

Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: a population-based cohort study

Resumo

Antecedentes: Avaliações pós-comercialização vincularam miocardite às vacinas de mRNA SARS-CoV-2. Procuramos estimar a incidência de miocardite após a vacinação com mRNA contra o SARS-CoV-2 e comparar a incidência com as taxas esperadas com base nas taxas históricas na Colúmbia Britânica.

Métodos: Realizamos um estudo observacional usando dados administrativos de saúde da população da Coorte BC COVID-19 de 15 de dezembro de 2020 a 10 de março de 2022. A exposição primária foi qualquer dose de uma vacina de mRNA contra o SARS-CoV-2. O desfecho primário foi a incidência de admissão hospitalar ou visita ao departamento de emergência por miocardite ou miopericardite dentro de 7 e 21 dias após a vacinação, calculadas como taxas de miocardite por 100.000 doses de vacina de mRNA, taxas esperadas de casos de miocardite e razões observadas para esperadas. Estratificamos as análises por idade, sexo, tipo de vacina e número de dose.

Resultados: Observamos 99 casos incidentes de miocardite em 7 dias (0,97 casos por 100 000 doses de vacina; observado v. razão esperada 14,81, intervalo de confiança de 95% [IC] 10,83–16,55) e 141 casos dentro de 21 dias (1,37 casos por 100 000 doses de vacina; observado v. razão esperada 7,03, IC 95% 5,92–8). Os casos de miocardite por 100.000 doses de vacina foram maiores para pessoas com idade entre 12 e 17 anos (2,64, IC 95% 1,54–0,2) e 18–29 anos (63, IC 95% 1,94–3,50) do que para grupos etários mais velhos, para homens em comparação com mulheres (1,64, IC 95% 1,330,04 v. 0,35, IC 95% 0,21–5,5), para aqueles que recebem uma segunda dose em comparação com uma terceira dose (1,90, IC 95% 1,50–2,39 v. 0,76, IC 95% 0,45–1,30) e para aqueles que receberam a vacina mRNA-1273 (Moderna) em comparação com a vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (1,44, IC 95% 1,06–1,91 v. 0,74, IC 95% 0,56–0,98). A maior relação observada para esperada foi observada após a segunda dose entre homens com idade entre 18 e 29 anos que receberam a vacina mRNA-1273 (148,32, IC 95% 95,03–220,69).

Interpretação: Embora as taxas absolutas de miocardite fossem baixas, o tipo de vacina, idade e sexo são fatores importantes a serem considerados ao planejar a administração da vacina para reduzir o risco de miocardite pós-vacinação. Nossas descobertas apoiam o uso preferencial da vacina BNT162b2 em relação à vacina mRNA-1273 para pessoas com idade entre 18 e 29 anos.

Em setembro de 2022, mais de 32 milhões de pessoas no Canadá, incluindo cerca de 4,5 milhões na Colúmbia Britânica, receberam uma vacina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2.1 Com qualquer nova vacina, a segurança e a eficácia são importantes para a saúde pública e podem determinar o sucesso de alcançar a cobertura de imunização direcionada. De acordo com uma revisão sistemática recente, a taxa geral de aceitação da vacinação contra o SARS-CoV-2 varia de 53,6% a 84,4% nos Estados Unidos.2 Uma das principais razões para a hesitação da vacina é o medo de

efeitos adversos.^{3,4}

À medida que grandes populações são vacinadas, certos eventos incomuns podem ser observados que não foram detectados durante os ensaios clínicos de pré-comercialização, estejam ou não relacionados à vacina. O mesmo acontece com a vacinação contra o SARS-CoV-2. Os dados do estudo pré-licenciamento não sugeriram nenhum risco de miocardite pós-vacinação. No entanto, estudos pós-comercialização sugeriram uma associação entre as vacinas de mRNA SARS-CoV-2 (BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] e mRNA-1273 [Moderna]) e miocardite, entre outros eventos adversos após a imunização, o que levantou preocupação em relação à segurança das vacinas de mRNA, especificamente entre populações mais jovens.⁵⁻⁷ Dados anteriores sugeriram taxas mais altas de miocardite entre adultos jovens após o mRNA-1273 em comparação com a vacina BNT162b2. Dados limitados estão disponíveis sobre a taxa de miocardite após a terceira dose, o que é relevante à medida que mais reforços são planejados. Dadas as importantes consequências econômicas e de saúde da COVID-19, é vital avaliar melhor a probabilidade desse sinal.

