

VARIANTE DE PREOCUPAÇÃO DELTA E A ANTECIPAÇÃO DA SEGUNDA DOSE DAS VACINAS CONTRA A COVID-19

Péricles Dourado (BM, Msc), **Thiago Ricco** (Assist Téc)

Luciana Vieira (Ft, MBA, Msc, PhD)

23 de julho de 2021

Todos os vírus mudam com o tempo e a maioria das mudanças têm pouco ou nenhum impacto sobre as propriedades do microrganismo. Contudo, algumas alterações podem remodelar as características do patógeno tais como: a facilidade com que ele se dissemina, a gravidade da doença associada, o desempenho de vacinas, medicamentos e tratamentos, o uso de ferramentas de diagnóstico e a efetividade de outras medidas sociais e de saúde pública (WHO, 2021a).

Atualmente, de acordo com a Organização Mundial da Saúde – OMS, um aumento geral nos casos de COVID-19 devido à variante de preocupação (VOC) Delta (B.1.617.2), identificada pela primeira vez na Índia, é relatado em todas as regiões da OMS. Até 20 de julho de 2021, pelo menos 124 países, territórios e áreas relataram a detecção da variante Delta (figura 1), e isso deve continuar a aumentar, tornando-a a variante dominante globalmente nos próximos meses. Segundo a OMS, o aumento da transmissibilidade associada a esta variante provavelmente resultará em aumentos substanciais na incidência de casos e maior pressão sobre os sistemas de saúde, particularmente em contextos de baixa cobertura vacinal (WHO, 2021b). Em 20 de julho, a prevalência da VOC Delta entre as amostras sequenciadas nas últimas 4 semanas ultrapassou 75% em muitos países, incluindo Austrália, Bangladesh, Botswana, China, Dinamarca, Índia, Indonésia, Israel, Portugal, Rússia, Cingapura, África do Sul e Reino Unido (WHO, 2021c).

IMPACTOS DA VARIANTE DE PREOCUPAÇÃO DELTA	
Transmissibilidade	Maior transmissibilidade e taxa de ataque secundário
Gravidade da Doença	Aumento do risco de hospitalização
Risco de Reinfecção	Relatada redução na atividade neutralizante
Impactos no Diagnóstico	Nenhum relato até o momento
Proteção vacinal contra todos os desfechos	Proteção mantida contra doença grave; possível redução da proteção contra doença sintomática e infecção

Quadro 1 – Resumo dos impactos da VOC Delta (WHO, 2021c).

