

Eficácia de uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 no Chile

Os ensaios de fase 1–2 da vacina CoronaVac foram realizados na China entre participantes de 18 a 59 anos de idade e em participantes de 60 anos ou mais. Os achados sugeriram que a vacina era segura e imunogênica na maioria dos pacientes 14 dias após o recebimento da segunda dose. Os ensaios clínicos de fase 3 estão ocorrendo no Brasil, Chile, Indonésia e Turquia.

Os resultados de eficácia desses ensaios ainda não foram publicados, mas as estimativas de eficácia relatadas dos fabricantes em relação ao Covid-19 leve, variaram substancialmente entre os locais: 50,7% (intervalo de confiança de 95% [IC], 35,6 a 62,2) no Brasil, 65,3% na Indonésia e 91,3% (IC de 95%, 71,3 a 97,3) na Turquia. Além disso, estimativas preliminares de um estudo observacional envolvendo profissionais de saúde vacinados (de um servidor de pré-impressão) sugeriram que pelo menos uma dose da vacina CoronaVac foi 49,6% (IC de 95%, 11,3 a 71,4) eficaz contra Covid-19 em Manaus, Brasil, um local onde a variante P.1 (ou gama), que é considerada uma variante de preocupação pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, é predominante. Nenhuma estimativa da eficácia da vacina CoronaVac com relação à prevenção de Covid-19 na população em geral ou em pessoas que receberam a vacinação completa está disponível ao público.

Em 2 de fevereiro de 2021, o Chile iniciou uma campanha de vacinação em massa com a vacina CoronaVac. O Instituto de Saúde Pública do Chile aprovou a vacina para uso emergencial em 20 de janeiro de 2021; devendo ser administrada em um esquema de duas doses, separadas por 28 dias.

A campanha de vacinação priorizou idosos, a partir dos 90 anos; trabalhadores de saúde da linha de frente; e pessoas com doenças subjacentes.

Métodos

POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO

Foi utilizado uma coorte observacional prospectivo em nível nacional. A coorte do estudo incluiu participantes de 16 anos de idade ou mais que eram afiliados ao Fondo Nacional de Salud (FONASA), o programa nacional de seguro saúde público, que inclui aproximadamente 80% da população chilena.

Os critérios de elegibilidade incluíram idade igual ou superior a 16 anos, afiliação ao FONASA e recebimento de pelo menos uma dose da vacina CoronaVac entre 2 de fevereiro e 1º de maio de 2021, ou não recebimento de qualquer vacinação Covid-19.

Excluimos os participantes com infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, conforme avaliado pelo ensaio de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) ou teste de antígeno, em ou antes de 2 de fevereiro de 2021, e pessoas que receberam pelo menos uma dose da vacina BNT162b2.

O direcionamento para os resultados com relação à vacina CoronaVac foi devido esta vacina ser o esteio da estratégia de vacinação no Chile.

Os participantes foram classificados em três grupos: aqueles que não foram vacinados, aqueles que foram parcialmente imunizados (≥ 14 dias após o recebimento da primeira dose da vacina e antes do recebimento da segunda dose) e aqueles que foram totalmente imunizados (≥ 14 dias após o recebimento da segunda dose).

RESULTADOS E COVARIÁVEIS

Estimamos a eficácia da vacina usando quatro desfechos primários:

- Covid-19 confirmada em laboratório
 - Hospitalização para Covid-19,
 - Admissão na UTI para Covid-19 e
 - Morte relacionada à Covid-19.
- 

Para todos os desfechos, consideramos o tempo desde o início do acompanhamento (2 de fevereiro de 2021) até o início dos sintomas como o ponto final. As estimativas de eficácia da vacina em relação aos casos de Covid-19 incluíram os resultados mais várias. Foram observadas e catalogadas as características do paciente que poderiam confundir a associação entre vacinação e resultados, incluindo idade, sexo, região de residência, renda, nacionalidade e se o paciente tinha condições subjacentes que foram associadas a Covid-19 grave. Essas condições incluem doença renal crônica, diabetes, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença hematológica, doença autoimune, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e doença de Alzheimer e outras demências.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Nossa análise foi amplamente baseada nos métodos analíticos de Thompson et al. para estimar a eficácia da vacina nos Estados Unidos. Determinamos a eficácia da vacina estimando a razão de risco entre os grupos vacinados e não vacinados.