Um dos métodos farmacoepidemiológicos que refinam um sinal detectado anteriormente é uma análise observada e esperada, que compara o número de casos observados ou relatados com um número calculado de casos esperados sob a hipótese nula de não associação entre a intervenção e a doença.⁸ Assim, o principal objetivo deste estudo foi determinar a incidência de pacientes que visitaram o departamento de emergência ou foram internados no

Métodos

Design de estudo

Realizamos um estudo observacional usando dados administrativos de saúde

da população da Coorte BC COVID-19 de 15 de dezembro de 2020 a 10 de março de 2022. Este estudo seguiu as diretrizes de relatórios do Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).⁹

Fonte de dados

Usamos dados da BC COVID-19 Cohort, uma plataforma de vigilância que integra dados da COVID-19 (por exemplo, testes laboratoriais, dados de casos de vigilância, admissões em hospitais e unidades de terapia intensiva [ICU], vacinas contra SARS-CoV-2) e conjuntos de dados administrativos que datam de 2008 (por exemplo, visitas ao departamento de emergência, admissões hospitalares, faturamento médico, dispensa). Os dados da COVID-19 são atualizados diariamente nesta coorte dinâmica; a maioria dos conjuntos de dados administrativos é atualizada semanalmente ou mensalmente.¹⁰

População de estudo

Incluímos indivíduos (idade ≥ 12 anos) com um registro de vacinação mRNA SARS-CoV-2 no Registro Provincial de Imunização da Colúmbia Britânica entre 15 de dezembro de 2020 e 10 de março de 2022. Excluímos indivíduos com histórico de miocardite ou miopericardite (dependendo do resultado avaliado) dentro de 1 ano antes de uma dose da vacina SARS-CoV-2.

Exposição

A exposição primária foi qualquer dose de uma vacina de mRNA, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ou mRNA-1273 (Moderna), recebida entre 15 de dezembro de 2020 e 10 de março de 2022, em BC.

Resultado

O desfecho primário foi admissão hospitalar ou visita ao departamento de emergência por miocardite e o desfecho secundário foi miopericardite. Com base na revisão da literatura, usamos a *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*, códigos de 10ª revisão (CID-10) I40.1 (miocardite isolada), I40.8 (outra miocardite aguda), I40.9 (miocardite aguda, não especificada) e I51.4 (miocardite não especificada) para identificar o número observado de casos de. Empregamos uma janela de observação pós-vacinação de 7 dias e 21 dias (ou seja, início dos sintomas desde o dia da vacinação até o dia 7 ou dia 21 após a vacinação).

Período de estudo

Calculamos as taxas de antecedentes (esperadas) usando dados sobre admissões hospitalares e visitas ao departamento de emergência de 2015 a 2020. À medida que essas taxas aumentaram ao longo do tempo, usamos as taxas de 2019 para as análises observadas para o esperado. Identificamos casos pós-vacinação da administração da primeira vacina mRNA SARS-CoV-2 na BC em 15 de dezembro de 2020, até 10 de março de 2022.

Análise estatística

Como o período de risco (ou seja, a janela de observação pós-vacina) foi menor do que a janela de tempo média entre as 3 doses programadas de vacina, o período de risco após cada dose não se sobrepôs. Assim, consideramos que cada dose contribuiu de forma independente para um tempo fixo em risco. Calculamos as taxas de miocardite por 100.000 vacinas de mRNA por sexo, idade, tipo de vacina e número de dose. Calculamos os intervalos de confiança (ICs) de 95% para taxas usando o método exato. Calculamos o número esperado de casos como o tempo de pessoa

