

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação dos efeitos adversos após imunização pela vacina Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1)

Evaluation of adverse effects after immunization by the Oxford-AstraZeneca vaccine (ChAdOx1 nCov-19)

CLARA CHAGAS BARBOSA SANTOS¹, CAMILA HOSTALÁCIO DUARTE COUTINHO¹, BRUNO ALMEIDA REZENDE², LUCAS FERREIRA ALVES³

¹FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS – BELO HORIZONTE, MG-BRASIL

²FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS – BELO HORIZONTE, MG- BRASIL

³FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS E DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UMA - BELO HORIZONTE, MG- BRASIL

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA: LUCAS FERREIRA ALVES – RUA: CORDELINA SILVEIRA MATOS, Nº 11, AP. 903. BAIRRO: ESTORIL– CEP: 30494010- BELO HORIZONTE, MG- BRASIL

LUCAS.ALVES@CIENCIASMEDICASMG.EDU.BR

RESUMO

Introdução: A imunização em massa contra a infecção pelo SARS-Cov-2 é imprescindível para o controle da pandemia em curso. Contudo, permanece indispensável o estudo de efeitos adversos da vacinação na população. **Objetivo:** Realizar uma avaliação da incidência, duração e fatores associados aos efeitos adversos após vacinação da primeira e da segunda dose da vacina Oxford-AstraZeneca na população acima de 18 anos em Belo Horizonte. **Método:** Estudo transversal, observacional e retrospectivo desenvolvido no período de outubro de 2021 a maio de 2022, por meio de aplicação de questionário de produção própria via online. **Resultados:** Foram avaliados 286 participantes com idade média de 36,3 anos. Após a primeira dose, 259 (90,6%) participantes relataram efeitos, sendo apenas 0,7% efeitos severos. Os efeitos mais frequentes foram dor local (75,3%) e dor no corpo (63,3%). Na segunda dose, 211 (73,8%) indivíduos relataram efeitos, sendo os mais frequentes dor local (75,4%) e cefaleia (35,1%), sendo apenas 1% efeitos severos. Evidenciou-se associação entre idade abaixo de 50 anos e ausência de comorbidades com presença de efeitos adversos após as duas doses da vacina. Após a primeira dose, 73,4% dos participantes com efeitos adversos tinham menos de 50 anos e 83,4% não apresentavam comorbidades. Após a segunda dose, 73,9% dos pacientes com efeitos adversos tinham menos de 50 anos e 84,8% não possuíam comorbidades. **Conclusão:** A pesquisa permitiu compreender a incidência dos efeitos adversos e os fatores associados à incidência desses efeitos, como sexo, presença de comorbidades e infecção prévia pelo Sars-Cov-2.

Palavras-chave: Vacinação; Infecções por Coronavírus; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Imunização; Vacinação em Massa.

ABSTRACT

Introduction: The mass immunization against SARS-Cov-2 infection is essential to control the ongoing pandemic. Although, the study of the adverse effects of vaccination remains essential. **Objectives:** Evaluation of the extent, duration and associated adverse effect after the Oxford-AstraZeneca vaccine over eighteen years old from Belo Horizonte, MG. **Method:** Cross-sectional, observational, and retrospective study developed from

October 2021 to May 2022, through the application of own production via online. **Results:** 286 participants with an average age of 36.3 years were evaluated. After the first dose, 259 (90.6%) of the participants described adverse effects, being only 0.7% of them, severe ones. The most common effects were local pain (75.3%) and body pain (63.3%). After the second dose, 211 (73.8%) of the patients portrayed effects such as local pain (75.4%) and headache (35.1%), being only 1.0% severe ones. It was shown an association between people under 50 and the absence of any preexisting disorder with the presence of side effects. After the first dose, 73.4% of the case sample with side effects were under 50 years old and 83.4% did not present with any disability. Additionally, after the second dose, 73.9% of the participants with side effects were also under 50 and 84.8% did not have any preexisting condition. **Conclusion:** The research enabled the comprehension of the incidence of side effects and some elements associated with effects, such as sex, preexisting conditions and previous Sars-Cov 2 infection.

Keywords: Vaccination. Coronavirus infections. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Immunization. Mass Vaccination.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 trouxe um impacto generalizado na saúde física e mental da população, com repercussões para a economia e para a política global¹. Sabe-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 tem impactos vastamente distintos na população, que variam de indivíduos assintomáticos a indivíduos sintomáticos leves, moderados e graves². Por isso, o estudo dos determinantes imunológicos se mostrou fundamental para o desenvolvimento de vacinas a fim de alcançar a imunidade de rebanho, reduzindo os efeitos nocivos do COVID-19 e compreender a atual evolução da doença específica em cada indivíduo^{3,4}. Entretanto, da

mesma forma que os impactos da infecção pelo vírus são variáveis, os efeitos adversos decorrentes da vacinação também vêm se mostrando heterogêneos entre os indivíduos, o que traduz a importância de se incentivar estudos relacionados ao tema³⁻⁵.

