



ESTADO DE GOIÁS
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS

Nota Técnica nº: 6/2021 - GVEDT- 03816

ASSUNTO: Infecção por Novas Variantes de SARS-CoV-2

1- OBJETIVO

Orientar os profissionais de saúde na identificação de possíveis casos suspeitos de infecção por novas variantes de SARS-CoV-2 e nas condutas a serem adotadas.

2 - HISTÓRICO

O vírus SARS-CoV-2, assim como outros vírus, sofre mutações (Brasil-MS, 2021a). Para que essas mutações sejam identificadas deve-se proceder à análise da sequência de nucleotídeos do RNA viral através de uma técnica denominada Análise Filogenética Baseada no Sequenciamento Genômico e, subsequentemente compará-la com uma sequência referência, que é a sequência do vírus original. Desde a caracterização da sequência genômica inicial do SARS-CoV-2, a análise filogenética tem revelado a existência de diferentes grupos genéticos ou clados, classificados de acordo com grupos de mutações que se acumulam ao longo do tempo (Koyama T et al, 2020; Srivastava S et al, 2021). Essas mutações, por sua vez, podem ter provável impacto na patogênese e disseminação da COVID-19 (Brufsky A, 2020; Volz E et al, 2021). Quando ocorrem algumas mutações específicas, estas podem estabelecer uma nova linhagem do vírus em circulação, a partir da qual poderão surgir novas variantes, de acordo com o grupo de mutações identificadas.

Mutações podem ocorrer como consequência de um processo de evolução natural do vírus e sua adaptação ao meio, mas também em função da pressão imune sobre ele exercida durante seu processo de replicação e propagação na comunidade. Em geral, essas mutações não são frequentemente decisivas no comportamento biológico do vírus e não alteram significativamente a estrutura ou os componentes virais. Outras, no entanto, podem ter importância biológica e imunológica, desde que, ao contrário, podem influenciar no comportamento do vírus no meio (Conti P et al, 2021). Quando isso acontece, entende-se como o surgimento de uma nova variante daquele vírus.

Três classes de variantes do SARS-CoV-2 tem sido classificadas por um grupo de interagências formados pelos (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health (NIH), US Food and Drug Administration (FDA), Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), and Department of Defense (DoD), as quais são definidas pelos seus atributos, o que resultam em ações de saúde pública.

3 - DEFINIÇÕES DAS VARIANTES DE INTERESSE

Variante de Atenção (VOC – do inglês “Variant of Concern”) e Variante de Alta Consequência (CDC, 2021a). Quando as mutações ocasionam alterações relevantes do ponto de vista clínico epidemiológico, tais como, maior potencial de transmissibilidade, maior gravidade das infecções e maior potencial de infectividade, essa variante é classificada como Variante de Atenção/Preocupação - VOC(CDC, 2021a). Outros possíveis atributos relacionados a VOC incluem: (I) Evidência de susceptibilidade substancialmente diminuída a uma ou mais classes de terapias; (II) evidência de redução significativa da neutralização por anticorpos gerados durante prévia infecção ou vacinação; e (III) evidência de redução da proteção induzida por vacina contra doenças graves(CDC, 2021b). Atualmente, algumas VOC tem sido reconhecidas por esse grupo de interações, o qual monitora ativamente o impacto dessas variantes nas contramedidas críticas contra o SARS-CoV-2, incluindo sua influência nas vacinas, terapia e diagnóstico. São elas: B.1.1.7 (20I/501Y.V1), P.1 (20J/501Y.V3), B.1.351 (20H/501.V2), B.1.427(20C/S:452R) e B.1.429 (CDC, 2021a). Outras várias variantes estão em investigação(PHE, 2020).

