



ESTADO DE GOIÁS  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Atualizada em 25/08/2021.

**Nota Técnica nº: 4/2021 – SUVISA**

**ASSUNTO:** Reinfecção pelo SARS-CoV-2.

**1. OBJETIVO**

Orientar na identificação de possíveis casos suspeitos de Reinfecção pelo SARS-CoV-2 e nas condutas a serem adotadas.

**2. HISTÓRICO**

O surgimento de mutações é um evento natural e esperado dentro do processo evolutivo viral. Desde que o SARS CoV-2 foi caracterizado, uma análise filogenética abrangente com milhares de genomas amostrados em todo o mundo identificou duas linhagens principais do agente chamadas A e B, que surgiram durante o início da pandemia na província de Hubei – China. Além disso, uma subdivisão dessas linhagens foi também proposta com 5 e 9 sub linhagens dentro de A e B, respectivamente. Apesar de ambas as linhagens terem se disseminado pelo mundo, a linhagem B, especificamente a B1 se espalhou mais eficientemente pela Europa e Américas, e tem sido prevalentemente detectada no Brasil. Dentro dessa linhagem outras sublinhagens do SARS-CoV-2 foram caracterizadas, tais como a B.1, as quais têm circulado em vários estados do país. A origem de tais variantes é provavelmente a Europa, cujas sequências dominaram a base do grupo B.1.1. e tem circulado juntamente com outras variantes internacionais, tais como B.1.1.28 e B.1.1.33 (Paiva M et al, 2020).

Adicionalmente, três outras linhagens do SARS-CoV-2, as quais carregam uma constelação de mutações de importância biológica, foram detectadas recentemente (B.1.1.7, B.1.351 e P1), e dentre elas, duas (B.1.1.7 e P.1) estão circulando no Brasil. A linhagem do SARS-CoV-2 P1 (caracterizada pelo acúmulo de dez mutações únicas na proteína de superfície, incluindo E484K e N501K) foi detectada em Manaus e foi a responsável por um caso de reinfecção naquela capital, em janeiro de 2021.

Uma nova variante classificada como P.2, oriunda da sub-linhagem de B.1.1.28, é caracterizada por acúmulo de mutações, incluindo a mutação E484K na proteína de superfície. Ela tem sido detectada em vários locais no Brasil, incluindo Manaus (Sabino EC et al, 2021). Duas pessoas foram reinfecadas por esta variante no Brasil (Nonaka VCK, et al, 2021; Resende PC, ET al, 2021). A presença dessa mutação reduz a neutralização do vírus por anticorpos policlonais em soro convalescente (Greaney A et. al, 2021).

A detecção dessas mutações é obtida através do sequenciamento genômico, uma técnica que permite identificar, na ordem correta, a sequência de nucleotídeos de uma molécula de DNA ou RNA e compará-la com uma sequência referência. Esta técnica permite observar a evolução da espécie, baseada nas suas similaridades genéticas. Portanto, são hábeis a caracterizar caso de reinfecção.

**3. DEFINIÇÕES**

**Caso suspeito de reinfecção pelo vírus SARS-CoV-2:**

Indivíduo que apresenta dois resultados positivos de RT- PCR para o vírus SARS-CoV-2, com intervalo igual ou superior a 90 dias entre os dois episódios de infecção, independente da condição clínica observada nos dois episódios.

**Caso confirmado de reinfecção pelo vírus SARS-CoV-2:**

Evidência de nova infecção, com intervalo igual ou superior a 90 dias entre os dois episódios, por um vírus de linhagem diferente daquele que provocou a primeira infecção confirmada por sequenciamento genômico.

**Obs. 1:** Caso descartado de reinfecção pelo vírus SARS-CoV-2

Caso em que o sequenciamento genômico revela que os dois vírus obtidos a partir das duas amostras pertencem a mesma linhagem e/ou quando o painel viral revela infecção para outro vírus respiratório.