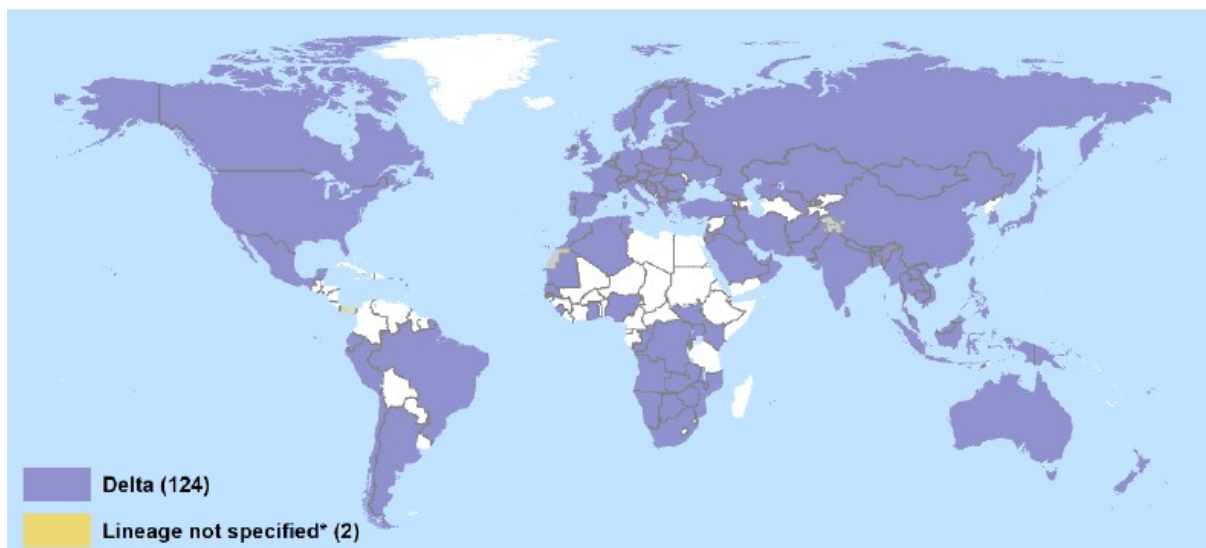


Figura 1 – Países, territórios e áreas que relataram a detecção da variante Delta até 20 de julho de 2021 (WHO, 2021c).

A variante de preocupação Delta está se espalhando rapidamente na Europa e pode prejudicar seriamente os esforços para controlar a pandemia. As evidências sugerem que ela é 40% a 60% mais transmissível do que a variante Alfa, que foi a primeira grande preocupação na União Europeia – UE, e a estimativa é de que, até o final de agosto, a variante Delta representará 90% de todos os vírus SARS-CoV-2 em circulação na região. Além disso, a variante Delta pode estar associada a um maior risco de hospitalização, principalmente, das pessoas que pertencem aos grupos de maior risco para desenvolver a forma grave da COVID-19 (ECDC, 2021).

No Reino Unido, a variante Delta já é predominante e os novos casos estão aumentando principalmente em grupos etários mais jovens, em que uma grande proporção de indivíduos ainda não foi imunizada (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2021; O'DOWD, 2021 & SHEIKH et al, 2021). O risco de internação hospitalar por COVID-19 foi aproximadamente dobrado naqueles contaminados pela variante Delta quando comparados aos infectados pela Alfa, com risco de internação particularmente aumentado naqueles com cinco ou mais comorbidades relevantes (SHEIKH et al, 2021).

Para Sheikh e colaboradores (2021), tanto a vacina desenvolvida por Oxford quanto a da Pfizer foram eficazes na redução do risco de infecção por SARS-CoV-2 e hospitalização por COVID-19 em pessoas contaminadas com a VOC Delta, mas esses efeitos sobre a infecção pareceram diminuir quando comparados a aqueles com a Alfa. Além disso, os pesquisadores observaram que a vacina Oxford – AstraZeneca pareceu menos eficaz do que a da Pfizer – BioNTech na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 em pessoas com a VOC Delta; contudo, os autores informam que as estimativas da eficácia da vacina precisam ser interpretadas com cautela devido à natureza observacional dos dados (SHEIKH et al, 2021).

Segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças – ECDC, há evidências de que aqueles indivíduos que receberam apenas a primeira dose de um esquema de vacinação de duas doses estão menos protegidos contra a infecção pela variante Delta do que contra outras variantes, independentemente do tipo de vacina. No entanto, a vacinação completa fornece proteção quase equivalente contra a variante Delta (ECDC, 2021).

A VOC Delta surgiu mais recentemente e, portanto, existem dados limitados sobre a eficácia das vacinas disponíveis contra ela, especialmente em populações de alto risco (WILLIAMS et al, 2021). Em um estudo recentemente publicado, Bernal e colaboradores (2021) relataram que a eficácia contra doença sintomática é menor após uma dose da vacina Comirnaty (Pfizer) ou Vaxzevria (AstraZeneca) para casos de variantes Delta (30,7%; intervalo de confiança de 95% (IC): 25,2–35,7,3) em comparação com casos de variantes Alfa (48,7%; 95 % IC: 45,5–51,7). No entanto, a eficácia de duas doses da Pfizer foi de 93,7% (IC 95%, 91,6 a 95,3) entre as pessoas com a variante Alfa e 88,0% (IC 95%, 85,3 a 90,1) entre aqueles com a variante Delta enquanto que, com a vacina da AstraZeneca, a eficácia de duas doses foi de 74,5% (IC de 95%, 68,4 a 79,4) entre as pessoas com a variante Alfa e 67,0% (IC de 95%, 61,3 a 71,8) entre aqueles com a variante Delta. Segundo os autores, o número de casos e os períodos de acompanhamento são atualmente insuficientes para estimar a eficácia da vacina contra doença grave, incluindo hospitalização e óbito (BERNAL et al, 2021).