POPULAÇÃO DO ESTUDO E IMPLEMENTAÇÃO DA VACINAÇÃO

Das 11.820.292 pessoas com 16 anos de idade ou mais que eram afiliadas ao FONASA, 10.187.720 eram elegíveis para inclusão no estudo.

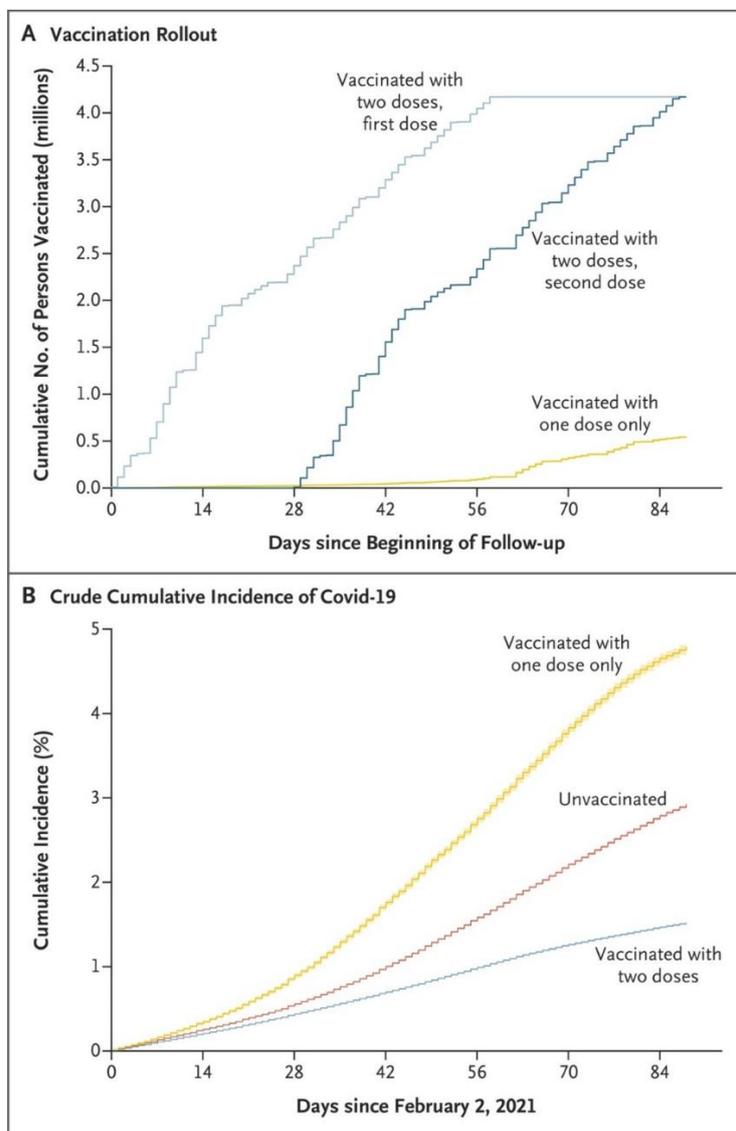
Houve diferenças significativas de acordo com a região geográfica, sexo, idade, grupo de renda, nacionalidade e presença de condições médicas subjacentes, tanto na incidência de Covid-19 quanto de acordo com o status de vacinação (não vacinado, vacinado com apenas uma dose ou vacinado com duas doses).

A confirmação laboratorial da infecção foi pelo ensaio RT-PCR em 98,1% dos casos e pelo teste de antígeno em 1,9%.

EFICÁCIA DA VACINA

Havia aproximadamente 615 milhões de pessoas no grupo não vacinado, 70 milhões de pessoas no grupo parcialmente imunizado e 92 milhões de pessoa no grupo totalmente imunizado durante o período de estudo).