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) foi desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com o laboratório AstraZeneca, e é constituída por um vetor adenoviral de chimpanzé com replicação deficiente (ChAdOx1) que contém a superfície estrutural do antígeno glicoproteico do gene SARS-CoV-2⁵. Sua fase 1 de teste teve início no mês de abril de 2020, sendo outros três ensaios randomizados controlados realizados no Reino Unido, Brasil e África do Sul⁵.

O imunizante ChAdOx1 foi um dos seis autorizados ao redor do mundo aprovados para uso emergencial, uma vez que foram publicados níveis de segurança aceitáveis para sua utilização, e ensaios clínicos demonstraram eficácia de até 76,0% de 22 a 90 dias após aplicação da primeira dose^{5,6}. De acordo com a Prefeitura de Belo Horizonte, Minas Gerais, até o dia 30 de agosto de 2022, 2.199.135 pessoas estavam com a cobertura vacinal completa contra a COVID-19, o que representa cerca de 80,7% da população⁷.

Vale ressaltar que a vacinação em massa é crucial para evitar casos graves da doença, bem como o agravamento da crise de saúde pública em curso⁸. Por isso, embora a vacinação contra a COVID-19 tenha trazido resultados admiráveis no controle da doença, permanece sendo fundamental o estudo dos potenciais efeitos adversos relacionados a esta vacina, apresentados principalmente pela população mais jovem⁸⁻¹⁰. Assim, tem sido revelado que a vacina parece ser melhor tolerada em idosos, apesar de apresentar imunogenicidade semelhante, independentemente da idade, após a dose de reforço^{9,10}.

Desde o início da pandemia, em todo o mundo têm-se observado hesitação vacinal, principalmente relacionado ao imunizante ChAdOx1, em virtude dos efeitos adversos relatados pela população¹¹⁻¹³. Acredita-se que a aversão aos potenciais efeitos seja a causa mais frequente de resistência da população em tomar a vacina, destacando-se como fator desencadeador a falta de conhecimento a respeito da eficácia e desses efeitos¹¹⁻¹³. Dessa maneira, ampliar pesquisas relacionadas ao tema pode contribuir para a maior conscientização em relação ao tema e combater as notícias falsas, sem embasamento científico¹¹⁻¹³. Nesse sentido, este estudo tem como principal objetivo uma análise descritiva da incidência, duração e fatores associados aos efeitos adversos presentes após a vacinação da primeira e segunda dose da vacina Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19) na população acima de 18 anos em Belo Horizonte.

MÉTODO

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, observacional e retrospectivo desenvolvido no período de janeiro a maio de 2022.

Amostra

Foram incluídos na pesquisa indivíduos acima de 18 anos, residentes de Belo Horizonte, de ambos os sexos, que foram imunizados com duas doses da vacina Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19) no período da pesquisa vigente. Foram excluídos do estudo indivíduos não residentes de Belo Horizonte e aqueles que foram imunizados por outra vacina contra a Sars-Cov2 que não seja a Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19). Além disso, também foram excluídos aqueles que foram expostos a apenas uma dose da vacina.

Instrumentos

O questionário respondido pelos voluntários foi desenvolvido pelos próprios autores com um total de 24 perguntas abertas e fechadas, sendo seis perguntas

mistas, em que os participantes poderiam acrescentar alguma informação não listada nas alternativas. Além disso, as perguntas foram divididas em cinco blocos, o primeiro de validação do e-mail, o segundo de aceitação do TCLE, o terceiro para compreensão dos critérios de inclusão do estudo, o quarto sobre dados socio-demográficos, e o quinto direcionado às variáveis de avaliação dos efeitos adversos da vacina.

O desenvolvimento do instrumento foi baseado no questionário elaborado a partir do estudo observacional prospectivo realizado no Reino Unido por Menni et al 2021¹⁴, que buscou comparar eficácia e efeitos colaterais entre a vacina Oxford-Astrazeneca (ChAdOx1 nCoV-19) e a Pfizer-BioNTech (BNT162b2), entre suas respectivas primeiras e segundas doses. No entanto, as perguntas foram adequadas aos questionamentos voltados apenas para a vacina Oxford-Astrazeneca (ChAdOx1 nCoV-19) e foram adicionadas algumas perguntas para melhor estratificação da população.

O questionário visava extrair variáveis independentes, divididas entre dois blocos, o primeiro voltado para delineamento e caracterização da amostra e outro para avaliação objetivada pela pesquisa.

No que tange ao bloco de caracterização, as variáveis independentes escolhidas foram: idade (anos); sexo biológico (masculino, feminino, prefiro não dizer); peso (quilos-kg); altura (metros); escolaridade (não sabe informar, sem escolaridade, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, ensino superior incompleto, ensino superior completo, mestrado ou doutorado); profissão; presença ou não de comorbidades (hipertensão arterial, diabetes melitus, pneumopatias crônicas graves, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, doença renal crônica, imunossupressão, doenças hematológicas, obesidade mórbida, cirrose hepática); uso regular de algum medicamento (sim ou não); qual

medicamento faz uso regular; tabagista (sim ou não); anos de tabagismo; prática de atividade física (sim ou não); tempo de atividade física praticado, frequência de consumo de bebidas alcóolicas (1-2 vezes na semana; 3-4 vezes na semana; 4-5 vezes na semana; 6-7 vezes na semana); infecção prévia ou não pelo Sars-Cov2 (sim ou não).