acumulado em dias (ou seja, o número de doses administradas multiplicado por 7 para uma janela de risco de 7 dias ou por 21 para um período de risco de 21 dias), multiplicado pela taxa de base por 100.000 dias-pessoa. Usamos a população de 2019 BC com 12 anos ou mais para calcular o número esperado de casos. Nós estratificamos cálculos de taxas de fundo e número esperado de casos por idade e sexo para identificar se existia um risco excessivo específico para um estrato específico. Além disso, como a incerteza estatística é frequentemente impulsionada pelo número observado de casos, estimamos 95% dos ICs exatos de Poisson para os números observados. Expressamos a comparação entre o número observado e o esperado de casos como a proporção dos casos observados em relação aos esperados. Por fim, derivamos os ICs de 95% para as razões observadas para esperadas, dividindo os ICs exatos para o número de casos observados pelo número esperado de casos.¹⁴ Se o limite inferior do IC 95% da proporção observada para esperada fosse maior que 1, consideramos o valor observado como significativamente maior do que o esperado.

Aprovação ética

Este estudo foi revisado e aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa Comportamental da Universidade da Colúmbia Britânica (aprovação no. H20-02097).

Resultados

Um total de doses de vacinas de mRNA, incluindo 6989 921 doses de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e 3265 464 doses de mRNA-1273 (Moderna), foram administradas durante o período do estudo. Entre estes, 3994 380 foram as primeiras doses, 3884 987 foram as segundas doses e 2376 018 foram as terceiras doses. A população de BC com 12 anos ou mais, usada para calcular o número esperado de casos, foi de 4815 085.

Identificamos 99 casos incidentes de miocardite em 7 dias, em comparação com 7 casos esperados, e 141 casos em 21 dias após a vacinação, em comparação com 20 casos esperados. A maioria dos casos foi entre homens e após a segunda dose (Tabela 1). Entre os indivíduos com miocardite, em média, os homens eram mais jovens do que as mulheres (28 v. 45 anos entre os casos dentro de 7 d; 31 v. 49 anos entre os casos dentro de 21 d).

Tabela 1:

Estatísticas descritivas entre pacientes com miocardite dentro de 7 ou 21 dias após a vacinação contra o SARS-CoV-2

A taxa geral de miocardite foi de 0,97 por 100 000 doses de vacina de mRNA (IC 95% 0,78-1,17) usando uma janela de risco de 7 dias, em comparação com a taxa esperada de 0,13 por 100 000 habitantes (IC 95% 0,06–0,28) (Tabela 2). A taxa geral usando uma janela de risco de 21 dias foi de 1,37 por 100.000 doses de vacina de mRNA (IC 95% 1,16–1,62), em comparação com uma taxa esperada de 0,39 por 100.000 habitantes (IC 95% 0,26–0,63) (Tabela 3). Usando uma janela de risco de 7 dias, observamos taxas mais altas de miocardite entre os homens do que entre as mulheres (1,64, IC 95% 1,330-2,04 v. 0,35, IC 95% 0,21–0,55) (Tabela 2). As taxas de miocardite foram mais altas entre as pessoas com idade de 12 a 17 anos (2,64, IC 95% 1,54–4,2) e aquelas com idade entre 18–29 anos (2,63, IC 95% 1,94–3,50), e as mais baixas entre as com idades entre 70–79 anos (0,24,2, IC 95% 0,05–0,72). Observamos essas diferenças com ambos os tipos de vacina, mas taxas mais altas de miocardite foram observadas com a vacina mRNA-1273 do que com a vacina BNT162b2 (1,44, IC 95% 1,06-1,91 v. 0,74, IC 95% 0,56–0,98). A maior diferença nas taxas de miocardite entre as vacinas mRNA-1273 e BNT162b2 foi observada após a segunda dose em homens com idade entre 18 e 29 anos (22,1, IC 95% 14,1-32,8 v. 5,1, IC 95% 2,7–8,7) (Tabela 4). As taxas gerais de miocardite foram menores após a terceira dose do que após a segunda dose (0,76, IC 95%

0,45–1,20 v. 1,90, IC 95% 1,50–2,39) (Tabela 2). Entre aqueles com idade entre 12 e 17 anos, que receberam apenas vacinas BNT162b2, as taxas de miocardite após a segunda e terceira doses foram semelhantes (masculinos: 6,7, IC 95% 3,1–12,8 v. 7,0, IC 95% 1,4–20,5; fêmeas: 1,5, IC 95% 0,2–5,5 v. 0, IC 95% 0–8,2) (Tabela 4). Observamos um padrão semelhante de resultados usando uma janela de risco de 21 dias (Tabela 3 e Tabela 4).

