha Portuguesa elegíveis para vacinação, que deram o seu consentimento para participar foram incluídos.

Participantes com contraindicação para toma da vacina foram excluídos bem como indivíduos que tenham ingressado na Marinha após o início do estudo.

### 3.6 Outcomes

Considerou-se **infeção** quando o indivíduo tinha um teste (PCR e TRAg) positivo COVID-19 confirmado laboratorialmente na Marinha Portuguesa.

Considerou-se **falha vacinal** quando o indivíduo testou positivo para COVID-19 após ser totalmente vacinado (ie, recebeu todas as doses recomendadas do esquema vacinal previsto), independentemente dos sintomas.

Considerou-se **reinfeção**, como a ocorrência de dois resultados positivos para o vírus SARS-CoV-2, com intervalo igual ou superior a 90 dias entre os dois episódios, independente da condição clínica observada nos dois episódios.

### 3.7 Exposição

Considerou-se um indivíduo como **vacinado**, 14 dias após a realização da vacinação completa (recebendo todas as doses recomendadas do esquema vacinal previsto).

Um indivíduo foi considerado como **não vacinado** se não recebeu nenhuma dose da vacina contra COVID-19. No caso de esquemas vacinais com mais de uma dose, o participante foi considerado **parcialmente vacinado** se tomou menos doses do que as recomendadas no esquema vacinal proposta para esse grupo etário ou grupo prioritário.

A verificação do estado vacinal contra COVID-19, as respetivas datas de inoculação e a(s) marca(s) da(s) vacina(s) foram verificadas através do Departamento de Saúde Operacional da Marinha Portuguesa.

### 3.8 Recolha e gestão de dados

As informações recolhidas neste estudo basearam-se em dois tipos de fonte de dados distintas: a.) um questionário para recolha de dados relacionados com comorbilidades de cada participante, disponibilizado na *intranet* da Marinha Portuguesa bem como b.) aplicações desenvolvidas pela Marinha Portuguesa para gestão da pandemia, listadas abaixo:

- VACINASMAR – Inclui informação do estado vacinal (desde 28 de dezembro de 2020).
- APPCOVID-19 – Inclui informações de pacientes com COVID-19 e permite um acompanhamento desde o diagnóstico (desde março de 2020).
- TESTAMAR – Inclui informação sobre os testes SARS-CoV-2 e respetivo resultado (desde março de 2020).

Os dados registados por estas aplicações foram armazenados em Bases de Dados geridas pela Marinha Portuguesa. Por despacho de ALM CEMA foi criado o Núcleo de Gestão de Informação

para apoio ao combate à pandemia COVID19. Neste âmbito foram desenvolvidos relatórios e visualizações (dashboard) a partir destes dados que disponibilizam vários indicadores estatísticos acerca do estado do processo de testagem e do processo de vacinação afim de apoiar a tomada de decisão da gestão de topo da Marinha no âmbito da pandemia COVID-19.

### Gestão de dados: transferência de dados

As bases de dados foram pseudo anonimizadas e a chave de codificação da responsabilidade do Departamento de Saúde Operacional da MP. As bases de dados pseudo anonimizadas foram armazenadas num servidor da MP e o acesso condicional assegurado através de dois computadores ligados (MP e INSA). Todas as comunicações entre ambas as instituições foram feitas por VPN e havendo uma proteção adicional usando autenticação LDAP com o mecanismo TLS. No INSA, apenas uma equipa específica e especializada responsável na análise de dados teve acesso às informações. Estes dados foram armazenados em arquivos de acesso limitado e sob medidas de segurança do INSA. A transferência de dados entre a Marinha Portuguesa e o INSA obedeceu ao parecer técnico N°221/108 da Comissão Nacional de Proteção de Dados.

### Validação de dados

Os dados foram pseudo anonimizados utilizando uma chave de codificação, de forma a proteger os dados pessoais dos participantes no estudo, antes do seu envio para o INSA.

No INSA, as bases de dados foram validadas através de um script validação de dados em Stata de modo a sistematizar informação dos dados omissos e incongruências (p.e., estado vacinal positivo sem datas de vacinação; indivíduos positivos para SARS-CoV-2 sem datas de testagem, etc).

Para as incongruências e/ou dados omissos foi solicitada clarificação ao ponto focal da Marinha, através do código de pseudo anonimização. Através deste código foi possível consultar o processo clínico dos indivíduos onde se registaram omissões ou incongruências. Nos casos onde foi possível clarificar os dados omissos, estes foram novamente codificados e enviados para o INSA.

### 3.9 Variáveis recolhidas

Foi recolhida informação sociodemográfica, comorbilidades, sintomatologia, estado vacinal, infeção por SARS-Cov-2 e gravidade da doença. O dicionário completo do conjunto de dados, sua definição, formato e codificação encontram-se no Anexo 1.

- Dados sociodemográficos (idade e sexo);

- Dados militares (classificação, categoria de classificação, tempo de serviço, posto/departamento de serviço atribuído)
- Comorbilidades;
  - Doenças Cardiovasculares
  - Hipertensão Arterial
  - Acidente Vascular Cerebral
  - Demência
  - Anemia ou Doença Hematológica Crónica
  - Doença Neuromuscular
  - Doença Hepática Crónica
  - Asma
  - Doença Pulmonar Crónica
  - VIH
  - Diabetes
  - Cancro
  - Doença Renal Crónica
  - Asplenia
  - Tuberculose
  - Doença Reumatológica
  - Obesidade
- Sintomatologia
  - Data de início dos sintomas e descrição dos sintomas;
- Estado vacinal e data(s) de inoculação (1ª dose, 2ª dose e dose de reforço);
- Infecção por SARS-Cov-2
  - Resultado laboratorial SARS-CoV-2 (data (s) e tipo(s) de teste);
- *Outcomes* de severidade de doença
  - Admissão hospitalar (internamento) (datas)
  - Admissão na UTI (datas)
  - Falecimento (data)

### 3.10 Análise de dados

As variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis numéricas foram comparadas pelo teste t-student ou pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon, quando não verificados os pressupostos da primeira.

#### Efetividade da Vacina

Para cada grupo, *vacinados e não vacinados*, a taxa de incidência do outcome de interesse (infecção sintomática e hospitalização) foi calculada por 100.000 p x dias de observação.

A efetividade da vacina foi estimada com e sem ajuste para variáveis de confundimento. A eficácia bruta foi estimada através da fórmula  $1 - \left( \frac{\text{incidence rate}(\text{vaccinated})}{\text{Incidence rate}(\text{not vaccinated})} \right) \times 100$ .

A efetividade da vacina para o grupo de indivíduos vacinados parcialmente foi obtida através de  $1 - \left( \frac{\text{incidence rate}(\text{partially vaccinated})}{\text{Incidence rate}(\text{not vaccinated})} \right) \times 100$ .

