

Recomendações para informar e notificar Variantes de preocupação e Variantes de interesse de SARS-CoV-2

27 de julho de 2021

Desde a caracterização genômica inicial do SARS-CoV-2, o vírus foi dividido em diferentes grupos genéticos. O aparecimento de mutações é um evento natural e esperado dentro do processo de evolução viral.^[1]

Algumas mutações específicas definem os grupos genéticos virais ou linhagens que estão circulando globalmente. Devido a vários processos de microevolução e pressões de seleção, algumas mutações adicionais podem aparecer, gerando diferenças dentro de cada grupo genético (chamadas variantes).^[2,3]

Contudo, algumas mutações podem favorecer a capacidade viral de se espalhar, alterar manifestações clínicas ou até mesmo afetar a efetividade das vacinas, antivirais ou ferramentas de diagnóstico. Desde o final de 2020, algumas variantes que poderiam representar um risco aumentado para a saúde pública global têm emergido.^[4] Em 25 de fevereiro de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) proporcionou definições operacionais para variantes de interesse (VOI, do inglês “Variant of Interest”) e variantes de preocupação (VOC, do inglês “Variant of Concern”) de SARS-CoV-2. Essas definições estão disponíveis em <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.

Embora às variantes tenha sido atribuído uma nomenclatura sistemática de acordo com seus padrões genômicos e filogenéticos (por exemplo, aqueles atribuídos por GISAID, Nextstrain e Pango), a fim de facilitar a denominação e simplificar as comunicações públicas, e para evitar nutrir um estigma contra os países ou lugares específicos onde surjam novas variantes, a OMS atribuiu designações simples, fáceis de mencionar e lembrar para referenciar as VOCs e VOI de SARS-CoV-2, usando letras do alfabeto grego.^[4]

Atualmente, 4 VOCs são reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde: Alpha (linhagem B.1.1.7); Beta (linhagem B.1.351); Gamma (linhagem B.1.1.28/P.1) e Delta (linhagem B.1.617-2). A lista completa de variantes de SARS-CoV-2, segundo a OMS, está disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>, sendo revisada e atualizada periodicamente.

Devido ao potencial impacto na vigilância em saúde pública, é necessária a notificação à OPAS/OMS nos termos do Regulamento Sanitário Internacional quando uma VOC ou VOI é detectada pela primeira vez em um país ou território.

Entretanto, a detecção inicial de uma VOC ou uma VOI pode ser por sequenciamento ou RT-PCR para triagem, e se baseia em análises laboratoriais relativamente complexas. Nesse sentido, esta orientação provisória fornece recomendações operacionais para informar e notificar VOC e VOI através dos canais oficiais do RSI.

Triagem e identificação de VOC ou VOI

Existem diferentes abordagens disponíveis para detectar VOC ou VOI de SARS-CoV-2 com base no sequenciamento genômico ou RT-PCR em tempo real.

Estratégia de RT-PCR em tempo real para detecção e identificação de VOC.

Por meio da Rede de Vigilância Genômica COVID-19 (COVIGEN), a OPAS vem apoiando os países fornecendo reagentes e apoiando a implementação de diferentes protocolos de RT-PCR em tempo real para detecção rápida e identificação preliminar de VOC.

Estes ensaios de triagem molecular têm como alvo uma mutação específica compartilhada pelas VOCs Alpha, Beta e Gamma. No entanto, essa mutação não está presente no VOC Delta, portanto não pode ser detectada através deste ensaio.

A PCR para identificação molecular para VOCs Alfa, Beta e Gamma tem como alvo uma posição específica na sequência onde as VOCs Alfa, Beta e Gamma têm uma única mutação específica.

Uma vez que a triagem e identificação das **VOCs Alpha, Beta e Gama são baseadas em uma mutação pontual, o resultado é presuntivo, pois mutações adicionais em diferentes posições do genoma são necessárias para classificar a linhagem viral.** Da mesma forma, a circulação do vírus Delta não pode ser descartada, uma vez que não é detectada através dessa metodologia. Até agora, não há PCR validada para discriminação de Delta.

Sequenciamento genômico para detecção de VOC ou VOI

A determinação da linhagem de uma variante circulante de SARS-CoV-2 só é possível por meio de análise filogenética dos dados de sequenciamento genômico completo do vírus. Vários protocolos estão disponibilizados para o sequenciamento completo do genoma de SARS-CoV-2, especialmente os protocolos de sequenciamento de próxima geração.^[1]

Embora alguns SARS-CoV-2 circulantes possam ter mutações específicas associadas a VOC ou VOI, uma mutação pontual por si só não é suficiente para classificar o vírus como uma das VOCs ou VOI reconhecidas. Nesse sentido, assim como as estratégias de RT-PCR para detecção de VOC, **se o sequenciamento Sanger for usado e apenas a sequência de um fragmento específico estiver disponível ao invés de todo o genoma, o resultado também deve ser considerado preliminar.**