4 - VIGILÂNCIA LABORATORIAL

O sequenciamento genômico do agente, a despeito de sua importância, não é um método de diagnóstico de infecção, não é realizado rotineiramente para confirmação laboratorial de casos suspeitos da COVID-19, e tampouco é indicado para ser executado em 100% das amostras positivas para SARS-CoV-2(Brasil-MS, 2021b). Contudo, quando realizado, a análise do seu resultado permite quantificar e qualificar a diversidade genética das amostras virais circulante no país. Adicionalmente, o sequenciamento genômico do vírus SARS-CoV-2, aliado a outros estudos, possibilita sugerir se as mutações identificadas podem influenciar potencialmente na patogenicidade, transmissibilidade, além de direcionar medidas terapêuticas, de diagnóstico ou ainda contribuir no entendimento da resposta vacinal. Sendo assim, todas essas informações contribuem para as ações de resposta da pandemia (Brasil-MS, 2021b).

A rede de diagnóstico laboratorial do Brasil, incluindo os Laboratórios Centrais (LACENS), Laboratórios de Referência e laboratórios parceiros, utilizam ensaios de amplificação genômica que permitem o diagnóstico de COVID-19 através da detecção do RNA do SARS-CoV-2 (Brasil-MS, 2021c). Esses ensaios utilizam sondas voltadas para detecção de sequências específicas dos genes S (Glicoproteína de Superfície), E (Envelope viral), RdRp (RNA-polimerase/RNA dependente), N (Nucleocapsídeo viral) e ORF1ab (poliproteínas virais), dependendo do ensaio(Khailany R et al, 2020).De um modo geral, as mutações não interferem nos resultados das amostras de pacientes infectados com a nova variante viral. No entanto, desde que ensaios de amplificação genômica buscam amplificar sequências genômicas conhecidas, é possível que algumas mutações impactem no diagnóstico, causando falhas de detecção de sequências específicas ou provocando a amplificação tardia de determinados alvos, especificamente do gen S, apesar de haver amplificação de outros alvos(PHE, 2020; Borges V et al, 2021).

No intuito de qualificar as ações de resposta a COVID-19 em Goiás, a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, através da Superintendência de Vigilância

em Saúde (CIEVS/GVE), estabeleceu um fluxo de envio de amostras biológicas de pacientes SARS-CoV-2 infectados (SES-GO, 2021), ao Laboratório de Referência Nacional para o Estado (Instituto Adolfo Lutz (IAL/MS) e para a Universidade Federal de Goiás (UFG)/Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), como parte do Projeto de Sequenciamento Genômico desenvolvido com a SES, o qual deve ser intermediado pelo LACEN-GO, para proceder ao sequenciamento genômico do agente. Os resultados demonstraram circulação das Variantes - VOC P.1 - oriunda da linhagem B.1.1.28 (Amazonas/Brasil) e B.1.1.7 (20I/501Y.V1 ou VOC 202012/0) (Reino Unido) do SARS-CoV2 em municípios do Estado de Goiás, em amostras sequenciadas nos meses de Janeiro a Março de 2021. Também foram identificadas variantes de linhagens que já estão em circulação no Brasil e não são consideradas de Atenção/Preocupação-VOC), como P.2, também oriunda da linhagem B.1.1.28, entre outras, conhecidas como Variante de Interesse (CDC, 2021a).

Possíveis atributos das variantes do SARS-CoV-2 identificadas em Goiás¹(CDC, 2021a)

B.1.1.7.

- Transmissão aumentada em ~ 50%
- Gravidade das infecções provavelmente aumentada com base em hospitalizações e taxas de letalidade.
- Impacto mínimo na neutralização por tratamentos com anticorpos monoclonais
- Impacto mínimo na neutralização por soros convalescentes e pós-vacinação
- Pode interferir nos alvos dos testes para diagnóstico (PHE, 2020; Borges V et al, 2021)

P.1

- Transmissibilidade aumentada e perfil antigênico alterado
- Gravidade das infecções provavelmente aumentada com base em hospitalizações e taxas de letalidade (CDC, 2021b)
- Redução na neutralização por alguns anticorpos monoclonais usado na terapia.
- Neutralização reduzida por soros convalescentes e pós-vacinação

P2. Variante de Interesse, também conhecida como 20J.