Foi utilizada a regressão de Cox (com ou sem dependência temporal) para cada *outcome* e grupo em análise. A efetividade foi estimada através de  $1 - \text{Hazard Ratio}[\exp(\beta) \times 100]$  em que beta é o parâmetro do modelo de regressão de Cox referente à variável *vacinado*. Todas as potenciais variáveis de confundimento foram incluídas, uma a uma, para medir a efetividade da vacina pela adição sequencial de cada variável ao modelo.

Para cada vacina e outcome, foram obtidas estimativas pontuais e respetivos intervalos de confiança a 95%.

Apenas os participantes com todas as informações críticas preenchidas (estado de vacinação, infecção por SARS-CoV-2, idade, sexo e comorbilidades) foram incluídos na análise.

#### Reinfecções e falha da vacina

Os indivíduos vacinados foram monitorizados e os casos de infeções após a vacinação foram registados, tendo-se procedido ao cálculo do tempo entre a vacinação (1ª dose, esquema completo, esquema completo mais 14 dias) e a data do teste laboratorial com resultado positivo



para o vírus SARS-CoV-2. Os casos de infeção após vacinação foram medidos em função do tipo de vacina, sexo e idade dos participantes.

Foram produzidos histogramas bivariados do número de casos de infeção após vacinação agrupados por dois parâmetros de observação. Foram usados Testes de hipóteses para 2 proporções para averiguar se as proporções de falha da vacina em função do tipo de vacina e do grupo etário são estatisticamente diferentes. O teste de Kruskal-Wallis é usado para averiguar se a distribuição de dias após a o início da onda epidémica e a falha em função do tipo de vacina e grupo etário são estatisticamente diferentes.

A efetividade da vacina foi analisada em *Stata* e os casos de reinfeção foram analisados na linguagem técnica Matlab e disponibilizados em relatórios do Power BI.

### 3.11 Ética e Proteção de dados

A todos os membros da Marinha Portuguesa que acederam participar no presente estudo, foi solicitada a leitura de uma Folha de Informativa (com informações sobre as características gerais do estudo, objetivos e implicações da participação) e posterior assinatura do Consentimento Informado online (Anexo II). Os consentimentos informados encontram-se na posse da Equipa do Departamento de Saúde Operacional.

Antes de se proceder à recolha do consentimento informado online dos participantes, este estudo foi publicitado internamente na Marinha Portuguesa. Uma mensagem formal (usando o Military Message Handling System – MMHS) foi enviada a todos os Departamentos e Unidades da Marinha, a fim de informar todo o pessoal sobre o estudo e a necessidade de todos os candidatos elegíveis preencherem um consentimento online.

Uma aplicação web foi disponibilizada na Intranet da MP para obter o consentimento de cada candidato. Esta aplicação exigiu a autenticação do candidato. Esta aplicação também forneceu a opção do participante abandonar o estudo a qualquer momento sem qualquer prejuízo para a sua pessoa. Esta aplicação manteve-se online durante o período de estudo.

As bases de dados foram pseudo anonimizadas, mantendo-se a chave de ligação na posse do Departamento de Saúde Operacional da MP, não permitindo que outros elementos, para além da equipa de Medicina Naval, identifiquem o participante. No INSA, apenas uma equipa específica e especializada responsável por análise de dados terá acesso às informações pseudo

anonimizadas. Isso será armazenado em arquivos de acesso limitado e sob as medidas de segurança do INSA.

O protocolo do estudo obteve o parecer favorável do Encarregado da Proteção de Dados do INSA a 10 de dezembro de 2021 e da Comissão de Ética do Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge a 11 de janeiro de 2022. Este protocolo também obteve parecer favorável do Encarregado de Proteção de dados da Marinha a 31 de janeiro de 2022

## 4 Resultados

### 4.1 Implementação do estudo

Um total de 8251 militares da Marinha Portuguesa cumpriam os critérios de elegibilidade para estudo e destes, 7213 tinham e-mail válido e aos quais foi enviado convite para participação. Destes 861 participantes aceitaram participar e 44 recusaram participar no estudo, resultando numa taxa de participação de 11,9%. (Figura 2).

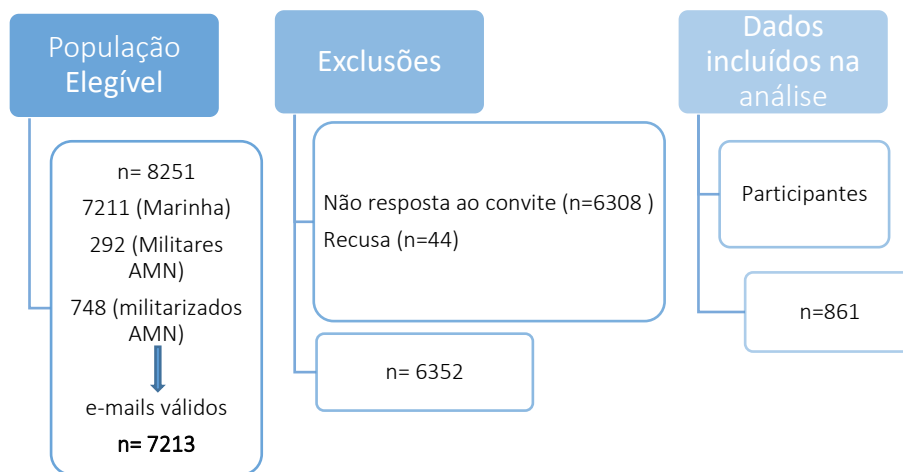


Figura 2- Fluxograma de inclusão e exclusão de participantes e participantes incluídos na análise

## 4.2 Descrição dos participantes

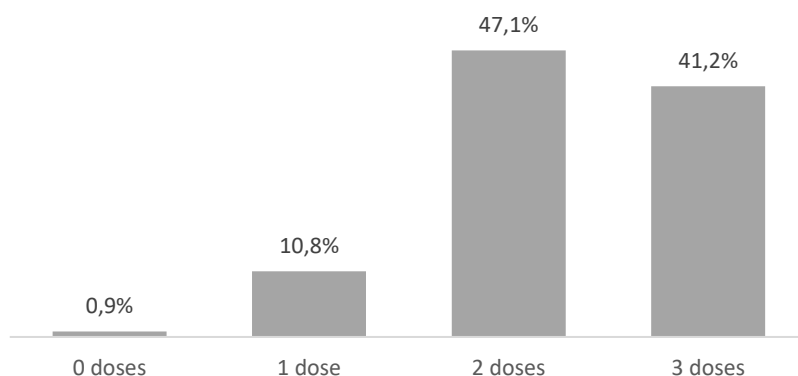
Do total de participantes no estudo, 83,6% era do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 21 e 63 anos e 31,6% tinham pelo menos uma doença crónica (**Tabela 1**).

