

SARS-COV-2

Guia de Vigilância Genômica do SARS-CoV-2

Uma abordagem epidemiológica e laboratorial

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

Guia de Vigilância Genômica do SARS-CoV-2

Uma abordagem epidemiológica e laboratorial



2023 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2023 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente

Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis

SRTV, quadra 701, via W5 Norte, lote D,

Edifício PO 700, 7º andar

CEP: 70719-040 – Brasília/DF

Site: www.saude.gov.br

E-mail: gripe@saude.gov.br

Organização:

Ana Pérola Drulla Brandão – CGVDI/DPNI/SVSA

Miriam Teresinha Furlam Prando Livorati – CGLAB/Daevs/SVSA

Ronaldo de Jesus – CGLAB/Daevs/SVSA

Walquiria Aparecida Ferreira de Almeida – CGVDI/DPNI/SVSA

Mariana Parise – CGLAB/Daevs/SVSA

Colaboração:

Ana Pérola Drulla Brandão – CGVDI/DPNI/SVSA

Bruno Silva Milagres – CGLAB/Daevs/SVSA

Daiana Araújo da Silva – CGVDI/DPNI/SVSA

Douglas Parise – CGLAB/Daevs/SVSA

Felipe Cotrim de Carvalho – CGVDI/DPNI/SVSA

Fernando do Couto Motta – Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

Gabriela Andrade Pereira – CGLAB/Daevs/SVSA

Greice Madeleine Ikeda do Carmo – CGVDI/DPNI/SVSA

Thiago Guedes – CGLAB/Daevs/SVSA

Layssa Portela – CGLAB/Daevs/SVSA

Ludmila Macedo Naud – CGVDI/DPNI/SVSA

Mariana Parise – CGLAB/Daevs/SVSA

Marilda Mendonça Siqueira – Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

Matheus Almeida Maroneze – CGVDI/DPNI/SVSA

Miriam Teresinha Furlam Prando Livorati – CGLAB/Daevs/SVSA

Paola Cristina Resende – Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

Rodrigo Kato – CGLAB/Daevs/SVSA

Ronaldo de Jesus – CGLAB/Daevs/SVSA

Walquiria Aparecida Ferreira de Almeida – CGVDI/DPNI/SVSA

Profissionais que contribuíram com as versões anteriores deste guia:

Aline Kelen Vesely Reis

Ariadine Kelly Pereira Rodrigues Francisco

Bárbara de Paula Oliveira

Daniela Buosi Rohlfs

Giovana Ferreira Costacurta

Guilherme de Almeida Elídio

Janaína Sallas

Julio Cesar Verneque Lacerda

Marcela Santos Corrêa da Costa

Diagramação:

Sabrina Lopes – Editorial Nucom/SVSA

Normalização:

Valéria Gameleira da Mota – Editora MS/CGDI

Revisão:

Tamires Felipe Alcântara – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis.

Guia de vigilância genômica do SARS-CoV-2: uma abordagem epidemiológica e laboratorial [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023.

47 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_genomica_sarscov2.pdf
ISBN 978-65-5993-433-1

1. SARS-CoV-2. 2. Covid-19. 3. Vigilância genômica. 4. Saúde pública. I. Título.

CDU 616-002.5

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2022/0571

Título para indexação:

SARS-CoV-2 genômico surveillance guideline in Brazil: an epidemiological and laboratory approach

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	5
1 OBJETIVOS	6
1.1 Geral	6
1.2 Específicos	6
2 CONCEITOS-CHAVE	7
2.1 Mutação	7
2.2 Linhagem	7
2.3 Recombinante	7
2.4 Variante	7
3 CONTEXTUALIZAÇÃO	9
3.1 Vigilância dos Vírus Respiratórios de importância em saúde pública no Brasil	9
3.2 Rede Laboratorial de Vírus Respiratórios	11
3.3 Rede de Vigilância Alerta e Resposta do Sistema Único de Saúde – VigiAR-SUS	13
3.4 Plataforma GISAIID	13
4 VIGILÂNCIA GENÔMICA DO SARS-COV-2 NO BRASIL: DESENVOLVIMENTO E CENÁRIO ATUAL	15
4.1 Desenvolvimento da vigilância genômica do SARS-CoV-2 no âmbito da SVSA/MS	15
4.1.1 REDE NACIONAL DE SEQUENCIAMENTO GENÉTICO PARA VIGILÂNCIA EM SAÚDE (RNSG)	15
4.1.2 MONITORAMENTO EPIDEMIOLÓGICO	16
4.1.3 PUBLICAÇÕES TÉCNICAS	16
4.1.4 PROJETO SVSA-SCTIE	18
4.2 Outras iniciativas nacionais	19
4.2.1 NO ÂMBITO DA FIOCRUZ	19
4.2.2 NO ÂMBITO DO MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES: REDE VÍRUS – MCTI	21
4.3 Cenário das variantes do SARS-CoV-2 no Brasil	22