Portanto, o sequenciamento do genoma completo é a metodologia padrão-ouro para identificar e classificar uma VOC ou VOI. Isso também se aplica à detecção da **VOC Delta que neste momento só pode ser confirmada através de sequenciamento genômico completo.**

Portanto, **mesmo que previamente detectado e identificado por RT-PCR em tempo real ou sequenciamento de um fragmento/região do genoma, sequenciamento genômico completa adicional da variante SARS-CoV-2 é necessário para confirmar a VOC.**

Validação dos resultados de VOC e VOI

Como a metodologia utilizada e o desempenho entre os laboratórios podem variar em todo um país, OPAS recomenda que **a primeira detecção de VOC ou VOI seja validada pelo Laboratório Nacional de Saúde Pública (LNSP) ou pelo Centro Nacional de Influenza (NIC) antes de ser notificada oficialmente, já que esses laboratórios constituem a referência para o diagnóstico e vigilância laboratorial de COVID-19 dentro do país.**

Esses laboratórios são os laboratórios de referência oficiais para a rede de vigilância do Ministério da Saúde, geralmente sendo o Centro Nacional de Influenza ou o Laboratório Nacional de Saúde Pública. Esses laboratórios são constantemente avaliados para controle de qualidade, passam por testes de proficiência e seguem diretrizes estritas e sistemáticas que garantem resultados confiáveis.

Portanto, a **validação dos resultados obtidos em laboratórios fora da rede oficial de saúde pública por parte do LNSP garante a qualidade dos resultados** e fortalece o sistema nacional de saúde pública evitando notificações de resultados errôneos durante a resposta contínua à pandemia de COVID-19.

A validação dos resultados de VOC e VOI pelo LNSP responsável/referência do Ministério da Saúde para vigilância de COVID-19 deve ser considerada antes da notificação por meio dos canais oficiais do IHR.

Principais ações de um Estado-Membro, quando uma VOC ou VOI é identificado pela primeira vez:

- Informar imediatamente a OPAS/OMS os casos/clusters iniciais associados à infecção por VOC ou VOI através do mecanismo do RSI.
- Enviar as sequências completas dos genomas e metadados associados a um banco de dados disponível publicamente, como o GISAID.
- Onde existe capacidade e em coordenação com a comunidade internacional, realizar pesquisas de campo para melhorar a compreensão dos potenciais impactos da VOC ou VOI na epidemiologia do COVID-19, gravidade, eficácia das medidas sociais e de saúde pública ou outras características relevantes.
- Realizar avaliações laboratoriais ou entrar em contato com a OMS para obter suporte para realizar avaliações laboratoriais sobre o possível impacto da VOC ou VOI em métodos de diagnósticos, respostas imunes, neutralização de anticorpos ou outras características relevantes.

Vigilância Genômica do SARS-CoV-2

A OPAS incentiva os laboratórios a sequenciar oportunamente amostras positivas do COVID-19 e compartilhar informações genéticas através da plataforma global GISAID.

Além disso, a OPAS está trabalhando para fortalecer o sequenciamento genômico de SARS-CoV-2 na região das Américas, de forma que os dados genômicos estejam disponíveis de forma oportuna através do GISAID. A **Rede Regional de Vigilância Genômica de COVID-19** está aberta a todos os países das Américas através dos Laboratórios Nacionais de Saúde Pública. Esta rede também inclui 6 Laboratórios Regionais de Sequenciamento (CDC-EUA; Fiocruz-Brasil; GORGAS-Panamá; InDRE-México; ISP-Chile; UWI-Trinidad e Tobago), que fornecem sequenciamento externo para laboratórios participantes sem essa capacidade.^[5] Para mais informações, o Escritório Regional da OPAS pode ser contatado nos endereços de e-mail leitejul@paho.org, ricoj@paho.org.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. 8 de janeiro de 2021. Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338480>
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Nota Técnica: Caracterização genômica de SARS-CoV-2 e variantes circulantes na Região das Américas. 8 de outubro de 2020. Disponível em <https://www.paho.org/pt/documentos/nota-tecnica-caracterizacao-genomica-sars-cov-2-e-variantes-circulantes-na-regiao-das>
3. Organização Pan-Americana da Saúde. Orientação para a seleção de amostras de SARS-CoV-2 para caracterização e vigilância genômica. 9 de fevereiro de 2021. Disponível em <https://www.paho.org/pt/documentos/orientacao-para-selecao-amostras-sars-cov-2-para-caracterizacao-e-vigilancia-genomica>
4. Konings F., Perkins MD, Kuhn JH., et al. SARS-COV-2 VARIANTS OF INTEREST AND CONCERN NAMING SCHEME CONDUCIVE FOR GLOBAL DISCOURSE. Nat Microbiol. 2021. 6(7):821-823.
5. Organização Pan-Americana da Saúde. Rede Regional de Vigilância Genômica Covid-19. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/node/4951/rede-regional-vigilancia-genomica-covid-19>