*Tabela 1 – Características sociodemográficas e estado de saúde dos participantes (n=861).*

Característica	n	%
Sexo, (n=861)		
Feminino	141	16,4
Masculino	720	83,6
Grupo etário, (n=861)		
20-29	79	9,2
30-39	226	26,3
40-49	304	35,3
50-63	252	29,3
Doença crónica*, (n=767)		
Não	525	68,5
Sim	242	31,6

\*Para definição da doença crónica foram consideradas as seguintes patologias: asma, cancro, diabetes, obesidade, anemia, doença renal, doença hepática, doença respiratória crónica, hipertensão, doença cardíaca, doença reumatológica

Relativamente ao estado vacinal (**Figura 3**), verificou-se que menos de 1% dos participantes não tinham sido vacinados. Destes 10,8% foram inoculados com apenas uma dose, 47,1% com apenas duas doses e 41% completaram a toma do esquema vacinal completo com 1ª dose de reforço.



*Figura 3- Cobertura vacinal: esquema primário e 1ª dose de reforço*

Na Figura 4, observa-se que a marca mais inoculada na primeira dose foi da vacina Pfizer (38,7%), seguida da AstraZeneca (33,0%), Janssen (24,5%) e finalmente Moderna (3,8%).

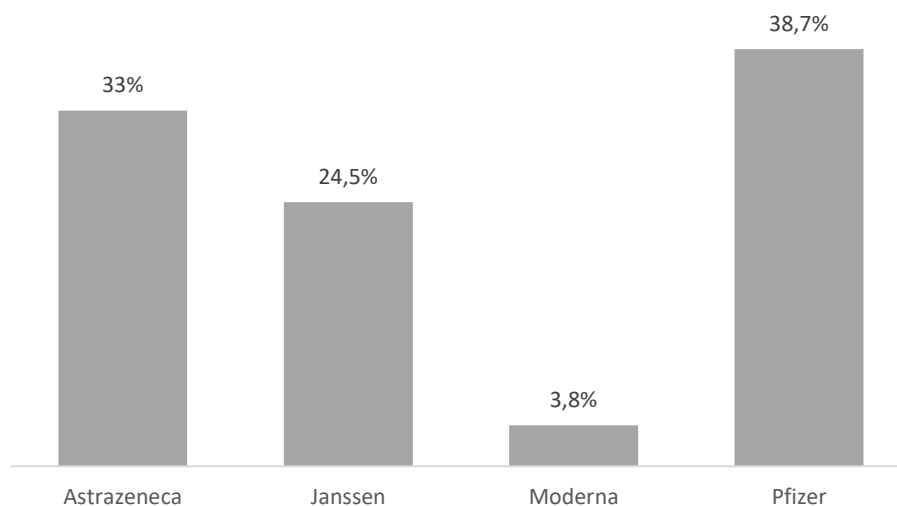


Figura 4 - Marca da primeira dose

A respeito da cobertura vacinal na amostra em estudo (**Figura 5 – Cobertura vacinal: esquema primário e 1ª dose de reforço** Figura 5), observa-se que a 1ª dose do esquema vacinal teve uma cobertura de 100%, sendo que o primeiro participante para esta dose foi vacinado na semana 52/2020 e o último na semana 50/2021. A 2ª dose do esquema vacinal apresentou uma cobertura de 89%, tendo sido o primeiro participante vacinado na semana 3/2021 e o último na semana 6/2022. Finalmente, no que diz respeito à toma da 1ª dose reforço a cobertura vacinal situou-se aproximadamente em 42% (1ª vacinado na semana 45/2021 e o último na semana 10/2022).

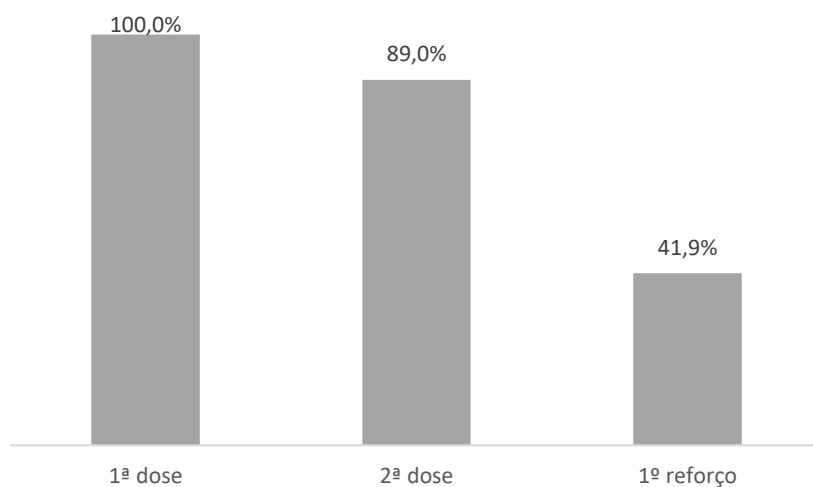


Figura 5 – Cobertura vacinal: esquema primário e 1ª dose de reforço

No que diz respeito ao número de testes positivos para SARS-CoV-2 por semana (Figura ) verificou-se uma maior frequência em Janeiro/Fevereiro de 2021 (período de circulação Alfa), outono de 2021 (circulação Delta)/inverno e primavera 2022 (Ómicron).

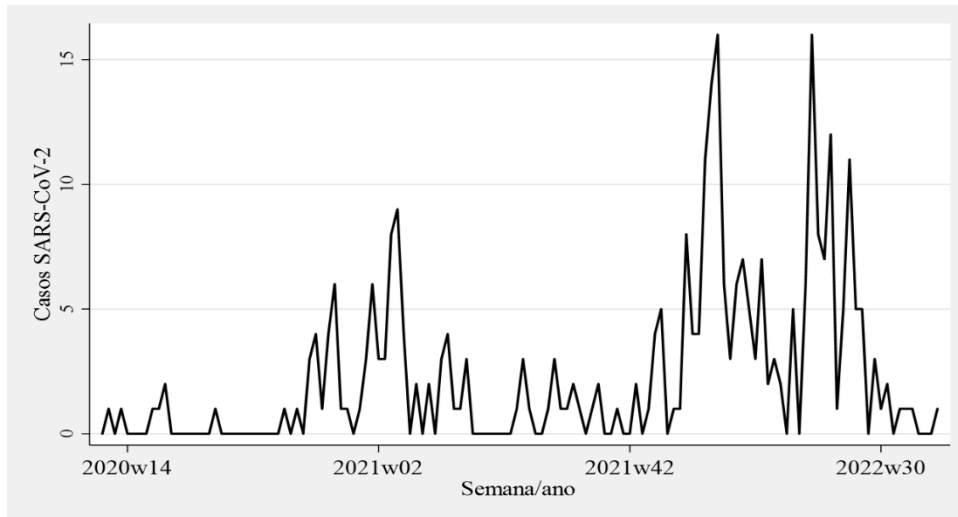


Figura 6 - Número de testes positivos para SARS-CoV-2 por semana.