Acerca do bloco da avaliação objetivada pela pesquisa, as variáveis independentes escolhidas foram: efeitos locais apresentados após a primeira dose (dor local, edema, sensibilidade, vermelhidão, hematomas, prurido, calor, linfonodomegalias ou outros); efeitos sistêmicos apresentados após a primeira dose (cefaleia, fadiga, febre, calafrios, artralgia, mialgia, náusea, vômitos, ou outros); efeitos locais apresentados após a segunda dose (dor local, edema, sensibilidade, vermelhidão, hematomas, prurido, calor e linfonodomegalias, ou outros); efeitos sistêmicos apresentados após a segunda dose (cefaleia, fadiga, febre, calafrios, artralgia, mialgia, náusea, vômitos, ou outros); presença de efeitos adversos graves após primeira dose (anafilaxia, eventos tromboembólicos, ou outros); presença de efeitos adversos graves após a segunda dose (anafilaxia e eventos tromboembólicos, ou outros); duração dos sintomas após a primeira dose (4-8 horas, 8-12 horas, 12-42 horas, 24-36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, mais de 5 dias); duração dos sintomas após a segunda dose (4-8 horas, 8-12 horas, 12-42 horas, 24-36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, mais de 5 dias); e medicações usadas para tratar os sintomas (Paracetamol, Dipirona, Ibuprofeno, Plasil, Vonau, Floratil, soluções de reidratação oral, Loperamida, não fez uso de medicamento).

Procedimentos

Os sujeitos da pesquisa foram convidados a participar através do preenchimento online de um questionário desenvolvido pelos autores na plataforma *Google Forms*, em apenas uma ocasião e sem acompanhamento do desenvolvimento do indivíduo participante,

tendo as informações obtidas analisadas quantitativamente. Para prosseguir com a pesquisa, os voluntários precisaram concordar virtualmente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e os mesmos tiveram sua identidade mantida em sigilo com dados utilizados unicamente para elaboração da pesquisa. Tal confidencialidade foi mantida a partir dos seguintes protocolos: 1) Apenas os pesquisadores obtiveram acesso às respostas e aos dados dos participantes; 2) Nenhum resultado foi compartilhado com pessoas fora da pesquisa ou em rede social; 3) Cada participante foi avaliado a partir da ordem de respostas, por exemplo, o primeiro a responder ao questionário recebeu o número 1 e assim por diante.

Estrategicamente, o questionário foi aplicado por período prolongado, de outubro de 2021 a maio de 2022, de modo a alcançar um número elevado de participantes e uma amostra heterogênea, considerando que a primeira e a segunda dose da vacina são separadas por um período de três meses e, além disso, o cronograma de imunização da cidade de Belo Horizonte sofre constantes mudanças, assim como qualquer outra cidade brasileira, depende de compra de vacinas e insumos para sua produção. Após a aplicação entre os meses de outubro de 2021 a maio de 2022, através de plataformas online como “*Instagram*”, “*Facebook*” e “*Whatsapp*”.

Análises estatísticas

Foi realizado o cálculo amostral por meio da fórmula descrita por Bolfarine e Bussab em 2004. Ao se considerar 5% de significância, 6% de erro e uma abordagem conservadora, o tamanho amostral calculado foi de 267 participantes.

Os dados utilizados na confecção deste estudo foram extraídos utilizando a planilha eletrônica *ad hoc do Microsoft Excel* para o Windows, com base nas informações coletadas através do questionário voluntário elaborado pelos próprios autores na plataforma *Google Forms*.

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas, como média \pm desvio-padrão e/ou mediana (1º quantil- 3º quantil). Para avaliar possíveis associações entre as variáveis categóricas será usado como ferramenta o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. Foi utilizado nível de significância alfa de 5% e os dados foram analisados no software R versão 4.3. Os dados foram organizados de forma quantitativa e descritiva, sendo analisados e armazenados utilizando a plataforma software SPSS Statistics.

O projeto foi realizado de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com relatório n. 5.180.822.

RESULTADOS

Foram avaliados 286 participantes com idade média de 36,3 anos (DP=16,8), sendo 218 (76,2%) do sexo feminino. O peso médio relatado foi de 66,4kg (DP=14,2). A altura média dos participantes foi de 1,7m (DP=0,1). Dessa forma, o Índice de Massa Corporal (IMC) médio dos voluntários foi 24,1 (DP=4,2) (Tabela 1).