Em um estudo desenvolvido na França, os pesquisadores publicaram as seguintes constatações acerca da sensibilidade reduzida da VOC Delta à neutralização por anticorpos (PLANAS et al, 2021):

- A variante Delta foi resistente à neutralização por alguns anticorpos monoclonais, incluindo o Bamlanivimab;
- Os soros de pacientes convalescentes coletados até 12 meses após os sintomas foram 4 vezes menos potentes contra a variante Delta em relação à variante Alfa;
- Os soros de indivíduos que receberam uma dose das vacinas Pfizer ou AstraZeneca dificilmente inibiram a variante Delta;
- A administração de duas doses gerou uma resposta neutralizante em 95% dos indivíduos, com títulos 3 a 5 vezes menores contra a Delta do que à Alfa.

Com o intuito de garantir o quanto antes que todos tenham uma maior proteção contra a variante Delta do vírus, o National Health Service – NHS definiu pela antecipação da aplicação da segunda dose das vacinas contra a COVID-19 disponíveis para oito semanas nas pessoas restantes em todas as coortes que ainda não receberam a segunda dose na Inglaterra (NHS, 2021). Além desta iniciativa, Irlanda do Norte (NORTHERN IRELAND, 2021) e Singapura (SINGAPORE, 2021) também anunciaram a antecipação da segunda dose da vacina.

O governo de Ontário, Canadá, também acelerou o intervalo da segunda dose para indivíduos que receberam sua primeira dose da vacina AstraZeneca COVID-19 de doze para oito semanas, com consentimento informado. Além disso, com o consentimento informado, os indivíduos podem escolher entre uma segunda dose de AstraZeneca ou uma vacina de RNA mensageiro (mRNA) em um intervalo de 8 a 12 semanas; reconhecendo que, enquanto esperar 12 semanas ajuda a fornecer uma proteção maior e mais eficiente, alguns podem escolher receber sua segunda dose mais cedo para terem a proteção aumentada fornecida por uma segunda dose antecipada. Todas essas opções fornecem proteção contra COVID-19, incluindo a variante Delta, e foram consideradas seguras (QUEEN'S PRINTER FOR ONTARIO, 2021).

A Agência Europeia de Medicamentos – EMA também aborda esta questão sobre o uso de imunizantes diferentes entre a primeira e a segunda dose. Segundo a EMA, os peritos responsáveis pelos programas de vacinação em mais de metade dos Estados-Membros da UE, levando em consideração as suas realidades nacionais, decidiram utilizar vacinas para a segunda dose diferentes das utilizadas na primeira dose. Por exemplo, em alguns países, as pessoas podem receber uma segunda dose de uma vacina de mRNA, como Comirnaty (Pfizer) ou Spikevax (Moderna), após uma primeira dose da vacina de vetor adenoviral, Vaxzevria (AstraZeneca) (EMA, 2021).

Apesar de que, atualmente, a EMA e o ECDC não estão em posição de fazer recomendações definitivas sobre o uso de diferentes vacinas COVID-19 entre as duas doses, resultados preliminares de estudos na Espanha (BOROBIA et al, 2021), Alemanha (GROß et al, 2021 & HILLUS et al, 2021) e no Reino Unido (LIU et al, 2021) sugerem uma resposta imunológica satisfatória e sem preocupações de segurança. Mais dados são aguardados e a EMA continuará a analisá-los assim que estiverem disponíveis (EMA, 2021).

No Brasil, os governos de Santa Catarina (2021), Rio Grande do Sul (2021), Distrito Federal (2021), Rio de Janeiro (2021), Roraima (2021), Acre (2021), prefeituras de Recife (2021) e Belo Horizonte (2021) anunciaram a aceleração da aplicação da segunda dose.

A Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), em resposta às propostas de alguns governos locais brasileiros acerca da antecipação da aplicação da segunda dose do seu imunizante, reitera que deve ser mantido o intervalo de 12 semanas entre as duas aplicações, pois este prazo recomendado pela FIOCRUZ e AstraZeneca considera dados que demonstram uma proteção reforçada já com a primeira dose e a produção de uma resposta imunológica ainda mais robusta quando é respeitado o intervalo maior (quadro 2); além disso, o regime de 12 semanas permite ainda acelerar a campanha de vacinação, garantindo a proteção de um maior número de pessoas (FIOCRUZ, 2021a). Por fim, a FIOCRUZ reforça as orientações do

Programa Nacional de Imunizações (BRASIL, 2021a & 2021b) e da nota técnica conjunta da Sociedade Brasileira de Imunizações e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBIM & SBP, 2021) quanto à manutenção do intervalo de 12 semanas entre as doses das vacinas.

Intervalo de dose	Vacina covid-19 (recombinante)		Controle		Eficácia da Vacina % (IC 95%)
	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	
< 6 semanas	3.905	35 (0,9)	3.871	76 (2,0)	55,1 (33,0; 69,9)
6-8 semanas	1.124	20 (1,8)	1.023	44 (4,3)	59,7 (31,7; 76,3)
9-11 semanas	1.530	14 (0,9)	1.594	52 (3,3)	72,3 (50,0; 84,6)
≥ 12 semanas	2.038	15 (0,7)	2.093	76 (3,6)	80,0 (65,2; 88,5)

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; n = Número de indivíduos com um evento confirmado; IC = Intervalo de confiança; ^a Dados da análise atualizada (data de corte de 07 de Dezembro de 2020).

Quadro 2 – Eficácia da vacina COVID-19 (recombinante) por intervalo de dose^a (FIOCRUZ, 2021b).

Evidências sustentam o posicionamento da FIOCRUZ, Ministério da Saúde, SBIM e SBP. Em abril de 2021 houve um surto de COVID-19 desencadeado pela VOC Delta em uma instituição de longa permanência para idosos (ILPI) localizada em Londres que acometeu residentes e trabalhadores que, em sua maioria, haviam recebido apenas uma dose da vacina da AstraZeneca. Dentre as 40 pessoas que se submeteram à testagem (19 residentes e 21 trabalhadores), foram confirmados 24 casos positivos (16 residentes e 8 trabalhadores), sendo que dois moradores se recusaram a fazer o teste. De todos os casos, 4 precisaram ser hospitalizados por COVID-19 (3 residentes e 1 trabalhador) por um período de 1 a 4 dias, necessitaram de oxigênio suplementar e nenhum precisou de cuidados intensivos ou evoluiu a óbito dentro de 28 dias após o diagnóstico (WILLIAMS et al, 2021).

Neste surto avaliado por Williams e colaboradores (2021), a hospitalização foi incomum e não houve mortes, fornecendo algumas evidências de que uma única dose da vacina pode proteger contra doença grave após a infecção pela variante Delta. Os autores especulam que, como a vacinação com a segunda dose foi acertada coincidentemente no asilo no mesmo dia em que o caso índice do estudo deu positivo, é possível que isso tenha ajudado a controlar o surto mais rapidamente. Contudo, os pesquisadores afirmam que seus resultados corroboram com os do pré-print redigido por Stowe e colaboradores (2021) onde relatam que a eficácia de uma única dose da vacina da AstraZeneca contra hospitalização para a variante Delta foi de 71% (IC 95%: 51-83) em comparação com 76% (IC 95%: 61-85) para a variante alfa com eficácia aumentando para 92% (IC 95%: 75–97) para a variante

Delta após duas doses da vacina. Quanto à eficácia da vacina da Pfizer contra hospitalização em decorrência de infecção pela VOC Delta, os valores obtidos foram de 94% e 96% após a primeira e segunda dose, respectivamente (STOWE et al, 2021).