### 4.3 Reinfecções e falhas da vacina

Do total de participantes do estudo (n= 861), registaram-se 40 casos de infeção posterior à vacinação, correspondendo a 4,68% dos participantes vacinados. A Tabela 2 apresenta o número de casos em vacinados por tipo de vacinal. As percentagens de casos posteriores à vacinação nos grupos que realizaram os 3 tipos de esquema vacinal não apresentam diferenças estatisticamente significativas para os níveis de significância usuais (teste de diferença de proporções).

Tabela 2. Número de casos por tipo de vacina

	RNA (esquema vacinal completo)	adenovírus modificado (esquema vacinal completo)	Vacinação heteróloga	Total
Nº de indivíduos vacinados	362	225	267	854
Nº de casos após vacinação	15	13	12	40
Rácio	4,14%	5,78%	4,49%	4,68%
Média do nº de dias entre vacinação e infeção	298,4	405,8	280,4	327,4
Média do nº de dias entre 01DEZ2021 e infeção	127,8	136,4	104,3	124,1

A fim de estudar se existem diferenças estatisticamente significativas entre a proporção de casos após vacinação entre os três grupos de esquema vacinal (RNA, adenovírus modificado e misto), foram realizados três testes de igualdade de proporções, tendo por base os dados da Tabela 2. Os resultados são apresentados na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.**Tabela 3.

Tabela 3. Testes de hipóteses à proporção de casos de falha e ao número de dias até ocorrer falha

Variável em estudo	Teste de hipóteses	RNA	adenovírus modificado	Vacinação heteróloga	Valor-p
Nr de casos de falha	Igualdade de proporções	X	X		0,3835
		X		X	0,8311
			X	X	0,5225
Nr de dias a partir de 01DEZ2021 até ocorrer falha	Kruskall-Wallis	X	X	X	0.4852

A partir deles, pode-se concluir que não existe evidência estatística significativa para afirmar que existem diferenças nas proporções de casos após vacinação entre os três esquemas vacinais.

Os casos de falha vacinal em participantes que tomaram a vacina de tipo “adenovírus modificado”, verifica-se um intervalo médio de 405 dias entre a 1ª dose da vacina e a infeção que compara com um intervalo médio de 298 dias para os casos vacinados com as vacinas de tipo “RNA”. No entanto, esta diferença está relacionada com o período da 1ª toma da vacina. Nos casos de indivíduos vacinados com vacina do tipo “adenovírus modificado” verifica-se que estes tomaram a 1ª dose entre fevereiro e início de abril de 2021, enquanto que o outro grupo tomou as vacinas entre finais de maio e junho de 2021, em virtude da disponibilidade de vacinas nestes períodos.

A Figura 6 apresenta dois gráficos que comparam os casos de falha nos indivíduos que realizaram o esquema completo com as vacinas de tipo “RNA” com as vacinas de tipo “adenovírus modificado”. No gráfico à esquerda tem-se a data da toma da 1ª dose e no gráfico da direita a data da positividade.

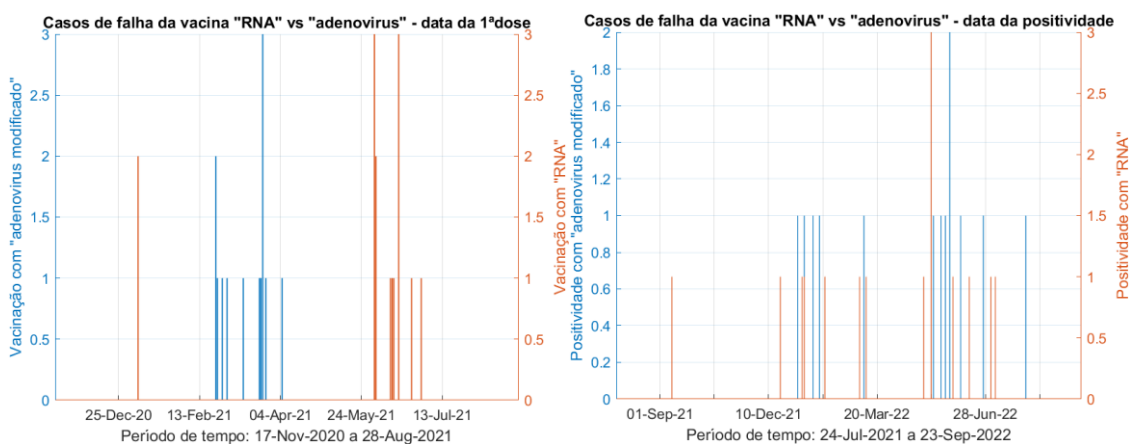


Figura 6. Comparação da falha da vacina nos grupos "RNA" e "Adenovírus modificado"