**Obs. 2:** Considerando a possibilidade de que os anticorpos oriundos de uma primo- infecção podem tornar-se indetectáveis após o período de convalescência (Robbiani DF et al, 2020), tornando o indivíduo “não imune” e assim susceptível, pelo menos em teoria, a possibilidade de ocorrência de reinfecção pela mesma variante não poderá ser descartada (Koshkan F et al, 2021). Essa possibilidade está relacionada ao conhecimento ainda insuficiente sobre a resposta imune desenvolvida contra o SARS-CoV-2, para definir o grau de imunidade protetora conferida pela infecção por esse agente.

Não obstante, casos de reagudização da infecção pelo SARS-CoV-2 (indivíduos que voltam a testar positivo para RT-PCR após fase de convalescência) tem sido relatado (Dao TL et al, 2021), o que mais ainda reitera a necessidade de investigação minuciosa de cada caso suspeito de reinfecção pelo SARS-CoV-2, bem como cautela na conclusão.

Cabe ainda a equipe que está acompanhando o caso investigar a possibilidade de outros agravos.

Em adição, cada caso deverá ser avaliado pela área técnica do Estado e do Ministério da Saúde para seu encerramento.

Obs. 3: Caso não haja a disponibilidade das duas amostras biológicas conservadas adequadamente para análise, não poderá ser estabelecido o diagnóstico de reinfecção.

## **4. ATRIBUIÇÕES**

### **4.1 SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE**

#### **Superintendência de Vigilância em Saúde**

- Elaborar documentos técnicos;
- Apoiar as regionais de saúde e/ou municípios nas investigações, quando necessário;
- Capacitar as regionais de saúde e/ou Municípios sobre reinfecção pelo vírus SARS-CoV-2;
- Disponibilizar o formulário e o link de notificação de caso, as notas técnicas, protocolos e manuais atualizados e disponíveis aos profissionais responsáveis pelo atendimento e assistência de casos de COVID-19;
- Orientar sobre a notificação no e-SUS Notifica ou SIVEP Gripe e no formulário “Notificação de Casos Suspeitos de Reinfecção” (ANEXO).
- Notificar o caso suspeito ao Ministério da Saúde após investigação completa e com as 02 amostras disponíveis;
- Monitorar os casos de reinfecção do Estado de Goiás em planilha em Excel e outros sistemas de informação e-SUS Notifica e SIVEP Gripe.

#### **Laboratório de Saúde Pública Giovanni Cysneiros (LACEN-GO)**

- Solicitar kits de coleta (meio de transporte e *swab*) e garantir estoque para atendimento das necessidades de investigação dos casos de reinfecção;
- Receber, atender e controlar o fornecimento dos *kits* de coleta às Regionais;
- Avaliar requisitos técnicos das duas amostras clínicas para seqüenciamento genômico, tais como resultados dos PCR, condições de armazenamento, volume das amostras, CT (“CycleThreshold”) da curva de amplificação, segundo os seguintes critérios para aceite e envio ao Laboratório de Referência Nacional:
- Resultado de RT-PCR detectável nas duas amostras, (não serão considerados resultados de Testes Rápidos, mesmo que sejam de antígenos ou moleculares);
- Volume mínimo de 1ml necessário para a análise de seqüenciamento;
- CT das curvas de amplificação dos alvos gênicos pesquisados com valor igual ou inferior a 25, visando obter material genético em quantidade satisfatória para seqüenciamento;
- Comunicar ao Instituto Adolfo Lutz (IAL-SP), laboratório de referência nacional, sobre os casos suspeitos e o envio das amostras;
- Enviar as amostras e acompanhar os resultados;
- Comunicar os resultados, à Coordenação de Doenças Imunopreveníveis e Respiratória, tão logo sejam disponibilizados.
- Apoiar nas discussões e capacitações quando necessário.