Foram obtidas 287 respostas. Apenas uma resposta foi excluída por não atender aos critérios de inclusão, resultando em uma amostra avaliada de 286 participantes. Dentre os 286 voluntários, 234 (81,8%) relataram não possuir as comorbidades citadas no questionário, 30 (10,5%) afirmaram serem portadores de hipertensão arterial; 6 (2,1%) de doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca, valvopatia ou cardiopatia hipertensiva; 6 (2,1%) de imunossupressão; 6 (2,1%) pneumopatias crônicas graves como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma grave, fibrose cística ou fibrose pulmonar e 5 (1,7%) de diabetes mellitus. Apesar de apenas 54 indivíduos serem portadores das

comorbidades citadas, 140 utilizam medicações de uso regular, sendo majoritariamente antidepressivos 35,7% e anticoncepcionais 21,4%.

Anterior à primeira dose da vacina Oxford-AstraZeneca, 17,8% da amostra coletada testou positivo para COVID-19 e 82,2% não testaram positivo. Enquanto, antes de tomar a segunda dose da vacina Oxford-AstraZeneca a porcentagem de indivíduos que testaram positivo para COVID-19 caiu para 7,7% e os que não testaram positivo sobe para 92,3%. No que diz respeito aos efeitos adversos após a primeira dose, 259 (90,6%) responderam que sim e 27 (9,4%) que não, sendo que apenas 0,7% relatou a ocorrência de efeitos severos, sendo eles alergias graves com necessidade de atendimento médico. Na segunda dose, 211 (73,8%) indivíduos relataram efeitos adversos e a porcentagem foi muito semelhante em relação aos efeitos severos, sendo eles alergias graves com necessidade de atendimento médico, 1,0% da amostra. A porcentagem de indivíduos que se queixaram de sintomas reduziu de 90,6% na primeira dose para 73,8% na segunda dose, sendo destes apenas 0,7% e 1,0% respectivamente com necessidade de internação devido a alergias graves. Identificou-se que dos 259 participantes que tiveram efeitos adversos após a primeira dose da vacina, 205 (79,2%) também tiveram efeitos adversos após a segunda dose. A duração dos sintomas relacionados aos efeitos adversos após a primeira dose foi principalmente entre 12-24 horas, correspondendo a 28,4% da amostra.

Acerca dos sintomas relatados pelos 259 participantes após a primeira dose, a dor local foi o mais referido, estando presente em 75,3% dos indivíduos. Seguido por dor no corpo (63,3%), calafrios (59,1%), cefaleia (53,7%), fadiga (52,5%), febre (50,2%), sensibilidade local (32,8%), náusea (17,0%), inchaço local (12,7%) e vermelhidão local (10,0%). Os demais sintomas foram pouco expressivos (Tabela 2).

Tabela 1- Caracterização da amostra

Perfil dos participantes		n(%)
Sexo	Feminino	218 (76,2)
	Masculino	67 (23,4)
	Prefiro não dizer	1 (0,3)
Escolaridade	Ensino fundamental	4 (1,4)
	Ensino médio	29 (10,1)
	Ensino superior	230 (80,4)
	Mestrado ou doutorado	23 (8,0)
Profissão	Estudante	136 (47,6)
	Área da saúde	34 (11,9)
	Outros	116 (40,5)
Comorbidades	Sem comorbidades	234 (81,8)
	Hipertensão arterial	30 (10,5)
	Outras	28 (9,7)
Tabagismo	Sim	25 (8,7)
	Não	261 (91,3)
Atividade física	Sim	207 (72,4)
	Não	79 (27,6)
Perfil dos participantes		Média (±DP)
Idade		36,3 (±16,8)
Peso		66,4 (±14,2)
Altura		1,7 (±0,1)
IMC		24,1 (±4,2)

n: Valor absoluto de respostas dos voluntários; %: porcentagem; DP: desvio-padrão

Já após a aplicação da segunda dose, a duração dos sintomas relacionados aos efeitos adversos, também ocorreu principalmente entre 12-24 horas em 31,3% da amostra. Dentre os referidos pelos 211 voluntários, a dor local também foi o principal, correspondendo a 75,4%. Seguido pela dor de cabeça (35,1%), fadiga (33,6%), dor no corpo (32,2%), sensibilidade local (28,9%), calafrios (20,9%), febre (17,1%), inchaço local (11,8%) e náusea (5,7%). Dos pacientes sintomáticos, 28,7% não utilizaram nenhum tipo de medicação, enquanto naqueles que utilizaram, a dipirona

correspondeu a 51%, paracetamol a 27,6%, ibuprofeno a 6,3% e antiemético a 2,4% (Tabela 2).

Houve associação entre idade menor que 50 anos e ausência de comorbidades com a presença de efeitos adversos após as duas doses da vacina. Após a primeira dose, 73,4% dos participantes com efeitos adversos tinham menos de 50 anos e 83,4% não tinham comorbidades. Após a segunda dose, 73,9% dos pacientes com efeitos adversos tinham menos de 50 anos e 84,8% não possuíam comorbidades. Houve diferença significativa entre a porcentagem de pacientes com hipertensão nos grupos com e sem efeitos adversos após a segunda dose da vacina, dos 30 pacientes que informaram apresentar hipertensão arterial, 17 (8,1%) apresentaram efeitos adversos e 13 (17,3%) não apresentaram efeitos adversos. (Tabelas 3 e 4).