- Redução potencial na neutralização por tratamentos com anticorpos monoclonais
- Neutralização reduzida pelo soro pós-vacinação

¹ Os atributos listados são baseados em dados disponíveis de pseudovírus ou vírus recombinantes contendo combinações de substituições características de linhagens específicas ou de isolados de vírus de referência.

4.1 - OS CRITÉRIOS DEFINIDOS PARA INVESTIGAR EMERGÊNCIA DE VARIANTES PELO SEQUENCIAMENTO GENÔMICO

- Detecção do genoma do vírus SARS-CoV-2 por ensaio de RT-qPCR, obrigatoriamente realizado pelo rede conveniada (acima discriminada) Ct ≤ 25, nos alvos gênicos pesquisados ;
- Amostras terem sido mantidas em temperatura adequada (-70°C), para preservação da partícula viral, durante seu armazenamento;
- Casos em indivíduos (e em seus contatos) provenientes de locais com circulação de nova variante;

- Casos graves ou óbitos dos Hospitais de Campanha advindos das várias Regiões de Saúde e Regionais em Goiás;
- Pacientes residentes de municípios Turísticos em Goiás;
- Pacientes que residem em área limítrofe e de fronteira de Goiás com outros Estados ou Distrito Federal;
- Casos e óbitos em municípios goianos com incremento por 14 dias consecutivos no aumento do número de casos e óbitos;
- Casos de COVID-19 em pessoas vacinadas, após 14 dias da aplicação da segunda dose, independente da vacina aplicada e demais casos conforme a disponibilidade.

OBSERVAÇÃO: em caso suspeito de reinfecção, se houver disponibilidade das duas amostras com Resultado “positivo” em ensaio de RT-qPCR (valor de CT \leq 25), com intervalo superior a 90 dias entre as infecções contactar com área técnica responsável pela reinfecção (Coordenação de Imunopreviníveis/GVE/SUVISA);

4.2 - FLUXO DE ENVIO DE AMOSTRAS PARA SEQUENCIAMENTO

1. **CIEVS-GO/LACEN:** Identifica casos elegíveis para sequenciamento. Verificar dados epidemiológicos (notificações e-SUS ou SIVEP) e resultados de RT-qPCR detectáveis, disponibilidade de amostras e condições técnicas (conservação e CT adequados);
2. **CIEVS-GO/NVE:** Encaminhamento de cópia das informações (laudos de RT-qPCR com dados técnicos, notificações, relatórios), quando amostras externas ao LACEN, a Secretaria Municipal de Saúde deverá encaminhar as amostras ao LACEN em condições de preservação do material para pesquisa por Sequenciamento (gelo seco ou botijão de Nitrogênio líquido);
3. **LACEN-GO:** Recebimento de todo o material no LACEN. Avaliação de condições técnica se envio para o Laboratório de Referência Nacional (LRN), registro de dados da solicitação e atualização do status dos resultados junto ao Núcleo de Vigilância Laboratorial - LACEN (NVL)
4. **Laboratório de Referência Nacional (LRN) ou Laboratório parceiro da SES (UFG/PUC):** Realiza sequenciamento Genômico, caracteriza variante de SARS-CoV2 associada ao caso, retorna laudo ou relatório ao LACEN-GO;
5. **LACEN-GO:** Encaminha laudo ou relatório ao CIEVS-GO para ações pertinentes ao caso.

O risco de emergência de novas variantes continua iminente no cenário atual, e provavelmente inevitável, em função de fatores comportamentais da população, mas também em função de fatores biológicos, relacionados exclusivamente ao agente. Enquanto os efeitos das mutações podem ser sombrios com relação ao impacto na transmissibilidade do agente, na gravidade da infecção/doença, na eficácia da vacina e, por fim, no tratamento, a quebra da cadeia de transmissão do agente bem como o seu monitoramento compreende duas importantes e necessárias estratégias para conter a expansão e manter o controle da infecção pelo SARS-CoV-2. Esse fato torna o serviço de vigilância uma ferramenta de importância fundamental no controle da COVID-19.