Foram documentados 218.784 casos de Covid-19, bem como 22.866 hospitalizações, 7.873 admissões em UTI e 4.042 mortes.



O painel A mostra o ritmo e a cobertura do programa de vacinação entre as pessoas que receberam ambas as doses da vacina (primeira e segunda doses mostradas separadamente) ou apenas uma dose durante o período do estudo (2 de fevereiro a 1 de maio de 2021). O painel B mostra a incidência cumulativa bruta de Covid-19 durante o

período do estudo entre pessoas não vacinadas, entre pessoas que receberam apenas uma dose da vacina e entre pessoas que receberam ambas as doses da vacina. A incidência cumulativa relativamente alta de Covid-19 no grupo de dose única deve ser interpretada com cautela. Conforme mostrado no Painel A, este grupo iniciou a vacinação aproximadamente 40 dias após o início da campanha de vacinação em 2 de fevereiro de 2021. Portanto, a curva de incidência inclui todos os casos que ocorreram desde antes da vacinação até 13 dias após o recebimento da primeira dose.

Foi estimado que a eficácia da vacina entre pessoas parcialmente imunizadas (14 a 28 dias após o recebimento da primeira dose) foi de 15,5% (IC de 95%, 14,2 a 16,8) para a prevenção de Covid-19 e 37,4% (IC de 95%, 34,9 a 39,9) para a prevenção de hospitalização, 44,7% (IC 95%, 40,8 a 48,3) para a prevenção de admissão em UTI, e 45,7% (IC 95%, 40,9 a 50,2) para a prevenção de Covid-19 relacionado morte. No grupo totalmente imunizado, a eficácia estimada da vacina ajustada foi de 65,9% (IC 95%, 65,2 a 66,6) para a prevenção de Covid-19 e 87,5% (IC 95%, 86,7 a 88,2) para a prevenção de hospitalização, 90,3% (IC de 95%, 89,1 a 91,4) para a prevenção de admissão na UTI, e 86,3% (IC de 95%, 84,5 a 87,9) para a prevenção de morte relacionada a Covid-19 ([Tabela 2](#)) As estimativas de eficácia da vacina no modelo estratificado foram consistentes com esses resultados.

Table 2. Effectiveness of CoronaVac Vaccine in Preventing Covid-19 Outcomes in Overall Study Cohort, According to Immunization Status.*

Outcome and Immunization Status	Study Cohort No. of Person-Days	Persons with Covid-19		Vaccine Effectiveness (95% CI)		
		No. of Persons	Incidence Rate <i>no. of events/ 1000 person-days</i>	Analysis Adjusted for Sex and Age	Analysis Adjusted for All Covariates†	Stratified Analysis‡
					percent	
Covid-19						
Unvaccinated	614,868,240	185,633	0.3019	—	—	—
Partially immunized	69,788,352	20,865	0.2990	8.0 (6.5–9.4)	15.5 (14.2–16.8)	17.2 (15.8–18.6)
Fully immunized	91,671,797	12,286	0.1340	61.2 (60.3–62.0)	65.9 (65.2–66.6)	63.7 (62.8–64.6)
Hospitalization						
Unvaccinated	620,894,706	18,034	0.0290	—	—	—
Partially immunized	70,690,796	3,370	0.0477	31.4 (28.6–34.0)	37.4 (34.9–39.9)	40.3 (37.6–42.8)
Fully immunized	92,445,333	1,462	0.0158	86.0 (85.1–86.8)	87.5 (86.7–88.2)	86.5 (85.6–87.4)
Admission to ICU						
Unvaccinated	621,226,431	6,359	0.0102	—	—	—
Partially immunized	70,836,597	1,154	0.0163	37.5 (33.1–41.5)	44.7 (40.8–48.3)	45.3 (41.2–49.2)
Fully immunized	92,622,083	360	0.0039	88.8 (87.4–90.0)	90.3 (89.1–91.4)	90.2 (88.9–91.4)
Confirmed death						
Unvaccinated	621,426,477	2,786	0.0045	—	—	—
Partially immunized	70,854,187	847	0.0120	39.8 (34.4–44.7)	45.7 (40.9–50.2)	46.0 (40.7–50.8)
Fully immunized	92,514,261	409	0.0044	84.4 (82.4–86.2)	86.3 (84.5–87.8)	86.7 (84.9–88.3)

* Participants were classified into three groups: those who were unvaccinated, those who were partially immunized (≥ 14 days after receipt of the first vaccine dose and before receipt of the second dose), and those who were fully immunized (≥ 14 days after receipt of the second dose). The 13 days between vaccine administration and partial or full immunization were excluded from the at-risk person-time. ICU denotes intensive care unit.