#### **Critérios para envio de amostras:**

- Somente serão investigados casos suspeitos de reinfecção pelo vírus SARS- CoV-2 que possuam as duas amostras biológicas, coletadas nos respectivos episódios de infecção, armazenadas em freezer -70°C/-80°C e transportadas até o LACEN em gelos seco ou botijão de nitrogênio, em horário de expediente do LACEN;
- Amostras mantidas em temperatura superior a -70°C não apresentam critérios para sequenciamento genômico;
- Caso haja suspeita de reinfecção e as análises não tenham sido realizadas pelo LACEN, deverá ser viabilizada a retirada das duas amostras (1ª. e 2ª.) do laboratório que realizou as análises e encaminhadas juntas, ao LACEN, respeitando os critérios de transporte;
- Caso apenas uma das amostras tenha sido testada no LACEN, a amostra recuperada em outro laboratório deverá estar acompanhada do respectivo laudo “DETECTÁVEL” com o valor de CT informado, bem como dos alvos gênicos pesquisados;
- Caso nenhuma das análises tenha sido realizada pelo LACEN, as duas amostras deverão estar acompanhadas do respectivo laudo “DETECTÁVEL” com os valores de CT informados, bem como dos alvos gênicos pesquisados para serem encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP;
- Os valores de CT dos alvos gênicos a serem considerados para o ensaio devem ser menores que 27;
- Amostras que não tenham sido analisadas pelo LACEN-GO serão encaminhadas pelo LACEN-GO diretamente IAL/SP evitando os descongelamentos;

#### **Regionais de Saúde:**

- Apoiar os municípios nas investigações, quando necessário.
- Promover capacitação dos municípios de abrangência, em parceria com a Coordenação de Doenças Imunopreveníveis e Transmissão Respiratória (CDIR) do nível central estadual sobre reinfecção pelo vírus SARS-Cov-2.
- Disponibilizar o formulário e o link de notificação de caso, notas técnicas, protocolos e manuais atualizados e disponíveis aos profissionais responsáveis pelo atendimento e assistência de casos de COVID-19.
- Orientar sobre a notificação no e-SUS Notifica ou SIVEP Gripe e no formulário “Notificação de Casos Suspeitos de Reinfecção”.
- Acompanhar o monitoramento dos casos de reinfecção residentes nos municípios de sua abrangência através de planilha em Excel;
- Repassar para o e-mail [simpccovid.go@gmail](mailto:simpccovid.go@gmail.com) os documentos dos pacientes (notificações da primeira e segunda infecção, laudos de exames da primeira e segunda amostra, notificações de reinfecção), referentes às amostras recuperadas para que os mesmo sejam enviados ao laboratório de referência LACEN-GO
- Solicitar kits para coletas de amostras clínicas (*swab*) de forma a garantir um estoque operacional para atendimento das necessidades dos municípios de sua área de abrangência;
- Orientar os municípios sobre os registros no GAL/LACEN-GO das 1ª e 2ª amostras clínicas antes de encaminhá-la ao LACEN;

## **4.2 MUNICÍPIO**

### **Núcleo de Vigilância Epidemiológica /Municípios**

- Notificar o caso no e-SUS Notifica ou SIVEP Gripe e no formulário “Notificação de Casos Suspeitos de Reinfecção pelo SARS-CoV-2 no link: <https://forms.gle/8sMnF2fQx8PbkXH7> (Copiar e colar o link na barra de pesquisa)
- Notificar imediatamente a Regional de Saúde os casos residentes em outro município.
- Promover, em parceria com a equipe técnica da Atenção Básica do município, capacitação para os profissionais da assistência sobre reinfecção;
- Disponibilizar as notas técnicas, protocolos e manuais atualizados para as unidades de saúde;
- Realizar busca retroativa nos sistemas de informação e-SUS Notifica e SIVEP Gripe de casos que atendam o critério de “caso suspeito” e que possam ter passado despercebidos, sem investigação e/ou notificação no formulário padronizado;
- Monitorar os casos residentes no município e atualizar os dados nos sistemas de informação (e-SUS Notifica e SIVEP Gripe);
- Repassar outras demandas por e-mail a Regional de Saúde a qual está jurisdicionado;
- Resgatar as 02 amostras e enviar ao LACEN-GO.

