

Efetividade E Segurança Das Vacinas Covid-19 Distribuídas Pelo Programa Nacional De Imunização: Estudo De Coorte Multicêntrico Em Profissionais De Saúde De Instituições Hospitalares – SEVACOV

Maria Clara De Castro E Caetano

Prof. Dra. Valéria Valim

Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes

Vitória, 16 de agosto, 2024

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DAS VACINAS COVID-19 DISTRIBUÍDAS PELO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde de instituições hospitalares - SEVACOV

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 representou uma das maiores emergências sanitárias da história. Diante da necessidade da vacinação, em janeiro de 2021, a ANVISA concedeu autorização para uso emergencial das vacinas CoronaVac® e ChAdOx1, AstraZeneca®. Essas são baseadas no ancestral da glicoproteína S e têm como objetivo gerar resposta protetora por meio dos anticorpos neutralizantes. Considerando o ineditismo das vacinas, torna-se preeminente o monitoramento de sua efetividade e de seu impacto comunitário. Visto que os profissionais de saúde dos hospitais estão expostos ao alto risco de transmissão, tornam-se alvo preferencial para investigação dessa medida. Assim, o objetivo deste projeto foi avaliar o perfil dos profissionais de saúde do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) vacinados; identificar características inerentes ao grupo; e determinar a presença de anticorpos contra Sars-Cov-2 pós vacinação.

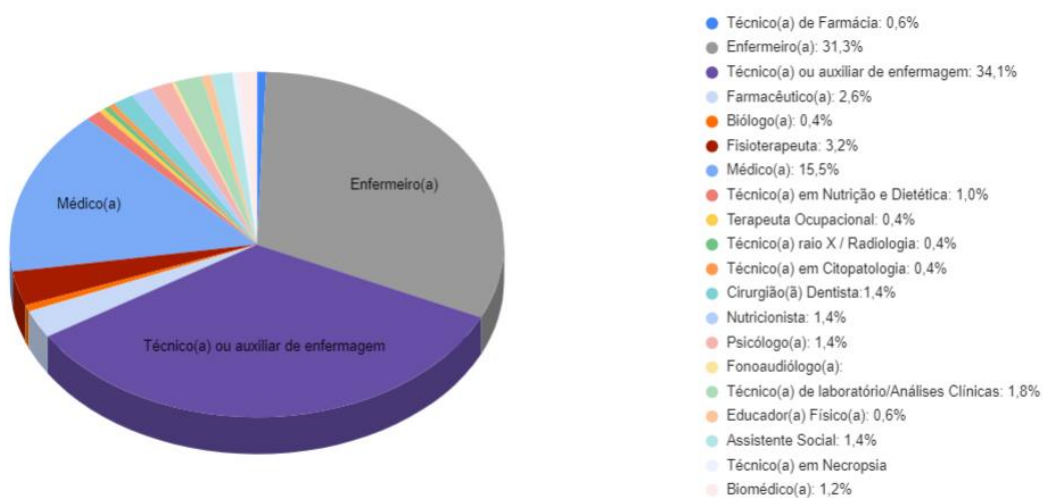
METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional do tipo coorte dinâmica. A população foi de 498 profissionais do HUCAM vacinados com Coronavac (VAC) ou ChAdOx1 (AZV) no esquema vacinal primário. Para determinação da imunidade humoral, a população foi uma amostra composta por 118 participantes, com coletas de sangue imediatamente antes da primeira dose (1D); 28 dias após a 1D; 28 dias após a segunda dose (2D); e 6, 12, 18 e 24 meses após a 1D (D0, D28, D28*, D6m, D12m, D18m e D24m, respectivamente). Os participantes receberam um primeiro reforço entre D6m e D12m e um segundo reforço entre D12m e D18m. A detecção no soro de IgG contra a porção RBD da fração S1 da proteína Spike foi por meio de imunoensaio por quimioluminescência (CMIA). O programa de análise estatística foi o SPSS versão 29.

RESULTADOS

Dentre os participantes, a faixa etária mais prevalente foi entre 41 e 50 anos, com média de 46 anos ($\pm 10,91$ anos), e 79,2% foram mulheres. 38% concluíram o ensino superior, 12,3% mestrado, 4,8% doutorado, 6,8% residência, 37,5% realizaram curso técnico e 0,6% não informaram.