Ademais, no que tange a relação entre as variáveis testar positivo antes da primeira dose e apresentar ou não efeitos adversos após a primeira dose, obteve-se valor p de 0,186. Das 51 pessoas que testaram positivo anteriormente à primeira dose, 49 apresentaram sintomas adversos e apenas 2 não apresentaram sintomas adversos. Já dos 235 participantes que não haviam testado positivo anteriormente à primeira dose, 210 apresentaram efeitos e 25 não apresentaram efeitos (Tabela 3).

Já no que concerne a segunda dose, obteve-se valor p de 0,712. Antes de tomar a segunda dose, 22 participantes testaram positivo, sendo 15 apresentando efeitos adversos e 7 não apresentando efeitos adversos. Já dos 264 participantes que não testaram positivo anteriormente a segunda dose 196 apresentaram efeitos adversos para vacina e 68 não apresentaram efeitos adversos.

Tabela 2-Efeitos adversos relatados após as doses da vacina Oxford-AstraZeneca

VARIÁVEL		PRIMEIRA DOSE - n(%)	VARIÁVEL	SEGUNDA DOSE - n(%)	
Efeitos sistêmicos	Dor no corpo	164 (63,3)	Efeitos sistêmicos	Dor no corpo	68 (32,2)
	Calafrios	153 (59,1)		Calafrios	44 (20,9)
	Cefaleia	139 (53,7)		Cefaleia	74 (35,1)
	Fadiga	136 (52,5)		Fadiga	71 (33,6)
	Febre	130 (50,2)		Febre	36 (17,1)
	Náusea	44 (17,0)		Náusea	12 (5,7)
	Vômito	15 (5,8)		Vômito	4 (1,9)
	Diarreia	13 (5,0)		Diarreia	4 (1,9)
Efeitos locais	Dor local	195 (75,3)	Efeitos locais	Dor local	159 (75,4)
	Vermelhidão	26 (10,0)		Vermelhidão	9 (4,3)
	Edema local	33 (12,7)		Edema local	25 (11,8)
	Sensibilidade local	85 (32,8)		Sensibilidade local	61 (28,9)
	Linfonodomegalia próximo ao local de aplicação	10 (3,9)		Linfonodomegalia próximo ao local de aplicação	4 (1,9)
	Prurido local	3 (1,2)		Prurido local	1 (0,5)
	Tempo de duração dos sintomas	4-12 horas		71 (28,4)	Tempo de duração dos sintomas
12-24 horas		71 (28,4)	12-24 horas	62 (31,3)	
Acima de 24 horas		108 (43,2)	Acima de 24 horas	63 (31,8)	

n: Valor absoluto de respostas dos voluntários; %: porcentagem

Tabela 3- Comparação das variáveis com a presença de efeitos adversos após a primeira dose da vacina Oxford-AstraZeneca

	Participantes que apresentaram efeitos adversos após a primeira dose da vacina Oxford-AstraZeneca		Valor-p ^Q
	Sim (n=259)	Não (n=27)	
Idade			<0,001
Menos de 50 anos	190 (73,4)	8 (29,6)	
50 anos ou mais	69 (26,6)	19 (70,4)	
Sexo (n=285)			0,100
Feminino	202 (78,0)	16 (61,5)	
Masculino	57 (22,0)	10 (38,5)	
Participantes com comorbidades			
Não possui comorbidades	216 (83,4)	18 (66,7)	0,045
Hipertensão arterial	25 (9,7)	5 (18,5)	0,173
Doenças cardiovasculares	5 (1,9)	1 (3,7)	>0,999
Imunossupressão	4 (1,5)	2 (7,4)	0,096
Pneumopatias crônicas graves	5 (1,9)	1 (3,7)	>0,999
Diabetes melitus	4 (1,5)	1 (3,7)	0,396
Participantes que testaram positivo para COVID-19 antes de tomar a primeira dose da vacina Oxford-AstraZeneca			0,186
Sim	49,0 (18,9)	2,0 (7,4)	
Não	210,0 (81,1)	25,0 (92,6)	

^Q Teste Qui-quadrado; n: Valor absoluto de respostas dos voluntários

Tabela 4- Comparação das variáveis com a presença de efeitos adversos após a segunda dose da vacina Oxford-AstraZeneca