† The analysis was adjusted for age, sex, region of residence, income, nationality, and whether the patient had underlying conditions that have been associated with severe Covid-19.

‡ A stratified version of the extended Cox proportional-hazards model was fit to test the robustness of the estimates to model assumptions, with stratification according to age, sex, region of residence, income, nationality, and whether the patient had underlying conditions that have been associated with severe Covid-19.

A estimativa de eficácia da vacina ajustada no subgrupo de pessoas totalmente imunizadas com 60 anos de idade ou mais foi de 66,6% (IC de 95%, 65,4 a 67,8) para a prevenção de Covid-19 e 85,3% (IC de 95%, 84,3 a 86,3) para a prevenção de hospitalização, 89,2% (IC 95%, 87,6 a 90,6) para a prevenção de admissão na UTI, e 86,5% (IC 95%, 84,6 a 88,1) para a prevenção de morte relacionada a Covid-19 (Tabela 3)

Table 3. Effectiveness of CoronaVac Vaccine in Preventing Covid-19 Outcomes among Cohort Participants 60 Years of Age or Older, According to Immunization Status.

Outcome and Immunization Status	Subgroup Cohort	Persons with Covid-19		Vaccine Effectiveness (95% CI)			
		No. of Person-Days	No. of Persons	Incidence Rate	Analysis Adjusted for Sex and Age	Analysis Adjusted for All Covariates*	Stratified Analysis†
				<i>no. of events/ 1000 person-days</i>	<i>percent</i>		
Covid-19							
Unvaccinated	75,707,905	15,597	0.2060	—	—	—	
Partially immunized	35,675,604	8,333	0.2336	3.9 (0.9–6.8)	9.7 (6.9–12.4)	12.7 (9.8–15.5)	
Fully immunized	66,563,272	7,510	0.1128	63.4 (62.0–64.6)	66.6 (65.4–67.8)	67.2 (66.0–68.4)	
Hospitalization							
Unvaccinated	76,047,640	5,304	0.0697	—	—	—	
Partially immunized	35,961,593	2,168	0.0603	29.2 (25.1–33.1)	35.0 (31.3–38.6)	38.6 (34.8–42.2)	
Fully immunized	66,986,859	1,344	0.0201	83.4 (82.2–84.5)	85.3 (84.3–86.3)	85.4 (84.3–86.4)	
Admission to ICU							
Unvaccinated	76,194,648	1,811	0.0238	—	—	—	
Partially immunized	36,062,081	672	0.0186	38.2 (31.9–44.0)	44.5 (38.7–49.7)	47.0 (41.2–52.2)	
Fully immunized	67,051,769	331	0.0049	87.5 (85.7–89.0)	89.2 (87.6–90.6)	89.3 (87.8–90.7)	
Confirmed death							
Unvaccinated	76,169,386	1,999	0.0262	—	—	—	
Partially immunized	36,053,806	768	0.0213	39.7 (33.8–45.1)	45.8 (40.4–50.7)	46.1 (40.5–51.2)	
Fully immunized	67,045,620	402	0.0060	84.4 (82.3–86.2)	86.5 (84.6–88.1)	86.8 (85.0–88.4)	

* The analysis was adjusted for age, sex, region of residence, income, nationality, and whether the patient had underlying conditions that have been associated with severe Covid-19.

† A stratified version of the extended Cox proportional-hazards model was fit to test the robustness of the estimates to model assumptions, with stratification according to sex, age, coexisting conditions, nationality, and income.