Tabela 2:

Taxas esperadas e observadas de miocardite com razões observadas para esperadas dentro de uma janela de risco de 7 dias após a vacinação contra o SARS-CoV-2

Tabela 3:

Taxas esperadas e observadas de miocardite com razões observadas para esperadas dentro de uma janela de risco de 21 dias após a vacinação contra SARS-CoV-2

Tabela 4:

Taxas de miocardite após a vacinação com mRNA SARS-CoV-2 usando janelas de risco de 7 e 21 dias por tipo de vacina, sexo e idade*

A relação geral observada para a esperada das taxas de miocardite foi de 14,81 (IC 95% 10,83–16,55) usando uma janela de risco de 7 dias (Tabela 2) e 7,03 (IC 95% 5,2–8,29) usando uma janela de risco de 21 dias (Tabela 3). As taxas observadas de miocardite foram significativamente maiores do que as taxas esperadas em todos os subgrupos por idade (exceto a faixa etária de 70 a 79 anos), sexo, dose e tipo de vacina (Tabela 2). Observamos as maiores taxas observadas para esperadas entre faixas etárias mais jovens e homens, para ambos os tipos de vacina. Usando uma janela de risco de 7 dias, as razões observadas para o esperado foram maiores para a vacina

mRNA-1273 do que a vacina BNT162b2 entre homens com idade entre 18 e 29 anos (71,44, IC 95% 46,67–104,68 v. 16,98, IC 95% 9,89–27,19) e homens com idade entre 30 e 39 anos (20,55, IC 95% 8,87–40,50 v. 3,94, IC 95% 0,81–11,51), particularmente após a segunda dose (18–29 anos: 148,32, IC 95% 95,03–220,69 v. 34,05, IC 95% 18,13–58,23; 30–39 anos, 50,77, IC 95% 20,41–104,6 v. 3,35, IC 95% 0,08–18,68) (Tabela 5). Após a terceira dose, também observamos aumentos significativos nas proporções observadas e esperadas com a vacina BNT162b2 para homens com idade entre 12 e 17 anos (139,80, IC 95% 28,83–408,55) e aqueles com idade entre 18 e 29 anos (20,02, IC 95%,13–58,50), e resultados numericamente semelhantes (mas não estatisticamente significativos) com a As razões observadas para esperadas entre as mulheres foram geralmente menores do que entre os homens, mas mostraram um padrão semelhante em todos os grupos de idade e dose (Apêndice 1, Tabela S2). Encontramos resultados semelhantes usando um período de risco de 21 dias. O número detalhado de doses, casos observados e casos esperados para os grupos substratos são relatados no Apêndice 1, Tabela S9 e Tabela S10.

Tabela 5:

Proporção de taxas observadas e esperadas de miocardite entre homens após a vacinação com mRNA SARS-CoV-2*

Identificamos 179 casos incidentes de miopericardite em 7 dias e 308 casos em 21 dias após a vacinação (Apêndice 1, Tabela S3). A taxa de miopericardite na coorte de estudo foi de 1,75 (IC 95% 1,50-2,2) por 100 000 doses de vacina de mRNA para a janela de risco de 7 dias, com uma relação observada para esperada de 5,18 (IC 95% 4,45–5,99) e 3,00 (IC 95% 2,68–3,36) por 100 000 doses para a janela de risco Por sexo, tipo de vacina e número de doses, as taxas por 100.000 doses e as razões observadas para esperadas foram maiores entre os homens, entre os receptores de mRNA-1273 e após a segunda dose da vacina de mRNA. Por categoria etária,

observamos a maior taxa por 100 000 doses entre aqueles com idade entre 18 e 29 anos, enquanto a maior relação observada para esperada foi entre aqueles com idade entre 12 e 17 anos (Apêndice 1, Tabela S4, Tabela S5). Outras análises estratificadas para miopericardite mostraram padrões idênticos aos resultados das análises de miocardite (Apêndice 1, Tabela S6, Tabela S7, Apêndice S8).