	Participantes que apresentaram efeitos adversos após a segunda dose da vacina Oxford-AstraZeneca		Valor-p ^Q
	Sim (n=211)	Não (n=75)	
Idade			0,006
Menos de 50 anos	156 (73,9)	42 (56,0)	
50 anos ou mais	55 (26,1)	33 (44,0)	
Sexo (n=285)			0,104
Feminino	167 (79,1)	51 (68,9)	
Masculino	44 (20,9)	23 (31,1)	
Participantes com comorbidades			
Não possui comorbidades	179 (84,8)	55 (73,3)	0,041
Hipertensão arterial	17 (8,1)	13 (17,3)	0,042
Doenças cardiovasculares	4 (1,9)	2 (2,7)	>0,999
Imunossupressão	3 (1,4)	3 (4,0)	0,341
Pneumopatias crônicas graves	5 (2,4)	1 (1,3)	0,693
Diabetes melitus	4 (1,9)	1 (1,3)	>0,999
Participantes que testaram positivo para COVID-19 antes de tomar a segunda dose da vacina Oxford-AstraZeneca			0,712
Sim	15 (7,1)	7 (9,3)	
Não	196 (92,9)	68 (90,0)	

^Q Teste Qui-quadrado; n: Valor absoluto de respostas dos voluntários

Houve associação significativa entre a apresentação de efeitos adversos após a primeira e após a segunda dose da vacina. Dos 259 participantes que tiveram efeitos adversos após a primeira dose da vacina, 205 (79,2%) também tiveram efeitos adversos após a segunda dose (Tabela 5)

Tabela 5- Comparação da presença de efeitos adversos entre as duas doses da vacina

	Participantes que apresentaram efeitos adversos após a PRIMEIRA DOSE da vacina Oxford-Astrazeneca		Valor-p ^Q
	Sim (n=259)	Não (n=27)	
Participantes que apresentaram efeitos adversos após a SEGUNDA DOSE da vacina Oxford-AstraZeneca			<0,001
Sim	205 (79,2)	6 (22,2)	
Não	54 (20,8)	21 (77,8)	

^Q Teste Qui-quadrado; n: Valor absoluto de respostas dos voluntários

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que, tanto após a primeira dose quanto após a segunda dose da vacina Oxford-Astrazeneca, os principais efeitos adversos apresentados pelos indivíduos foram de grau leve a moderado, sendo o principal efeito relacionado dor local. Isso revela uma persistência do padrão de efeitos apresentados em ambas as doses, apesar de que uma amostra maior (259 participantes) referiu efeitos na primeira dose quando comparada à segunda dose (211 participantes).

A vacinação em massa da população é a forma mais eficaz de estratégia no combate à pandemia de COVID-19, apresentando resultados positivos e satisfatórios. Entretanto, é notória a preocupação da população em relação a segurança deste método devido ao seu rápido desenvolvimento. Dessa forma, também foi percebido ao longo deste estudo que, anterior a aplicação da primeira dose da vacina, 17,8% da amostra relatou ter testado positivo para COVID-19, enquanto anterior a segunda aplicação, esse número caiu para 7,7%. Essa redução confirma a diminuição do adoecimento da população após a imunização, mesmo com apenas uma aplicação, o que reforça a eficácia da vacinação e sustenta a premissa de se completar o esquema vacinal para induzir a imunização adequada.

Este estudo apresentou reprodutibilidade dos achados encontrados pelo estudo Menni et al¹⁴, o qual serviu de modelo para elaboração do questionário da presente pesquisa. No estudo citado foram observados efeitos adversos em cerca de 88% dos participantes entre 18 e 55 anos após a primeira dose, sendo a proporção de participantes que reportaram pelo menos um efeito sistêmico após a primeira dose foi significativamente aumentada entre os participantes abaixo de 55 anos quando comparada a uma população acima de 55 anos. Os efeitos sistêmicos mais comuns encontrados entre os participantes foram cefaleia e fadiga, e o efeito local mais comum foi a dor local. Além disso,

outros dados interessantes encontrados por este estudo foram a maior susceptibilidade de efeitos adversos para mulheres e para indivíduos que já foram previamente infectados com o Sars-Cov-2. De acordo com os dados da pesquisa¹⁴, tal susceptibilidade se aplica tanto para efeitos sistêmicos quanto para efeitos locais, sem diferenças significativas. Também foi inferido que os sintomas duraram em média de 1 a 2 dias após a imunização.

Nos achados do presente estudo, em ambas as doses, foram apresentados mais efeitos adversos na população mais jovem, corroborando os achados do estudo de Menni et al¹⁴. Contudo, ressalta-se a existência de viés de seleção nesta pesquisa, uma vez que a população atingida para ser abordada e responder ao questionário em sua grande maioria foi composta de estudantes, valor correspondente a 136 pessoas (47,6% dos voluntários). O mesmo se aplica à comparação entre sexos biológicos, uma vez que 218 participantes correspondem ao sexo feminino e 67 ao sexo masculino, evidenciando a forte desproporção entre os valores. Dito isto, observa-se uma desproporção entre as amostras, considerando que os voluntários foram majoritariamente jovens e do sexo feminino.