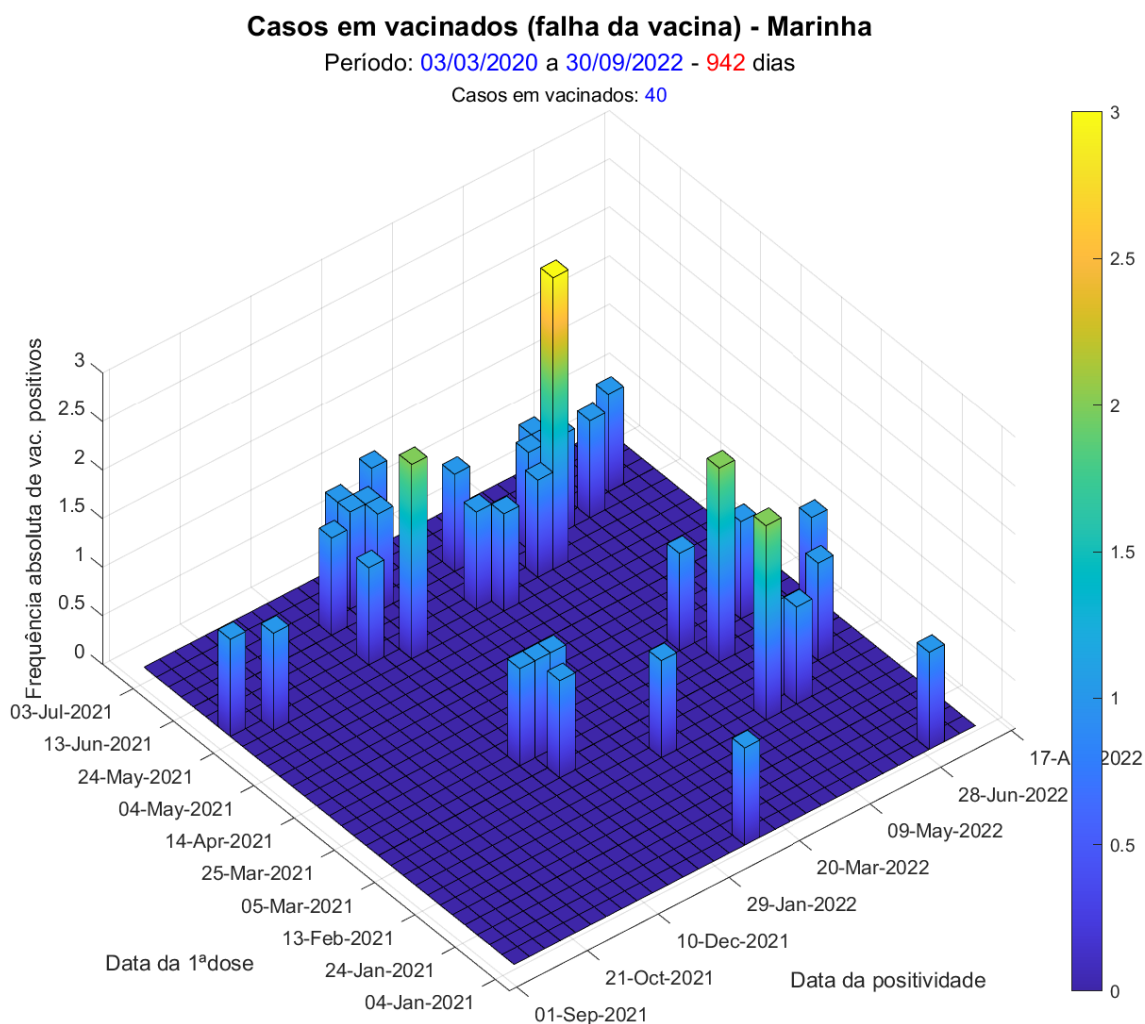


Figura 7 - Histograma bivariado dos casos de COVID-19 em indivíduos previamente vacinados

A Figura 7 apresenta o histograma dos casos de COVID-19 em vacinados cruzando data da 1ª dose de vacina com a data de positividade. É possível observar dois grupos distintos relativamente à data de vacinação com a 1ª dose: o grupo de indivíduos vacinados antes de maio de 2021 e o grupo de indivíduos vacinados depois de maio de 2021. O primeiro grupo consistiu em militares afetos a missões de cariz operacional, vacinados na sua grande maioria com a vacina de tipo “adenovírus”<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Até 30 de março de 2021 a União Europeia definiu a meta “80% dos mais de 80 anos”, ou seja, vacinar até ao final do mês de março com vacinação iniciada, mais de 80% das pessoas com mais de 80 anos. No período entre janeiro e final de março, a DGS emitiu uma recomendação que limitava o uso da vacina AstraZeneca à população com mais de 65 anos. Por conseguinte, foi decidido usar esta vacina nos indivíduos que pertencem ao grupo da “Resiliência do Estado”, onde estavam incluídos os militares.

A Figura 8 compara a ocorrência de infeções em participantes do estudo vacinados com a incidência nacional. Verifica-se que a maioria destes casos ocorre entre dezembro de 2021 e março de 2022, correspondente a ondas de epidémicas por COVID-19 em Portugal, e no período de abril a julho de 2022.

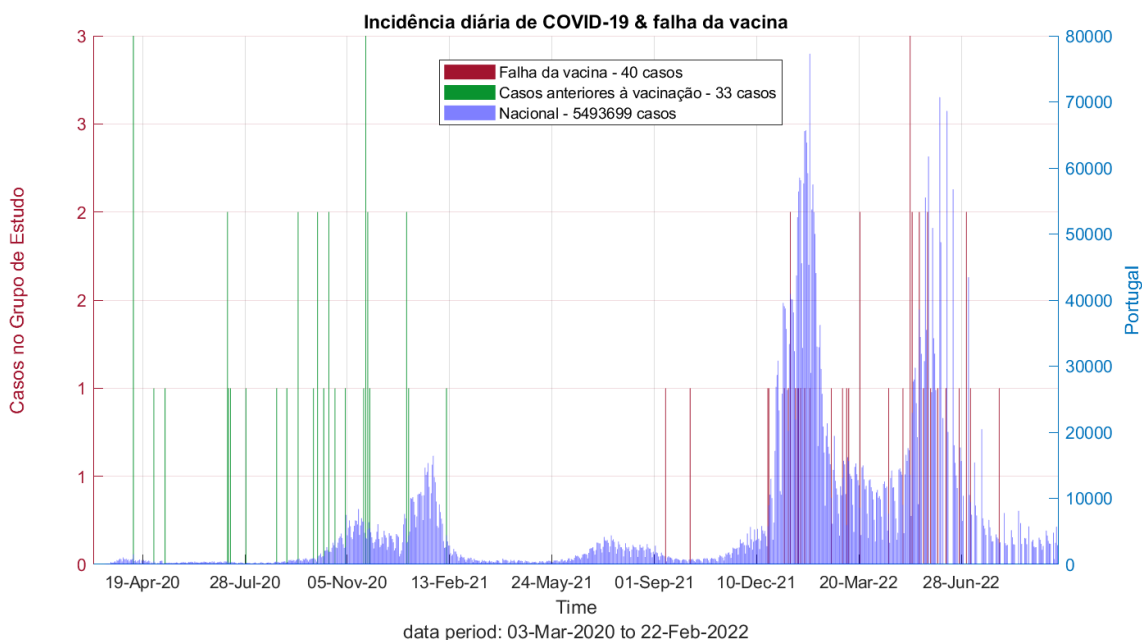


Figura 8. Incidência de COVID-19 em Portugal e falha da vacina nos participantes do estudo

É possível verificar que a média do número de dias entre a vacinação e a positividade está relacionada com a data da vacinação.

Decidiu-se averiguar o número de dias até ocorrer a falha a partir da onda epidémica que se registou em dezembro de 2021. Para tal escolheu-se a data de 1 de dezembro de 2021.

Observando a variável “número de dias a partir de 01 de dezembro de 2021 até ocorrer a falha da vacina” para cada um dos três esquemas vacinais, verifica-se, que as distribuições subjacentes não diferem entre si, ou seja, não há evidência para admitir que as medianas são diferentes.