**Obs. 1:** As amostras deverão estar acompanhadas de um relatório breve sobre o caso e cópia da documentação (Cadastro no GAL com a observação “Caso Suspeito de Reinfecção”, Notificação e-SUS Notifica ou SIVEP Gripe e do Formulário de “Notificação de Casos Suspeito de Reinfecção”).

**Obs. 2:** Caso apenas uma das amostras não tenha sido testada no LACEN, a amostra recuperada em outro laboratório deverá estar acompanhada do respectivo laudo “DETECTÁVEL” com os valores de CT obtido, bem como dos alvos gênicos pesquisados.

**Obs. 3:** Caso nenhuma das análises tenha sido realizada pelo LACEN, as duas amostras deverão estar acompanhadas do respectivo laudo “DETECTÁVEL” com os valores de CT, bem como dos alvos gênicos pesquisados para serem encaminhadas ao IAL/SP.

**Obs. 4:** Na impossibilidade de recuperar a 2ª amostra positiva e se o paciente estiver entre o 3º e 10º dia do início dos sintomas da segunda infecção, coletar nova amostra e enviar ao LACEN.

- Reforçar aos profissionais da rede de assistência sobre a necessidade da notificação imediata dos casos ao Núcleo de Vigilância Epidemiológica para investigação em tempo oportuno, com a informação “investigação casos suspeito de reinfecção”.
- Orientar os profissionais das unidades de saúde sobre os registros no GAL/LACEN-GO das duas amostras de RT-PCR.
- Disponibilizar informações gerais a população sobre a COVID-19 e sobre a possibilidade de reinfecção pelo agente, através das mídias sociais e durante o atendimento.
- Analisar os dados para tomadas de decisões e disponibilizá-los aos profissionais de saúde para conhecimento da situação epidemiológica local.

#### **Rede de Assistência**

- Notificar os casos suspeitos imediatamente ao Núcleo de Vigilância Epidemiológica.
- Acompanhar e monitorar os pacientes com COVID-19, seguindo os protocolos já estabelecidos de acordo com a situação clínica.
- Realizar, juntamente com o Núcleo de Vigilância Epidemiológica, capacitações dos profissionais da assistência sobre reinfecção pelo SARS-CoV-2.
- Entregar o resultado dos exames ao paciente ou responsável.

#### **5. CONCLUSÃO**

Após as devidas investigações epidemiológicas e laboratoriais, sobre o possível caso de reinfecção, o resultado será informado pelo LACEN-GO a Coordenação de Doenças Imunopreveníveis e Respiratórias na CDIR/GVE/SUVISA/SES-GO e a mesma repassará as informações a Regional de Saúde Responsável pelo Município. Esta nota técnica será revista e atualizada na medida em que ocorram novas evidências científicas.

O Estado de Goiás reforça a necessidade de identificação e monitoramento de casos suspeitos de reinfecção pelo SARS-CoV-2, com intenção de caracterizar o seu perfil epidemiológico para adoções de medida de vigilância, prevenção e controle, que se façam necessárias.

## FLUXOGRAMA: INVESTIGAÇÃO DE CASOS SUSPEITOS DE REINFECÇÃO SARS-CoV-2

**Definição** - Indivíduo que apresenta 02 resultados de RT-PCR DETECTÁVEL com intervalo igual ou superior a 90 dias entre os dois episódios de infecção, independente da condição clínica

Adotar conduta clínica e isolamento conforme o Guia de Vigilância Epidemiológica do MS.

**Notificação** – A Vigilância Epidemiológica Municipal ou Hospitalar deve notificar no e-SUS notifica **ou** SIVEP Gripe e no link: <https://forms.gle/8sMnF2fQxF8PbkXH7> e comunicar a Regional de Saúde

### VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA MUNICIPAL

#### 1 - Envio de amostras ao LACEN-GO/ documentação

- Relatório de investigação do caso;
- Notificação do e-SUS Notifica ou SIVEP Gripe;
- Notificação no Formulário de “Notificação de Casos Suspeito de Reinfecção”;
- Resultados de RT-PCR dos dois episódios quando possível.