Encontramos outras semelhanças nos resultados apresentados na nossa pesquisa com os resultados apontados por Menni et al¹⁴. No trabalho destes autores, tanto na primeira quanto na segunda dose, o efeito mais citado foi a dor no local, o que revela ainda uma persistência do padrão de efeitos apresentados em ambas as doses, apesar de uma maior proporção dos indivíduos (259 participantes) ter referido efeitos na primeira dose quando comparada à segunda dose (211 participantes). Observou-se, portanto que o percentual de indivíduos que se queixaram de sintomas reduziu discretamente da primeira dose para a segunda dose, de 90,6% para 73,8%, isso pode ser explicado pelo próprio mecanismo de ação da vacina, uma vez que a criação de anticorpos torna o organismo melhor

preparado para um novo esquema vacinal, reduzindo o aparecimento de efeitos adversos^{15,16,17}. Sabe-se que indivíduos que tiveram a infecção por COVID-19 antes da vacinação podem estar mais susceptíveis a apresentar efeitos adversos, devido a um aumento de reatogenicidade se relaciona com imunogenicidade aumentada, uma vez que essas pessoas apresentam títulos de anticorpos mais altos do que aquelas sem infecção anterior^{15,16}. Porém, neste estudo a porcentagem de participantes, tanto na primeira, quanto na segunda dose, que apresentaram efeitos adversos após terem sido infectados pelo vírus permaneceu muito semelhante. Acerca da relação entre as variáveis testar positivo antes da primeira dose e apresentar ou não efeitos adversos após a primeira dose, obteve-se valor p de 0,186 na avaliação da primeira dose e valor p de 0,712 na avaliação da segunda dose. Portanto, não foi observada relação entre ter tido a doença e o aumento da incidência de efeitos adversos. Das 51 pessoas que testaram positivo anteriormente à primeira dose, aproximadamente 96% apresentaram sintomas adversos e apenas 4% não manifestaram, ou seja, a apresentação da doença anteriormente à primeira dose não influenciou no surgimento de efeitos. Além disso, dos 235 participantes que não haviam testado positivo anteriormente à primeira dose, 89% apresentaram efeitos e 11% não apresentaram sintomas. Essa característica também se repetiu na segunda dose da vacina, porém de forma um pouco menos extrema. Dos 22 participantes testaram positivo, sendo cerca de 68% apresentaram efeitos adversos e cerca de 32% não apresentaram efeitos adversos. Já dos 264 participantes que não testaram positivo anteriormente a segunda dose cerca de 74% apresentaram efeitos adversos para vacina e 28% não apresentaram efeitos adversos.

Os resultados desta pesquisa também corroboram aqueles encontrados no estudo de Almughais e colaboradores (2022)¹⁸, no qual foram avaliados os efeitos colaterais da AstraZeneca e da Pfizer entre populações

sauditas. Dos 2.530 participantes, 87,5% relataram pelo menos um dos efeitos colaterais listados, sendo os mais comuns a dor de cabeça, as dores musculares, febre, fadiga e dores nas articulações¹⁸. Também foi observada semelhança nos estudos de Riad et al, sendo a dor local o mais prevalente entre todos eles.

Dito isso, os efeitos adversos considerados severos, após a primeira dose, 284 participantes (99,3%) não apresentaram e apenas 2 participantes relataram alergias graves com necessidade de atendimento médico. (0,7%). Já na segunda dose, 283 participantes (99%) negaram eventos adversos severos e 3 (1%) relataram alergias graves com necessidade de atendimento médico. A presente pesquisa reproduziu dados internacionais^{16,17,18,19} no que tange a esta proporção, uma vez que os quadros alérgicos apresentados nas pesquisas relacionadas às vacinas contra a COVID-19 foram majoritariamente leves, com fatalidades extremamente raras como demonstrados por Kounis et al (2022)²⁰. É importante ressaltar que, assim como qualquer medicamento, quadros alérgicos também são passíveis de ocorrer com vacinas, geralmente estando relacionada aos excipientes e adjuvantes adicionados na sua confecção, sendo o principal componente relacionado a vacina Oxford-Astrazeneca o polissorbato 80¹⁶⁻¹⁸.

Nenhum participante relatou eventos tromboembólicos em ambas as doses. A literatura ainda é controversa e polêmica a respeito da incidência desses efeitos em pacientes que receberam a vacina Oxford-Astrazeneca²¹. A Organização Mundial de Saúde descreve a presença de Trombose com Síndrome de Trombocitopenia (TTS) como um efeito extremamente raro, o que também confirma a reprodutibilidade dos dados encontrados na presente pesquisa^{22,23}.

Vale ressaltar que, considerando que a investigação da pesquisa foi observacional, o viés dos entrevistados provavelmente influenciou a incidência e o grau dos efeitos relatados, sendo assim destaca-se as diferen-

ças entre as tolerâncias individuais à dor e mal-estar como um viés na notificação dos sintomas relacionados à vacina, além de o grau e confiança na vacina ser destacado como um possível viés pois o participante pode relatar sintomatologia mais branda ou expressiva. Outra forma de viés a ser destacada é o viés de memória, uma vez que o tempo transcorrido entre a aplicação da vacina e a aplicação do questionário foi longo.