Estudo preliminar conduzido por Nasreen e colaboradores (2021), corrobora com os resultados obtidos por Stowe e colaboradores (2021). Ao concluírem o trabalho desenvolvido no Canadá entre dezembro de 2020 e maio de 2021, os pesquisadores sugerem que mesmo uma única dose das vacinas desenvolvidas por Pfizer-BioNTech, Moderna e AstraZeneca, fornecem proteção de boa a excelente contra infecção sintomática e desfechos graves causados pelas quatro variantes de preocupação atualmente em circulação (Alfa, Beta, Gama e Delta) e que duas doses provavelmente fornecem proteção ainda maior (NASREEN et al, 2021).

As vacinas têm demonstrado maior eficácia contra doença grave do que contra as formas sintomáticas; assim, pequenas reduções em eficácia contra doenças graves devido às VOCs ainda podem significar uma proteção satisfatória, como é o caso da AstraZeneca-Vaxzevria (WHO, 2021c).

Em uma publicação, atualizada em 15 de junho de 2021, que trata de recomendações provisórias para o uso da vacina da Pfizer, a OMS manifesta que, para países que ainda não alcançaram altas taxas de cobertura de vacina nos grupos de alta prioridade, que estão enfrentando uma alta incidência de casos de COVID-19 combinados com restrições de fornecimento de vacina, é recomendado a essas nações que se concentrem em alcançar uma alta cobertura de primeira dose nos grupos de maior prioridade, estendendo o intervalo entre as doses até 12 semanas (WHO, 2021d).

Além da vacinação, evidências indicam que as intervenções não farmacêuticas (INF) também devem ser seguidas de forma criteriosa. Um estudo preliminar de modelagem simulou os efeitos das INF no contexto da expansão da cobertura vacinal e da predominância da variante Delta na Alemanha, levando em consideração fatores associados à idade e atividades de deslocamento. Os autores indicaram que a implementação oportuna das INF, em combinação com o uso de máscaras e realização de testes reduziram consideravelmente a chance de um novo surto de infecções (KOSLOW et al, 2021). De acordo com o ECDC (2021), as INF devem ser mantidas em um nível suficiente para conter a transmissão comunitária da VOC Delta até que uma parcela maior da população esteja totalmente vacinada, para evitar o ressurgimento de casos com um possível aumento nas hospitalizações e mortalidade (ECDC, 2021).

Por fim, é importante ressaltar que atualmente a VOC Gama é a predominante no Brasil e há a possibilidade de que a ampla disseminação desta cepa atue como uma espécie de

“barreira biológica” que contenha a propagação da VOC Delta em território nacional. Contudo, até o momento, faltam publicações e evidências mais robustas para fundamentar esta hipótese, sendo necessário acompanhamento ao longo das próximas semanas para saber quais serão os possíveis impactos resultantes da interação entre estas duas VOCs no país.

REFERÊNCIAS

- ACRE. Secretaria de Estado de Comunicação. Governo anuncia Tenda da Vacinação para segunda dose contra COVID-19. 2021. Acesso em 22/07/2021.
- BELO HORIZONTE. PBH antecipa segunda dose de vacina para trabalhadores da saúde de 38 e 37 anos. 2021. Acesso em 22/07/2021.
- BERNAL, J.L. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Engl J Med*. 2021. Acesso em 22/07/2021.
- BOROBIA, A.M. et al. Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 in subjects having received a first dose of ChAdOx1s: initial results of a randomized, adaptive, phase 2 trial (CombiVacS). Preprint with *The Lancet*. 2021. Acesso em 19/07/2021.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 – 9ª Edição 15/07/2021. 2021. Acesso em 21/07/2021.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anexo Vigésimo Nono Informe Técnico 31ª pauta de distribuição – Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19 20/07/2021. 2021b. Acesso em 23/07/2021.
- DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Estado de Comunicação do DF. Servidores da educação terão 2ª dose da vacina antecipada. 2021. Acesso em 22/07/2021.
- ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. ECDC statement on the SARS-CoV-2 Delta variant in the EU/EEA. 2021. Acesso em 19/07/2021.
- EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA and ECDC update on COVID-19. 2021. Acesso em 19/07/2021.
- FIOCRUZ – FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. COVID-19: Fiocruz esclarece sobre intervalo de doses da vacina. 2021a. Acesso em 21/07/2021.
- FIOCRUZ – FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Bula do Profissional – Vacina COVID-19 (recombinante) 14/07/2021. 2021b. Acesso em 21/07/2021.
- GROß, R. et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. Preprint medRxiv. 2021. Acesso em 19/07/2021.
- HILLUS, D. et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Preprint medRxiv. 2021. Acesso em 19/07/2021.