Gráfico 1 - Formação profissional

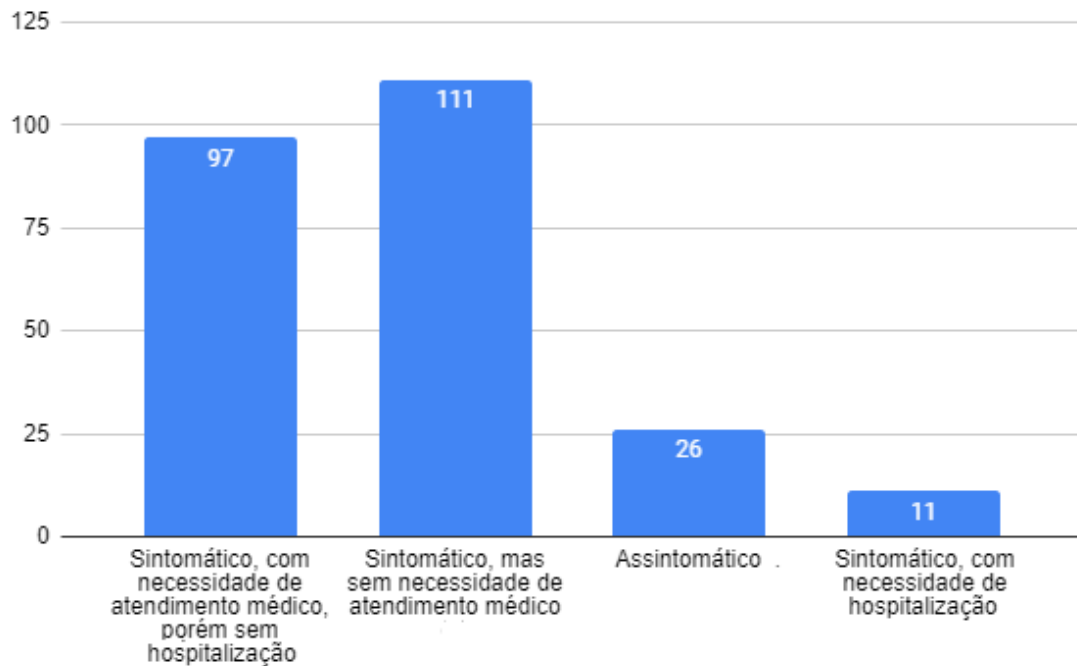


Fonte: Elaboração Própria

A maioria (89,7%) nunca fumou, 3,8% declararam-se tabagistas, 6,4% foram tabagistas não sendo atualmente. 34,9% possuem alergias, mas nenhum participante alegou reações alérgicas a vacinas. 7/498 (1,5%) fazem uso de drogas imunossupressoras.

245/498 tiveram ao menos um episódio de infecção por COVID-19 do início da pandemia (março/2020) à inclusão no estudo em outubro/novembro de 2021 (V1). Nesta infecção, 45,3 % tiveram sintomas sem necessidade de atendimento, enquanto 41,6% estiveram sintomáticos com necessidade de atendimento hospitalar ou ambulatorial (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Apresentação clínica na infecção por COVID-19



Fonte: Elaboração Própria

95.8% dos participantes afirmaram seguir as medidas de prevenção e controle de infecção quando em contato com qualquer paciente “sempre” ou “a maior parte do tempo”; 82.3% “sempre” usavam máscara no hospital; 82% “sempre” higienizavam as mãos; e 84.8% sentiam-se capacitados em paramentação/desparamentação. Cerca de 2% de todas as respostas foram “raramente” ou “nunca”, o que corresponde a aproximadamente 10 pessoas (Tabela 1).

Tabela 1 - Questionário sobre as medidas de proteção

Você segue as orientações de prevenção e controle de infecção quando em contato com qualquer paciente?	n	% do Total	% acumulada
Sempre	441	88.6 %	88.6 %
A maior parte do tempo	36	7.2 %	95.8 %
Nunca	1	0.2 %	96 %
Não se aplica	11	2.2 %	98.2 %
Não responderam	9	1.8 %	100 %
Desde a data de referência, com que frequência você usa a máscara no seu ambiente de trabalho?	n	% do Total	% acumulada
Sempre	410	82.3 %	82.3 %
A maior parte do tempo	73	14.7 %	97 %
Raramente	6	1.2 %	98.2 %
Não responderam	9	1.8 %	100 %
Com que frequência você higieniza as mãos?	n	% do Total	% acumulada
Sempre	409	82 %	82.0 %
A maior parte do tempo	71	14.4 %	96.4 %
Raramente	7	1.4 %	97.8 %
Nunca	1	0.2 %	98 %
Não responderam	10	2.0 %	100 %
Você se sente capacitado em paramentação e desparamentação?	n	% do Total	% acumulada
Sim	422	84.8 %	84.8 %
Não	31	6.2 %	91 %
Não sei informar	10	2.0 %	93 %
Não se aplica	26	5.2 %	98,2 %
Não responderam	9	1.8 %	100 %

Legenda: A data de referência é 11/03/2020.