Para abordar uma preocupação potencial de que a eficácia da vacina observada pode ter sido impulsionada pelo acesso aos cuidados de saúde, conduzimos uma análise no subgrupo de pessoas que se submeteram a um teste de RT-PCR (98,1%) ou teste de antígeno (1,9%) durante o período de análise. Os resultados, condicionados à realização do teste, mostraram efeitos maiores para a vacinação do que quando incluímos a coorte completa. Entre as pessoas totalmente imunizadas neste subgrupo, a eficácia da vacina ajustada foi 72,9% (IC 95%, 72,3 a 73,4) para a prevenção de Covid-19 e 89,2% (IC 95%, 88,5 a 89,8) para a prevenção de hospitalização, 91,6 % (IC 95%, 90,5 a 92,5) para a prevenção de admissão na UTI e 87,8% (IC 95%, 86,2 a 89,2) para a prevenção de morte relacionada a Covid-19

Discussão

Este estudo fornece estimativas da eficácia da administração da vacina CoronaVac em uma campanha nacional de vacinação em massa para a prevenção de Covid-19 confirmada por laboratório e hospitalização relacionada, admissão em UTI e morte. Entre as pessoas

totalmente imunizadas, a eficácia da vacina ajustada foi de 65,9% para Covid-19 e 87,5% para hospitalização, 90,3% para admissão na UTI e 86,3% para óbito.

Os resultados da eficácia da vacina foram mantidos em ambas as análises de subgrupos de idade, principalmente entre pessoas com 60 anos de idade ou mais, independentemente da variação nos testes e de vários fatores relacionados à introdução da vacina no Chile.

Os resultados da eficácia da vacina em nosso estudo são semelhantes às estimativas que foram relatadas no Brasil para a prevenção de Covid-19 (50,7%; IC 95%, 35,6 a 62,2), incluindo estimativas de casos que resultaram em tratamento médico (83,7%; IC de 95%, 58,0 a 93,7) e estimativas de um desfecho composto de casos hospitalizados, graves ou fatais (100%; IC de 95%, 56,4 a 100). Os grandes intervalos de confiança do ensaio no Brasil refletem a amostra relativamente pequena (9.823 participantes) e os poucos casos detectados (35 casos que levaram a tratamento médico e que foram graves). No entanto, nossas estimativas são inferiores à eficácia relatada na Turquia (91,3%; IC de 95%, 71,3 a 97,3), 27 possivelmente devido à pequena amostra naquele ensaio clínico de fase 3 (1322 participantes), diferenças na dinâmica de transmissão local e a predominância de idosos entre os participantes total ou parcialmente imunizados em nosso estudo.

No geral, nossos resultados sugerem que a vacina CoronaVac teve alta eficácia contra doenças graves, hospitalizações e morte, descobertas que ressaltam o potencial desta vacina para salvar vidas e reduzir substancialmente as demandas no sistema de saúde.

Nosso estudo tem pelo menos três pontos fortes principais:

Primeiro, usamos um rico conjunto de dados administrativos de saúde, combinando dados de um sistema integrado de vacinação para a população total e do Ministério da Saúde FONASA, que cobre aproximadamente 80% da população chilena. Esses dados incluem informações sobre exames laboratoriais, hospitalização, mortalidade, início dos sintomas e história clínica para identificar fatores de risco para doença grave. As informações sobre a região de residência também nos permitiram controlar as diferenças de incidência em todo o país. Ajustamos a renda e a nacionalidade, que se correlacionam com o status socioeconômico no Chile e, portanto, são considerados determinantes sociais da saúde. A grande amostra populacional nos permitiu estimar a eficácia da vacina tanto para uma dose quanto para o esquema completo de vacinação de duas doses e isso é sub-representado em ensaios clínicos.

Em segundo lugar, os dados foram coletados durante uma campanha de vacinação rápida com alta aceitação e durante um período com uma das maiores taxas de transmissão da pandemia na comunidade, o que permitiu um período de acompanhamento relativamente curto e para a estimativa da prevenção de pelo menos quatro desfechos: casos de Covid-19 e hospitalização relacionada, admissão na UTI e óbito.