Interpretação

Neste estudo de coorte de base populacional, as taxas observadas de internações hospitalares ou visitas ao departamento de emergência para miocardite após a vacinação com mRNA para SARS-CoV-2 foram maiores do que o esperado com base nas taxas históricas de antecedentes, particularmente após a segunda dose, entre aqueles que receberam a vacina mRNA-1273 (Moderna), entre homens e entre pacientes mais jovens (18-29 anos). As maiores taxas de miocardite foram observadas após a segunda dose da vacina entre homens com idade entre 18 e 29 anos. Neste subgrupo, as taxas foram cerca de quatro vezes maiores com a vacina mRNA-1273 do que com a vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Também descobrimos que as taxas de miocardite foram menores após a terceira dose da vacina do que após a segunda dose. Em última análise, nossos resultados mostram a segurança geral da vacina mRNA. As taxas gerais de miocardite por 100.000 doses ainda eram muito baixas para ambos os produtos da vacina.

Nossas descobertas são consistentes com a literatura. Uma avaliação realizada em um grande sistema de saúde israelense entre pacientes que receberam pelo menos 1 dose da vacina BNT162b2 relatou que pacientes do sexo masculino de 16 a 29 anos tiveram a maior incidência de miocardite dentro de 42 dias após a vacinação.¹⁵ Achados semelhantes foram relatados em uma análise feita por um projeto colaborativo entre os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos e verificou-se que ambas as vacinas de mRNA estavam associadas a um risco aumentado de

miocardite ou pericardite para pessoas com idade entre 18 e 39 anos; esse risco aumentado também foi observado para pessoas com idade entre 12 e 17 anos que receberam a vacina BNT162b2. Comparações cabeça a cabeça forneceram evidências de que o risco de miocardite ou pericardite foi maior após receber a vacina mRNA-1273 do que após a vacina BNT162b2.¹⁶ Um estudo dinamarquês também relatou achados semelhantes, onde o risco de miocardite foi de três a quatro vezes maior após a vacina mRNA-1273, tanto no geral quanto entre pessoas. Em um estudo de Israel, a taxa de miocardite após uma terceira dose da vacina BNT162b2 foi de 6,43 (IC 95% 0,13-2,73), o que é maior do que a taxa observada em nosso estudo. Mais dados são necessários para caracterizar a taxa e o risco de miocardite após reforços.¹⁸

Com a vacina BNT162b2, observamos as maiores taxas absolutas e as taxas observadas para esperadas de miocardite entre homens com idade entre 12 e 17 anos. No entanto, nenhuma comparação entre mRNA-1273 e BNT162b2 foi possível, pois o mRNA-1273 não foi administrado a essa faixa etária. Não conhecemos nenhum estudo que relate essa comparação e outros estudos combinaram grupos etários (por exemplo, 16–29 anos, 12–39 anos) ou analisaram taxas de BNT162b2 apenas para aqueles com idade entre 12 e 17 anos.^{15–17,19} Embora nossas análises com os comparadores de faixa etária existentes sugiram indiretamente um risco maior de miocardite com a vacina

Dada a evidência emergente, pode existir uma potencial associação causal entre as vacinas de mRNA SARS-CoV-2 e a miocardite. No entanto, as avaliações de risco-benefício determinaram que os benefícios do uso de vacinas mRNA SARS-CoV-2 superam os riscos de miocardite.²⁰ De acordo com uma análise dos EUA, 11 000 casos de COVID-19, 560 internações hospitalares, 138 admissões em UTI e 6 mortes por COVID-19 poderiam ser evitadas por doses de um milhão de segundos da vacina de mRNA. Além disso, a maioria dos casos de miocardite após a vacinação contra o SARS-CoV-2 foi considerada leve, com curtas durações de admissão hospitalar e

resolução rápida.^{5,15,21,22} Por fim, Patone e colegas encontraram 10 (IC 95% 7–11) eventos de miocardite extras por 1 milhão de vacinados nos 28 dias após uma segunda dose da vacina mRNA