#### 4.4 Efetividade da vacina

No que diz respeito à EVC nos militares da Marinha Portuguesa, observamos na Tabela 4 que a efetividade geral do esquema primário completo contra infeção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente foi de 54,0% (-5,7 a 79,9) após 14 dias da última dose. Esta estimativa foi de 73% (16,5 a 90,1), 14 a 97 dias após a conclusão do esquema de vacinação primária e um efeito

## Efetividade das Vacinas contra COVID-19 nos Militares da Marinha Portuguesa

de decaimento da EVC foi observado após 98 a 181 dias e 182 dias após a vacinação primária, 47,6% (-43,5 a 80,9) e 37,8% (-60,4 a 75,9), respetivamente.

Relativamente a efetividade geral 14 dias após a toma de esquema primário mais dose de reforço esta foi de 21,4% (-84,7 a 66,5).

*Tabela 4 - Efetividade das Vacinas contra COVID-19 nos militares da Marinha Portuguesa, contra infeção confirmada laboratorialmente por tempo (dias) após a conclusão do esquema primário de vacinação,*

Nº de dias após conclusão do esquema primário de vacinação	VE (IC 95%)*
14-97 dias	71,3% (16,5 a 90,1)
98-181 dias	47,6% (-43,5 a 80,9)
Mais de 181 dias	37,8% (-60,4 a 75,9)
Mais de 14 dias (efetividade geral)	54,0% (-5,7 a 79,9)
*ajustada para idade, sexo e presença de doença crónica	

## 5 Discussão e conclusões

### 5.1 Implementação

No que diz respeito a desvios ao cronograma, em sede de protocolo antevia-se a recolha de dados terminar em junho de 2022, contudo tomou-se a decisão de prolongar a mesma para poder recrutar mais participantes, assim, postergou-se o seu término no final deste mês de outubro 2022. O inquérito foi lançado em 7 de julho de 2022 e a recolha de consentimentos terminou em 10 de outubro de 2022.

Assim sendo, dos 8251 militares da Marinha Portuguesa que cumpriam os critérios de elegibilidade para o estudo, foi enviado convite para participação a 7213 indivíduos. Destes, 6308 não responderam ao convite e 44 recusaram participar no estudo. Assim foram incluídos na análise 861 participantes, o que perfaz uma taxa de participação de 11,9%.

Dos 861 participantes que deram consentimento para participar no estudo, verificaram-se 32 casos em que os participantes não responderam a todas as perguntas do inquérito de saúde com vista à identificação de comorbilidades. Por conseguinte, foi consultado o processo clínico destes casos pelo CMN a fim de completar os dados em falta.

Não obstante, de maneira a garantir que o estudo decorresse o mais próximo possível ao cronograma estipulado em sede de protocolo, no período de Novembro 2021 a Dezembro 2022, tiveram lugar 18 reuniões periódicas entre INSA e Marinha Portuguesa.

Para este efeito foram feitos 2 lembretes via e-mail para os militares elegíveis que ainda não tinham respondido ao convite de participação no estudo, com um retorno de 47%.

### 5.2 Reinfecções e falhas da vacina

A ocorrência de infeções em indivíduos previamente vacinados parece coincidir com a onda epidémica que ocorreu em Portugal em janeiro e junho de 2022. Estes indivíduos foram vacinados com a 1ª dose de vacina em dois momentos distintos: o primeiro momento ocorreu entre março e abril de 2021 e o segundo momento ocorreu entre junho e julho de 2021. Todos os casos de falha da vacina ocorreram em indivíduos com o esquema vacinal completo +14 dias.

A partir das análises realizadas, o tipo de vacina e a idade dos participantes não parece influenciar a proporção de casos de infeção. O mesmo sucede com a idade dos participantes, quando

estratificados em 3 grupos (<30, [30,40] e >40), também não se registaram diferenças estatisticamente significativas na proporção de casos de falha.

### 5.3 Efetividade da vacina

Relativamente à efetividade da vacina contra SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente nos militares da Marinha Portuguesa, verifica-se um decaimento ao longo do tempo. De facto, no intervalo de tempo imediatamente subsequente à conclusão do esquema de vacinação primária, a EVC foi de 73% (16,5 a 90,1), sendo que esta decaiu para 47,6% (-43,5 a 80,9) e 37,8% (-60,4 a 75,9), após 98 a 181 dias e 182 dias após a vacinação primária, respetivamente. De resto, este padrão de decaimento observa-se noutros grupos da população (17–19) . Não obstante, estes resultados devem ser interpretados com cautela dada a elevada incerteza das estimativas.

### 5.4 Trabalho futuro

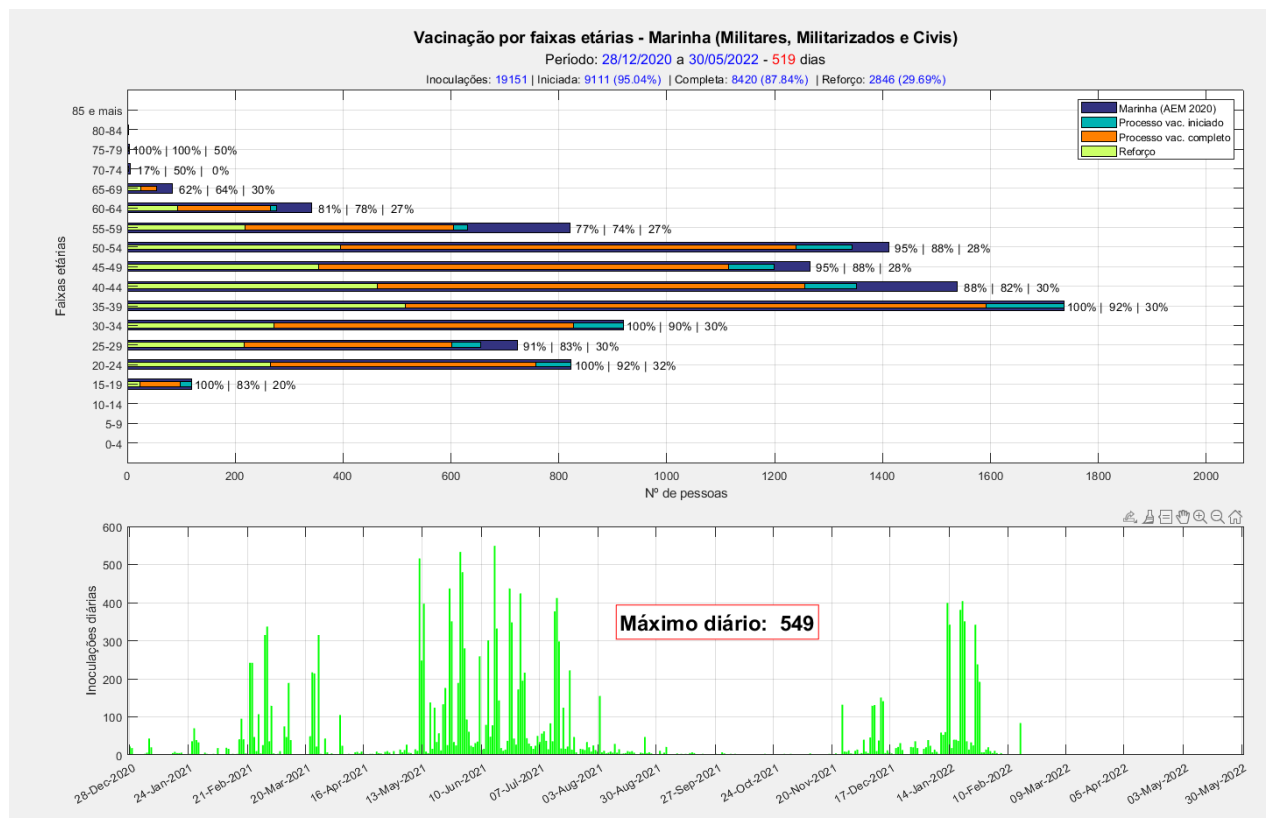
Espera-se continuar esta análise de estimativas de efetividade da vacina nesta amostra, tendo em conta o tempo após toma de esquema primário e dose de reforço, por grupos etários (18-49 anos, 50-59 anos) e por grupos de risco (como por exemplo, condições crónicas específicas).