Apesar da impossibilidade de controle da evolução dos agentes e das dificuldades de controle da infecção em função das limitações já conhecidas, o Estado de Goiás, portanto, reforça a necessidade da vigilância genômica para

identificação e monitoramento constante de variantes emergentes do SARS-CoV-2 em circulação, com intenção de antecipar possíveis riscos de maiores danos a população, bem como almejar o controle da infecção pelo SARS-CoV-2.

Em caso de dúvidas entrar em contato com o Centro de Informações Estratégicas e Resposta em Vigilância em Saúde (CIEVS) cievsgoias@gmail.com ou pelos fones: (62)32014488/32012688.

5- REFERÊNCIAS

1. Brasil/MS, 2021. Nota Técnica nº127/2021 -CGPNI/DEIDT/SVS/MS.
2. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. Bull World Health Organ. 2020 Jul 1;98(7):495-504. doi: 10.2471/BLT.20.253591
3. Srivastava S, Banu S, Singh P, Sowpati DT, Mishra RK. SARS-CoV-2 genomics: An Indian perspective on sequencing viral variants. J Biosci. 2021;46(1):22. doi: 10.1007/s12038-021-00145-7.
4. Brufsky A. Distinct viral clades of SARS-CoV-2: Implications for modeling of viral spread. J Med Virol. 2020 Sep;92(9):1386-1390. doi: 10.1002/jmv.25902
5. Volz E, Hill V, McCrone JT, et al.; COG-UK Consortium. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. Cell 2021;184:64-75.e11. PMID:33275900 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.020>.
6. Conti P, Caraffa A, Gallenga CE, Kritas SK, Frydas I, Younes A, Di Emidio P, Tetè G, Pregliasco F, Ronconi G. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. J Biol Regul Homeost Agents. 2021 Jan-Feb;35(1):1-4. doi: 10.23812/21-3-E.
7. CDC, 2021a. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
8. CDC, 2021b. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>
9. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. Gene Rep. 2020 Jun;19:100682. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100682.
10. Public Health England (PHE). (2020). Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01: Technical briefing document on novel SARS-CoV-2 variant. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
11. Brasil-MS, 2021b. Nota Técnica nº 59 2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS.
12. Brasil-MS, 2021c. Nota Técnica nº. 126/2020-CGLAB/DAEVS/SVS/MS.
13. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. Gene Rep. 2020 Jun;19:100682. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100682
14. Borges V, Sousa C, Menezes, L, Gonçalves AM, Picão M, Almeida JP, Vieita M, Santos R, Silva AR, Costa M, Carneiro L, Isidro J, Duarte S, Vieira L, Guiomar R, Silva S, Nunes B, Gomes JP (2021) Tracking SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (lineage B.1.1.7) dissemination in Portugal: insights from nationwide RT-PCR Spike gene drop out data. Virological. Available: <https://virological.org/t/tracking-sars-cov-2-voc-202012-01-lineage-b-1-1-7-dissemination-in-portugal-insights-from-nationwide-rt-pcr-spike-gene-drop-out-data/600>.
15. Goiás-SES, 2021. Nota Técnica nº 4/2021 - GVE/SUVISA

GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, em GOIANIA - GO, aos 07 dias do mês de maio de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **ANA CRISTINA GONCALVES DE OLIVEIRA**, Gerente, em 10/05/2021, às 10:38, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **FLUVIA PEREIRA AMORIM DA SILVA, Superintendente**, em 10/05/2021, às 17:10, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1 informando o código verificador **000020406623** e o código CRC **43552766**.

GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
Edifício César Sebba Avenida 136, S/N - St. Sul, Goiânia - GO, 74093-250



Referência: Processo nº 202100010019758



SEI 000020406623