Fonte: Elaboração Própria

Análise estatística imunidade humoral na subamostra

111/118 receberam a 3D e 84/118 receberam a 4D (Tabela 3). As duas primeiras foram AZV ou VAC, com 62 e 56, respectivamente. Na 3D, a mais prevalente foi a Pfizer/BioNTech e na 4D a AZV (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência das vacinas até a 4D

3ª DOSE	n	% do Total
Astrazeneca	41	34,7 %
Pfizer	71	60,2 %
Não informada	6	5,1 %
4ª DOSE	n	% do Total
Astrazeneca	55	46,6 %
Jansen	17	14,4 %
Pfizer	11	9,3 %
CoronaVac	1	0,8 %
Não realizada	34	28,8 %

Fonte: Elaboração própria

A imunidade humoral foi analisada pela quantidade de anticorpos IgG contra a fração S1 da proteína Spike no soro da subpopulação (N = 118), com o ponto de corte 7,1 BAU/mL definindo soropositividade.

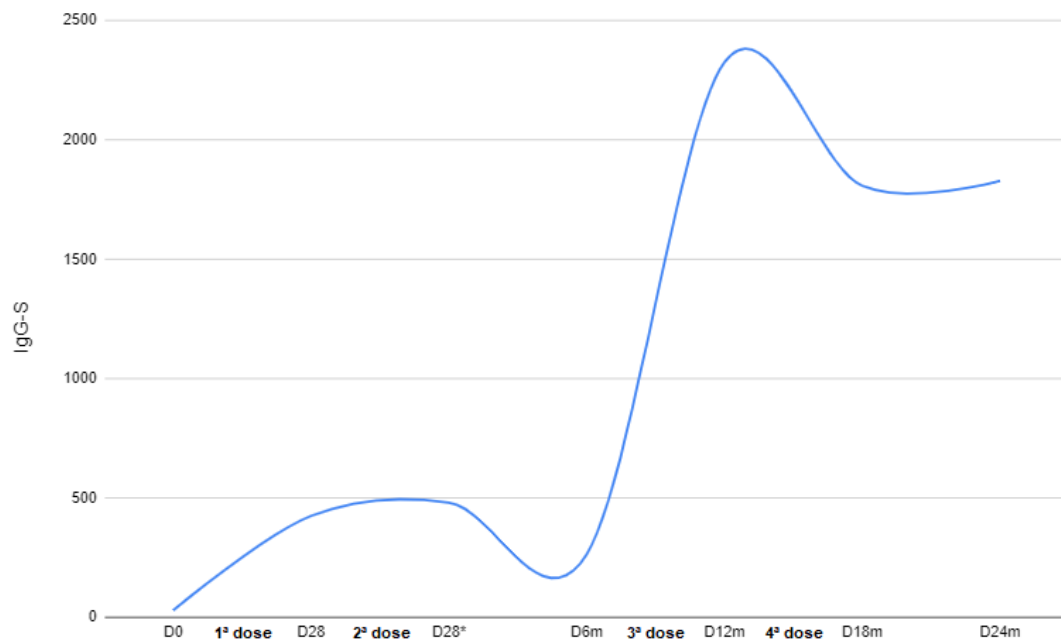
Tabela 3 - Estatística descritiva

		D0	D28	D28*	D6m	D12m	D18m	D24m
N		116	115	110	110	94	109	108
Média		29,773	424,968	481,054	263,819	2324,485	1.807,634	1.827,459
Mediana		0,199	68,288	265,526	116,355	1346,305	1.347,44	1.346,94
Desvio-padrão		101,249	885,456	671,367	402,528	3.695,624	1.542,835	1.603,76
Mínimo		0,001	0,071	9,315	1,15	91,87	193,40	80,09
Máximo		973,112	4.841,490	40000	2.256,281	3.1396,77	7.836,41	9.259,54
Intervalo de confiança (95%)	Limite inferior	10,953	254,344	354,184	187,752	1.567,547	1.385,596	1.377,854
	Limite Superior	47,582	573,983	607,924	339,886	3.081,422	1.953,929	1.967,323

Fonte: Elaboração Própria

No Gráfico 3, compara-se as médias de cada visita ao longo dos tempos. Nele, são identificados o intervalo em que cada vacina foi aplicada e como as doses modificam a curva de produção de anticorpos.