### 5.5 Considerações gerais

- Os valores de CVE estimados para os Militares da MP, estão em concordância com os valores obtidos para a população em geral;
- Importa agilizar, em estudos futuros, os processos de recrutamento de participantes, através de períodos mais alargados de recrutamento e de sistematização de recordatórias, de modo a aumentar a taxa de participação e concomitantemente a amostra, aumentando a precisão das estimativas;
- Verifica-se que há um potencial de parceria entre INSA e MP, com o objetivo de dar resposta a questões de investigação no âmbito da efetividade e impacto das vacinas contra COVID-19, nos militares da Marinha Portuguesa (aplicações informáticas de recolha de dados sistematizada).

## 6 Anexos

### 6.1 Anexo 1 – Processo de vacinação na Marinha



## 6.2 Anexo 2 – Dicionário de dados

### Sociodemographic characteristics

	Variable	Type	Coding	Definition
<b>Operational</b>	<b>Extract date</b>	<b>Date</b>	<b>dd/mm/yyyy</b>	<b>Database extraction date</b>
Patient characteristics	Sex*	Numeric	0 = female 1 = male 3 = other 8 = do not know	Sex of patient
	dob*	Date	dd/mm/yyyy	Date of birth (only if no age; once)
	residence	Numeric	0 = at home, not dependent on home 1 = at home, but dependent on home 2 = institutionalised 3 = Do not know	Patient residence at time of event onset, Whether patient was living at home or was institutionalised, or had pre-hospital dependence on
	postcode	Numeric		Postcode of residence (4 dígitos)
	smoking	Numeric (categorical)	0 = Never 1 = Former 2 = Current 8 = Do not know	Never, former (stopped smoking at least 1 year before inclusion in the study), current smoker
Patient Military characteristics	category	Numeric (categorical)	0 = Oficial 1 = Sargento 3 = Praça 8 = do not know	Rank Category
	rank	Numeric (categorical)	0 = Almirante da Armada 1 = Almirante 2 = Vice-Almirante 3 = Contra-Almirante 4 = Comodoro 5 = Capitão-de-Mar-e-Guerra 6 = Capitão de Fragata 7 = Capitão Tenente 8 = Primeiro Tenente 9 = Segundo Tenente 10 = Guarda Marinha ou Subtenente 11 = Aspirante 12 = Cadete (Escola Naval) 13 = Sargento-Mor 14 = Sargento-Chefe 15 = Sargento-Ajudante 16 = Primeiro-sargento 17 = Segundo-sargento 18 = Cabo-mor 19 = Cabo 20 = Primeiro-Marinheiro 21 = Segundo-Marinheiro 22 = Primeiro-Grumete 23 = Segundo-Grumete 24 = Segundo-Grumete Recruta	Rank of PO Navy personnel
	Anos serviço	Numeric		Duty time in years since enlistment
	department	Numeric (categorical)	0 = CCM 1 = CN - NAVIOS 2 = CN -TERRA 3 = Fora Forças Armadas 4 = IH 5 = Nas Forças Armadas 6 = SF 7 = SM 8 = SP 9 = SP (DGAM)	Major Department for Personnel Control

Variable	Type	Coding	Definition
		10 = STI	
		11 = VCEMA	
pregnant	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Whether patient is pregnant at time of event onset
trimester	Numeric (categorical)	1 = Trimester 1 2 = Trimester 2 3 = Trimester 3 8 = Unknown trimester	Trimester of pregnancy
postpartum	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Whether patient is within the first 6 weeks post partum
hcw	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = do not know	Whether the patient is a healthcare worker

## Outcome

Variable	Type	Coding	Definition	
swabdate *	Date	dd/mm/yyyy	Respiratory specimen collection date	
lab_covtest*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Tested for SARS-CoV-2	
lab_covtesttype*	Numeric (categorical)	1 = RT-PCR 2 = Serology 3 = Rapid test 4 = Other 8 = Do not know	Type of lab test used	
COVID case				
lab_covtesttype_sp*	Text		Specify other type of lab test	
lab_covid *	Numeric (categorical)	0 = Negative 1 = Positive 8 = Do not know 1 = Positive 8 = Do not know	Laboratory result: virus type SARS-CoV-2	
Hospital / ward information	prevhosp	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Prior admission to hospital (at least once in previous 12 months)



	Variable	Type	Coding	Definition				
	admitdate	Date	dd/mm/yyyy	Date of hospital admission				
	hospitalward	Text		Ward				
	dischargedate	Date	dd/mm/yyyy	Date of hospital discharge				
COVID_icu	icu	Numeric (categorical)	0 = No	Admission to intensive care unit (ICU)				
			1 = Yes					
			8 = Do not know					
	icuadmitdate	Date	dd/mm/yyyy	Date first admitted ICU				
	icudisdate	Date	dd/mm/yyyy	Date last discharged from ICU				
Death	deathdate	Date	dd/mm/yyyy	Date of death				
					deathcause	Numeric (categorical)	1 = died from COVID-19	Cause of death
							2 = died other cause	
			8 = died unknown cause					