CONCLUSÃO

A imunização é uma das melhores, mais eficazes e seguras formas de prevenção de doenças, não sendo diferente na pandemia da COVID-19, reduzindo significativamente os óbitos e hospitalizações. Portanto, confere-se reprodutibilidade dos achados encontrados nesta pesquisa quando comparados aos achados de pesquisas internacionais. Sendo assim, os efeitos adversos passíveis de serem provocados pela Oxford-AstraZeneca são majoritariamente brandos e de duração inferior a 24 horas, sendo mínima a porcentagem de efeitos adversos severos. Além disso, foi possível realizar análise comparativa entre a primeira e a segunda dose da vacina e quais variáveis influenciam nesta comparação: Este estudo apoia a segurança da vacina e fornece dados importantes para a conscientização dos profissionais de saúde e da população sobre os efeitos colaterais esperados após a vacinação.

REFERÊNCIAS

1. Vilches TN, Rubio FA, Forti Perroni RA, de Almeida GB, Branco Fortaleza CMC, Ferreira CP. Vaccination efforts in Brazil: scenarios and perspectives under a mathematical modeling approach. *Vaccine*. 2021 Feb 23 [cited 2022 Oct 3]
2. Oliveira WK de, Duarte E, França GVA de, Garcia LP. Como o Brasil pode deter a COVID-19. *Epidemiol Serv Saude*. 2020 May [cited 2022 Oct 3];29(0).
3. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug [cited 2022 Oct 3];396(10249):467–78.
4. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021 Jan [cited 2022 Oct 3];27(1):28–33.
5. Francis AT, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgrad Med J*. 2021 Aug 6 [cited 2022 Oct 3];98(1159):389–94.
6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan [cited 2022 Oct 3];397(10269):99–111.
7. CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 | Prefeitura de Belo Horizonte [Internet]. Prefeitura de Belo Horizonte. 2021 [cited 2022 Oct 3].
8. Sharun K, Singh R, Dhama K. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZD1222) is ideal for resource-constrained low- and middle-income countries. *Ann Med Surg*. 2021 May [cited 2022 Oct 3];65:102264.
9. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-Biontech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021 May 13 [cited 2022 Oct 3];n1088.
10. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, 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, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2020 Dec [cited 2022 Oct 3];396(10267):1979–93
11. Riad A, Pokorná A, Attia S, Klugarová J, Koščík M, Klugar M. Prevalence of COVID-19 Vaccine Side Effects among Healthcare Workers in the Czech Republic. *J Clin Med*. 2021 Apr 1 [cited 2022 Oct 3];10(7):1428.
12. Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Staniecka K, Błaszczak M, Radek M. Medical Students and

- SARS-CoV-2 Vaccination: Attitude and Behaviors. *Vaccines*. 2021 Feb 5 [cited 2022 Oct 3];9(2):128.
13. Szmyd B, Karuga FF, Bartoszek A, Staniecka K, Siwecka N, Bartoszek A, et al. Attitude and Behaviors towards SARS-CoV-2 Vaccination among Healthcare Workers: A Cross-Sectional Study from Poland. *Vaccines*. 2021 Mar 4 [cited 2022 Oct 3];9(3):218.
 14. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul [cited 2022 Oct 3];21(7):939–49.
 15. Vista do SARS-CoV2 e Covid-19: aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas [Internet]. *Baraodemaua.br*. 2023 [cited 2023 Jun 13].
 16. Saadat S, Zahra Rikhtegaran-Tehrani, Logue J, Newman MG, Frieman MB, Harris A, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. Feb 1, 2021 [cited 2023 Jun 13];
 17. Krammer F, Srivastava K, team P, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. Feb 1, 2021 [cited 2023 Jun 13];
 18. Almughais ES, Alharbi AH, Aldarwish HA, Alshammari AF, Alsuhaymi RS, Almuaili JA, et al. Side-effects of COVID-19 vaccines among the Saudi population. *Saudi Med J*. 2022 Apr [cited 2022 Oct 3];43(4):386–93.
 19. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021 Feb [cited 2022 Oct 3];14(2):100517.
 20. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, et al. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines*. 2021 Mar 5 [cited 2022 Oct 3];9(3):221.
 21. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr [cited 2022 Oct 3];9(4):1423–37.
 22. World. The Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinant] vaccine) COVID-19 vaccine: what you need to know [Internet]. *Who.int*. World Health Organization: WHO; 2022 [cited 2022 Oct 3]
 23. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Janbakhsh A, Afsharian M, Saleki K, Barary M, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after vaccination against Covid-19: A clinical dilemma for clinicians and patients. *Rev Med Virol*. 2021 Jul [cited 2022 Oct 3];32(2).

OS AUTORES DECLARAM NÃO HAVER CONFLITO DE INTERESSE.

ESTE PROJETO DE PESQUISA RECEBEU APOIO DA FUNDAÇÃO EDUCACIONAL LUCAS MACHADO (FELUMA) DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS (FCMMG) POR MEIO DA CONCESSÃO DE BOLSA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO PROGRAMA DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (PROBIC-FCMMG).