Gráfico 3 - Comparação entre as médias de cada visita



Fonte: Elaboração Própria

Para avaliar se a mudança no nível de anticorpos ao longo do tempo foi estatisticamente significativa, o teste "t" para amostras pareadas foi aplicado entre os pares de visitas subsequentes.

Tabela 4 - Teste T de Student para amostras pareadas

Pares		p-valor
D0	D28	< 0,001
D28*	D6m	< 0,001
D6m	D12m	< 0,001
D12m	D18m	0,304
D18m	D24m	0,605

Fonte: Elaboração Própria

A vacinação inicial induziu mudanças significativas na quantidade de anticorpos (p-valor < 0,05 entre D0 e D28). Após 180 dias da 1D, com o reforço da segunda já estabelecido, a 2D parece ter provocado aumento significativo dos anticorpos, mas não sustentado a longo prazo. As mudanças

significativas observadas entre D6m e D12m ($p < 0,05$) indicam que a resposta humoral teve impacto importante com o reforço feito pela 3D, ainda potencializado pela 4D. Contudo, as diferenças no intervalo entre a 3D e 4D (par D12m e D18m) não foram estatisticamente significativas, assim como seis meses após a 4D (par D18m e D24m).

DISCUSSÃO

A taxa de infecção por Covid-19 no início do estudo havia atingido mais da metade dos participantes, sendo que mais de 40% necessitou de algum tipo de atendimento médico, reforçando a necessidade de vacinação nesta população. A adesão às medidas preventivas foi cerca de 80%, mas o resultado preocupa, pois, mesmo no auge da pandemia, uma parte menor afirmou não usar a máscara, higienizar as mãos e seguir as medidas de controle de infecção a todo o momento no Hospital, além de não sentir-se capacitado em paramentar-se. Essa observação traz informações que podem subsidiar a gestão hospitalar nas medidas educativas e estratégias de gestão.

O esquema de imunização com duas doses e a 3D como primeiro reforço foi essencial para uma resposta humoral robusta e sustentada. Os valores se mantiveram elevados e estáveis cerca de 18 meses após a 3D, sugerindo que a 4D, no intervalo proposto, não agregou incremento nos títulos de anticorpos. Sendo assim, a quarta dose de vacinação de profissionais de saúde não idosos e saudáveis parece ter apenas benefícios marginais. Entretanto, para uma análise adequada, uma amostra de tamanho maior, randomizada, e a avaliação conjunta da infecção por COVID-19 nos participantes como fator confundidor para o aumento transitório dos valores de anticorpos se fazem indiscutivelmente necessárias.

CONCLUSÃO

Este trabalho avaliou profissionais da saúde no auge da pandemia e se fez importante ao acompanhá-los simultaneamente a um momento profissional delicado e desafiador.

A adesão às medidas prevenção foi de apenas 82%, o que significa oportunidade de melhoria nas boas práticas de higiene entre profissionais de saúde em um hospital escola de nível terciário que atende alta complexidade.

A taxa de infecção por Covid-19 até o momento de inclusão foi de 54,9%, sendo que 41,6% necessitou de algum tipo de atendimento médico, reforçando a necessidade de vacinação contra Covid-19 nesta população.

O esquema de imunização primária com duas doses seguido de 1 dose de reforço (3a. dose) foi essencial para uma resposta humoral robusta e sustentada.

Os níveis de anticorpos se mantiveram elevados e estáveis por 24 meses de seguimento pós 1a. dose de reforço. O segundo reforço (quarta dose), no intervalo proposto, não agregou incremento nos títulos de anticorpos, nesta população de trabalhadores da saúde, imunocompetentes.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
3. GARCIA-BELTRAN, W. F. et al. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. medRxiv, 18 fev. 2021.
4. ISABEL, S. et al. Evolutionary and structural analyses of SARS-CoV-2 D614G spike protein mutation now documented worldwide. Scientific Reports, v. 10, n. 1, 20 ago. 2020.
5. KIM, J. H.; MARKS, F.; CLEMENS, J. D. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. Nature Medicine, v. 27, p. 1–7, 19 jan. 2021.
6. MOORE, J. P. Approaches for Optimal Use of Different COVID-19 Vaccines. JAMA, 4 mar. 2021.
7. SHEN, X. et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines. 28 jan. 2021.
8. SOLEIMANPOUR, S.; YAGHOUBI, A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? Expert Review of Vaccines, 13 jan. 2021.
9. TADA, T. et al. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory), 7 fev. 2021.