## Exposure

	Variable	Type	Coding	Definition	
Pandemic COVID-19 vaccination	panvaccany*	Numeric (categorical)	0 = No	Received pandemic COVID-19 vaccination	
			1 = Yes		
			8 = Do not know		
		panvacdate1*	Date	dd/mm/yyyy	Vaccination date first dose
		panvacdate2*	Date	dd/mm/yyyy	Vaccination date second dose
		Panvacdate3*	Date	dd/mm/yyyy	Vaccination date third dose
	panvacctype*	Text		Type of vaccine (product name)	
	panvaccdose*	Numeric	0, 1, 2, 3	Number of doses received	

## Signs and symptoms

	Variable	Type	Coding	Definition
Signs / symptoms	Feverishness	Numeric (categorical)	0 = No	Sub-febrility (37–38°C)
			1 = Yes	

at admission)		8 = Do not know	
		0 = No	
Fever	Numeric (categorical)	1 = Yes	History of fever (to construct SARI case definition)
		8 = Do not know	
		0 = No	
Malaise	Numeric (categorical)	1 = Yes	Malaise (to construct SARI case definition)
		8 = Do not know	
		0 = No	
Headache	Numeric (categorical)	1 = Yes	Headache (to construct SARI case definition)
		8 = Do not know	
		0 = No	
Myalgia	Numeric (categorical)	1 = Yes	Myalgia (to construct SARI case definition)
		8 = Do not know	
		0 = No	
Sob	Numeric (categorical)	1 = Yes	Shortness of breath (to construct SARI case definition)
		8 = Do not know	
		0 = No	
general_deter	Numeric (categorical)	1 = Yes	Deterioration of general condition (asthenia or loss of weight or anorexia or confusion or dizziness) (to construct SARI case definition)
		8 = Do not know	
		0 = No	
Vomit	Numeric (categorical)	1 = Yes	Vomiting
		8 = Do not know	
		0 = No	
Diarr	Numeric (categorical)	1 = Yes	Diarrhoea
		8 = Do not know	
		0 = No	
abdopain	Numeric (categorical)	1 = Yes	Abdominal pain
		8 = Do not know	
		0 = No	
Ageusia	Numeric (categorical)	1 = Yes	Loss of sense of taste
		8 = Do not know	

		0 = No	
anosmia	Numeric (categorical)	1 = Yes	Loss of sense of smell
		8 = Do not know	
onsetdate	Date	dd/mm/yyyy	Date of onset of symptoms

### Confounding factors

Variable	Type	Coding	Definition
Anaemia*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Anaemia/chronic haematologic disease
Asplenia*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Asplenia (absence of/damage to spleen)
Asthma*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Asthma
Cancer*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Cancer (any)
Hypert*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Hypertension
Demente*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Dementia
Diabetes*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Diabetes
Heartdis*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Heart / cardiac disease (excluding hypertension)
Liverdis*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Chronic liver disease (excluding cancer)
Lungdis*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Lung disease (excluding asthma)
Neuromusc*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Neuromuscular disorder
Obese*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Obesity (only if height, weight and BMI not collected; can be calculated)
Rendis*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Renal disease (excluding cancer and acute renal failure)
Rheumat*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Rheumatologic disease
Stroke*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Stroke

Underlying chronic conditions (ICD and ICPC-2 codes)

Variable	Type	Coding	Definition
Tuberc*	Numeric (categorical)	0 = No 1 = Yes 8 = Do not know	Tuberculosis

## 7 Referências bibliográficas

1. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):1–63.
2. Borges V, Isidro J, Macedo F, Neves J, Silva L, Paiva M, et al. Nosocomial outbreak of sars-cov-2 in a “non-covid-19” hospital ward: Virus genome sequencing as a key tool to understand cryptic transmission. *Viruses*. 2021 Apr 1;13(4).
3. Borges V, Pinheiro M, Pechirra P, Guiomar R, Gomes JP. INSaFLU: An automated open web-based bioinformatics suite “from-reads” for influenza whole-genome-sequencing-based surveillance. *Genome Med*. 2018;10(1):1–13.
4. Mohapatra RK, Tiwari R, Sarangi AK, Islam MR, Chakraborty C, Dhama K. Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2: Concerns, challenges, and recent updates. *J Med Virol*. 2022;94(6):2336–42.
5. Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 2021;26(16):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348>
6. Darby S, Chulliyallipalil K, Przyjalowski M, McGowan P, Jeffers S, Giltinan A, et al. COVID-19: Mask efficacy is dependent on both fabric and fit. *Future Microbiol*. 2021;16(1):5–11.
7. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973–87.
8. EMA. COVID-19 vaccines | European Medicines Agency. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
9. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 020/2020 de 09/11/2020 - COVID-19: Definição de Caso de COVID-19. 2020;1–2. Available from: [https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/11/Norma\\_020\\_2020.pdf](https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/11/Norma_020_2020.pdf)
10. Pilishvili T, Gierke R, Fleming-Dutra KE, Farrar JL, Mohr NM, Talan DA, et al. Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel. *N Engl J Med*. 2021;385(25):e90.
11. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385(4):320–9.
12. Eick-Cost AA, Ying S, Wells N. Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2, and JNJ-78436735 COVID-19 Vaccines among US Military Personnel before and during the Predominance of the Delta Variant. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):E228071.
13. Elliott CBP, Chambers CS. A historical analysis of vaccine mandates in the United States military and its application to the COVID-19 vaccine mandate. *Vaccine* [Internet]. 2022;40(51):7500–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.j.vaccine.2022.08.017>
14. Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, Thiese MS, Tyner H, Ellingson K. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR Recomm Reports*. 2021;70(34):1167–9.
15. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;114:252–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>
16. Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, Mcneal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: Prospective observational study. *BMJ*. 2022;376.
17. Kissling E, Hooiveld M, Martinez-Baz I, Mazagatos C, William N, Vilcu AM, et al. Effectiveness of complete primary

vaccination against COVID-19 at primary care and community level during predominant Delta circulation in Europe: multicentre analysis, I-MOVE-COVID-19 and ECDC networks, July to August 2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022;27(21). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.21.2101104>

18. Machado A, Kislalya I, Rodrigues AP, Sequeira D, Lima J, Cruz C, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infections, COVID-19 related hospitalizations and deaths, among individuals aged  $\geq 65$  years in Portugal: A cohort study based on data-linkage of national registries February-September 2021. *PLoS One*. 2022;17(9 September):37–49.
19. Kislalya I, Machado A, Magalhães S, Rodrigues AP, Franco R, Leite PP, et al. COVID-19 mRNA vaccine effectiveness (second and first booster dose) against hospitalisation and death during Omicron BA.5 circulation: cohort study based on electronic health records, Portugal, May to July 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022;27(37). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.37.2200697>