KOSLOW, W. et al. Appropriate relaxation of non-pharmaceutical interventions minimizes the risk of a resurgence in SARS-CoV-2 infections in spite of the Delta variant. Preprint medRxiv. 2021. Acesso em 21/07/2021.

LIU, X. et al. Safety and immunogenicity report from the Com-COV Study – a single-blind randomised non-inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine. Preprint with The Lancet. 2021. Acesso em 19/07/2021.

NASREEN, S. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern, Canada. Preprint medRxiv. 2021. Acesso em 21/07/2021.

NHS – NATIONAL HEALTH SERVICE. Acceleration of second doses for all cohorts. 2021. Acesso em 19/07/2021.

NORTHERN IRELAND. Department of Health. Introduction of shorter interval between vaccine doses. 2021. Acesso em 22/07/2021.

O'DOWD, A. COVID-19: Cases of Delta variant rise by 79% but rate of growth slows. BMJ. 2021. Acesso em 20/07/2021.

PLANAS, D. et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature. 2021. Acesso em 20/07/2021.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. Variants: distribution of case data, 16 July 2021. 2021. Acesso em 20/07/2021.

QUEEN'S PRINTER FOR ONTARIO. Ontario accelerates second doses of AstraZeneca COVID-19 vaccine. 2021. Acesso em 19/07/2021.

RECIFE. Recife antecipa prazo de segunda dose da AstraZeneca para 60 dias. 2021. Acesso em 22/07/2021.

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Saúde. Cláudio Castro: 'Antecipação de segunda dose da vacina tem objetivo de conter avanço de variante da COVID'. 2021. Acesso em 22/07/2021.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria da Saúde. Estado antecipa para 10 semanas o intervalo de vacinação entre doses da AstraZeneca e Pfizer. 2021. Acesso em 22/07/2021.

RORAIMA. Secretaria de Comunicação. Boas notícias | Roraima antecipará segunda dose da vacina AstraZeneca. 2021. Acesso em 22/07/2021.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Nota Técnica Nº 032 GEDIM/DIVE/SUV/SES. 2021. Acesso em 22/07/2021.

SBIM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES & SBP – SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Nota Técnica Conjunta SBIm / SBP: intervalo entre as doses das vacinas COVID-19 AstraZeneca / Oxford e Pfizer - 13/07/2021. 2021. Acesso em 21/07/2021.

SHEIKH, A. et al. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. The Lancet. 2021. Acesso em 20/07/2021.

SINGAPORE. Ministry of Health. COVID-19 vaccination dose interval to be shortened as national vaccination program is accelerated. 2021. Acesso em 22/07/2021.

STOWE, J. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. Preprint Public Health England Public Library. 2021. Acesso em 20/07/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021a. Acesso em 19/07/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 13 July 2021 – Edition 48. 2021b. Acesso em 19/07/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 20 July 2021 – Edition 49. 2021c. Acesso em 21/07/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing 15 June 2021. 2021d. Acesso em 21/07/2021.

WILLIAMS, S.V. et al. An outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant in a care home after partial vaccination with a single dose of the COVID-19 vaccine Vaxzevria, London, England, April 2021. Euro Surveill. 2021. Acesso em 20/07/2021.