Um dos principais pontos fortes deste estudo inclui nossa captura abrangente e baseada na população de dados de vacinação, admissão hospitalar e departamento de emergência, bem como dados sobre miocardite após a terceira dose. Como as taxas de fundo foram calculadas a partir das mesmas fontes de dados no período pré-vacinação que as taxas observadas no período pós-vacinação, é provável que as populações tenham características demográficas muito semelhantes.

Limitações

Como a definição de resultado foi baseada em códigos de diagnóstico sem mais validação ou revisões de gráficos, a classificação incorreta pode ter estado presente. No entanto, uma verificação cruzada usando dados da Provincial Laboratory Information Solution descobriu que 98% (138 de 141) dos casos de miocardite que identificamos foram submetidos a pelo menos 1 tipo de teste de troponina dentro de 30 dias após a dose de vacinação relevante. Desses 138, os valores resultantes para 13 pessoas estavam dentro da faixa normal, e os níveis de troponina foram maiores do que o normal para as 125 pessoas restantes. Como confiamos em dados de internações hospitalares e visitas ao departamento de emergência, podemos ter perdido eventos menos graves de miocardite ou miopericardite que foram diagnosticados em ambientes ambulatoriais. Análises observadas e esperadas não podem determinar a causalidade entre um desfecho adverso e a vacina administrada. No entanto, eles podem ajudar a quantificar o inesperado de observar um determinado número de casos. Como observado acima, esses resultados mostram o baixo risco geral de miocardite com a vacina mRNA, dado que o número de eventos é pequeno. Os intervalos de confiança para análises de subgrupos são amplos e, portanto, é necessário

cautela ao interpretar esses resultados.

Conclusão

Neste estudo, encontramos taxas mais altas observadas de miocardite após o recebimento de vacinas de mRNA do que o esperado, mas as taxas absolutas foram baixas. Observamos uma taxa mais alta de miocardite entre homens com idade entre 18 e 29 anos após o recebimento da segunda dose da vacina mRNA-1273 (Moderna) em comparação com aqueles que receberam BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), embora a taxa tenha sido menor após a terceira dose. As comparações das taxas observadas com as esperadas também confirmaram esses achados, com as maiores relações observadas para esperadas entre homens de 18 a 29 anos de idade após a segunda dose da vacina mRNA-1273. Embora as taxas observadas de miocardite tenham sido maiores do que o esperado, os benefícios da vacinação contra o SARS-CoV-2 na redução da gravidade da COVID-19, admissão hospitalar e mortes superam em muito o risco de desenvolver miocardite. Observamos taxas mais baixas de miocardite após uma terceira dose de vacina, inclusive entre pessoas com idade entre 18 e 29 anos que estavam entre aquelas com as maiores taxas de miocardite. Assim, a vacinação continuada deste grupo, juntamente com o monitoramento de eventos adversos, incluindo miocardite, deve permanecer a estratégia preferida.

Agradecimentos

Os autores reconhecem a assistência da Autoridade Provincial de Serviços de Saúde, do Ministério da Saúde da Colúmbia Britânica e da equipe da Autoridade Regional de Saúde envolvida no acesso, aquisição e gerenciamento de dados. Eles agradecem aos residentes da Colúmbia Britânica cujos dados estão integrados na Coorte BC COVID-19.

Aceito em 13 de outubro de 2022.

Este é um artigo de Acesso Aberto distribuído de acordo com os termos da licença Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0), que permite o uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja devidamente citada, o uso não seja comercial (ou seja, pesquisa ou uso educacional) e nenhuma modificação ou adaptação seja feita.

Veja:<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>