Finalmente, o Chile tem as taxas de teste mais altas para Covid-19 na América Latina, acesso universal à saúde e um sistema de relatório público padronizado para estatísticas vitais, que limitou o número de casos e mortes não detectados ou não averiguados.

Mas nosso estudo também tem várias limitações. Em primeiro lugar, como um estudo observacional, está sujeito a vieses. Para levar em conta estes fatores de viés, ajustamos as análises para variáveis relevantes que poderiam afetar a eficácia da vacina, como idade, sexo, condições médicas subjacentes, região de residência e nacionalidade. O risco de classificação incorreta que seria devido ao desempenho dependente do tempo do ensaio SARS-CoV-2 RT-PCR é relativamente baixo, porque o tempo médio desde o início dos sintomas até o teste no Chile é de aproximadamente 4 dias (98,1% dos testes foram ensaios RT-PCR). Nesse período de 4 dias, a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico molecular de Covid-19 são altas. No entanto, pode haver um risco de viés de seleção. Diferenças sistemáticas entre os grupos vacinados e não vacinados, como comportamento de busca por saúde ou aversão ao risco, podem afetar a probabilidade de exposição à vacina e o risco de Covid-19 e resultados relacionados. No entanto, não podemos ter certeza sobre a direção do efeito. As pessoas podem hesitar em tomar a vacina por vários motivos, incluindo medo dos efeitos colaterais, falta de confiança no governo ou nas empresas farmacêuticas ou uma opinião de que não precisam dela, e podem ser mais ou menos avessos ao risco. As pessoas vacinadas podem compensar aumentando seu comportamento de risco (efeito Peltzman).

Abordamos as diferenças potenciais no acesso aos cuidados de saúde, restringindo a análise a pessoas que se submeteram a testes diagnósticos, e encontramos resultados consistentes com os de nossa análise principal.

Em segundo lugar, devido ao acompanhamento relativamente curto neste estudo, os resultados tardios podem ainda não ter se desenvolvido em pessoas que foram infectadas perto do final do estudo, porque o tempo desde o início dos sintomas até a hospitalização ou morte pode variar substancialmente. Portanto, as estimativas de eficácia em relação a doenças graves e morte, em particular, devem ser interpretadas com cautela.

Terceiro, durante o período do estudo, as UTIs no Chile operavam com 93,5% de sua capacidade, em média (65,7% dos pacientes tinham Covid-19).³¹ Se menos pessoas fossem hospitalizadas do que estariam sob operação normal da UTI, nossas estimativas de eficácia para proteção contra admissão na UTI podem ser tendenciosas para baixo, e nossas estimativas de eficácia para proteção contra morte podem ser tendenciosas para cima (por exemplo, se os pacientes receberam cuidados em um nível inferior ao normalmente recebido durante o funcionamento regular do sistema de saúde).

Quarto, embora a vigilância genômica nacional para SARS-CoV-2 no Chile tenha relatado a circulação de pelo menos duas linhagens virais consideradas variantes preocupantes, P.1 e

B.1.1.7 (ou as variantes gama e alfa, respectivamente), não temos dados representativos para estimar seu efeito sobre a eficácia da vacina.

Os resultados de um estudo de desenho com teste negativo da eficácia da vacina CoronaVac em profissionais de saúde em Manaus, Brasil, onde a variante gama é agora predominante, mostraram que a eficácia de pelo menos uma dose da vacina contra Covid-19 foi de 49,6 % (IC de 95%, 11,3 a 71,4). Embora as estimativas de eficácia da vacina no Brasil não sejam diretamente comparáveis com nossas estimativas devido a diferenças na população-alvo, o esquema de vacinação (uma janela de 14 a 28 dias entre as doses é recomendada no Brasil) e o status de imunização, eles destacam a importância do monitoramento contínuo da eficácia da vacina.

No geral, os resultados do nosso estudo sugerem que a vacina CoronaVac foi altamente eficaz na proteção contra doenças graves e morte, achados que são consistentes com os resultados dos estudos de fase 2 23,24 e com dados preliminares de eficácia.

Bibliografia

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107715?query=featured_home

Publicado em 13/07/2021