#### 2 - Critérios para o envio das amostras ao LACEN-GO

- Conservação das amostras em freezer - 70/-80°C;
- Com laudos de RT-PCR “DETECTAVEL” com valor de CT < ou = 25;
- Volume de amostra de no mínimo 1 ml,
- Transportar as amostras em gelo seco ou botijão de nitrogênio.

**Obs.: 1** - Quando as duas amostras foram analisadas pelo LACEN é necessário enviar os documentos citados no item 1, desconsiderar o item 2.

**Obs.: 2** – Quando o segundo resultado do RT-PCR for indisponível /não realizado ou 2ª amostra indisponível e se o paciente estiver entre o **1º e 8º dias** dos sintomas coletar amostra clínica para RT-PCR (quantitativo) e enviar ao LACEN-GO.

**Obs.: 3** - Na indisponibilidade de resgatar as duas amostras biológicas não será realizada a investigação.

### LACEN-GO

- Conferir a documentação exigida;
- Conferir as condições de transporte, conservação e volume das amostras;
- Cadastrar as amostras no GAL;
- Enviar as amostras ao LRN (Laboratório de Referência Nacional)
- Disponibilizar os resultados das análises às regionais de saúde e à GVE.

#### Caso Confirmado

- Amostra com detecção de vírus de linhagem diferente da primeira infecção
- Amostra com detecção de vírus de mesma linhagem da primeira infecção, após avaliação das áreas

#### Caso Inconclusivo

Quando não for possível realizar o sequenciamento genômico de pelo menos uma das amostras.

#### Caso descartado

Detecção de 02 vírus de mesma linhagem, já avaliados pelas áreas técnicas do Estado e do MS e/ou quando o painel viral revela.

## 6. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica Nº 52/2020.Orientações preliminares sobre a conduta frente a um caso suspeito de reinfeção da covid- 19noBrasil.Disponível:[https://www.cnm.org.br/cms/images/stories/comunicacao\\_novo/saude/SEI\\_MS\\_-\\_0017401088\\_-\\_Nota\\_Tecnica\\_final\\_1.pdf](https://www.cnm.org.br/cms/images/stories/comunicacao_novo/saude/SEI_MS_-_0017401088_-_Nota_Tecnica_final_1.pdf).
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pelaDoença pelo Coronavírus2019–COVID-19.Versão 3 de 15 de março 2021.
3. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;40(1):13-25. doi: 10.1007/s10096-020-04088-z. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113040; PMCID: PMC7592450.
4. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *BioRxiv* 2021; published online Jan 4. <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021> (preprint).
5. Khoshkam Z, Aftabi Y, Stenvinkel P, Paige Lawrence B, Rezaei MH, Ichihara G, Fereidouni S. Recovery scenario and immunity in COVID-19 disease: A new strategy to predict the potential of reinfection. *J Adv Res*. 2021 Jan 5. doi: 10.1016/j.jare.2020.12.013.
6. Nonaka VCK, Franco MM, Gräf T, et al. Genomic evidence of a SARS-Cov-2 reinfection case with E484K spike mutation inBrazil. *Preprints* 2021; published online Jan 6. <https://doi.org/10.20944/preprints202101.0132.v1> (preprint).
7. Paiva MHS, Guedes DRD, Docena C, et al. Multiple Introductions Followed by Ongoing Community Spread of SARS-CoV-2at One of the Largest Metropolitan Areas of Northeast Brazil. *Viruses*. 2020 Dec 9;12(12):1414. doi: 10.3390/v12121414. PMID: 33316947; PMCID: PMC7763515.
8. Resende PC, Bezerra JF, Vasconcelos RHT, et al. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020. *Virological*, Jan 10, 2021. <https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584> (accessed Jan 20, 2021).
9. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020;10.1038/s41586-020-2456-9.
10. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*.2021 Feb 6;397(10273):452-455. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33515491.