5	VIGILÂNCIA GENÔMICA DO SARS-COV-2 NO BRASIL: ORGANIZAÇÃO	25
5.1	Gestão da vigilância genômica do SARS-CoV-2 na SVSA/MS	25
5.2	Métodos laboratoriais utilizados na vigilância genômica	27
5.2.1	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO	27
5.2.2	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO PARCIAL	27
5.2.3	RT-PCR EM TEMPO REAL DE INFERÊNCIA	28
5.3	Orientações quanto ao sequenciamento genômico completo	28
5.3.1	DEFINIÇÃO DA AMOSTRAGEM	28
5.3.3	PADRÃO MÍNIMO	29
5.3.4	TEMPO MÍNIMO	29
5.3.5	REGISTRO DOS RESULTADOS NO GAL	30
5.4	Orientações quanto à investigação epidemiológica de casos de covid-19 por VOC, VOI ou VUM	31
5.4.1	DEFINIÇÕES DE CASO	31
5.4.2	QUANDO ASSUMIR UM CASO DE COVID-19 POR VOC, VOI OU VUM	33
5.4.3	NOTIFICAÇÃO E ENCERRAMENTO	34
5.4.4	MEDIDAS QUE PODEM ADIAR A INTRODUÇÃO E A PROPAGAÇÃO DE UMA NOVA VOC, VOI OU VUM	36
5.4.5	MONITORAMENTO DE PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS	36
5.5	Orientações para as ações das equipes de vigilância e laboratório a partir dos resultados laboratoriais	37
5.5.1	AÇÕES A PARTIR DO RESULTADO DO SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO, IDENTIFICANDO VOC, VOI OU VUM OU NOVA LINHAGEM COM POTENCIAL DE RISCO	37
5.5.2	AÇÕES A PARTIR DO RESULTADO DO SEQUENCIAMENTO GENÔMICO PARCIAL INDICANDO VOC, VOI OU VUM OU RT-PCR DE INFERÊNCIA SUGESTIVO DE VOC, VOI OU VUM OU NOVA LINHAGEM COM POTENCIAL DE RISCO	38
5.5.3	AÇÕES A PARTIR DE RESULTADO LABORATORIAL QUE NÃO IDENTIFIQUE OU NÃO SEJA SUGESTIVO DE VOC, VOI OU VUM	39
6	VIGILÂNCIA DOS CASOS DE REINFECÇÃO PELO SARS-COV-2	40
6.1	Definições para fins de investigação	40
6.2	Definições para fins de encerramento	41
6.2.1	ORIENTAÇÕES QUANTO À ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS LINHAGENS CIRCULANTES	42
6.3	Orientações quanto à investigação epidemiológica dos casos de reinfecção pelo SARS-CoV-2	44
	REFERÊNCIAS	45

APRESENTAÇÃO

A vigilância genômica dos vírus respiratórios no Brasil vem sendo realizada desde a criação do Sistema de Vigilância de Síndromes Respiratórias no ano 2000, com a realização de sequenciamentos genéticos do vírus influenza pelos laboratórios de referência, como parte da estratégia da vigilância sentinela de síndrome gripal (SG) e de síndrome respiratória aguda grave (Srag).

Em março de 2020, com a chegada da pandemia de covid-19 no País, o SARS-CoV-2 foi incorporado à rotina da vigilância epidemiológica e laboratorial dos vírus respiratórios. Com o processo evolutivo do vírus, novas linhagens e variantes surgiram ao longo do tempo, demandando constante monitoramento global.

Esse monitoramento se justifica e é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), já que algumas linhagens do SARS-CoV-2 podem alterar as características da doença, da transmissão do vírus, do impacto da vacina, do protocolo terapêutico, dos testes diagnósticos ou da eficácia das medidas de saúde pública aplicadas para controlar a propagação da covid-19.

O Brasil experienciou esse fenômeno em seu próprio território com o surgimento da variante Gama no estado do Amazonas, em novembro de 2020, que se tornou a principal variante circulante no País em um curto período.

Nesse contexto, elaborou-se a estratégia de atuação da Secretaria de Vigilância em Saúde (atual Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA) do Ministério da Saúde (MS) para fortalecer a vigilância genômica no Brasil, publicada em fevereiro de 2021, no documento *Vigilância Genômica do Vírus SARS-CoV-2 no Âmbito da SVS/MS*. Desde então, com a introdução da variante Delta e, posteriormente, da variante Ômicron, essa estratégia tem sido constantemente revisada e aperfeiçoada, culminando na necessidade de atualização desse documento, incorporando os avanços da vigilância genômica do SARS-CoV-2.

Assim, este Guia foi produzido com o intuito de documentar os processos e a estruturação da vigilância genômica dos vírus respiratórios no Brasil, bem como reunir e padronizar as orientações para as equipes de vigilância epidemiológica e laboratorial quanto à vigilância genômica do SARS-CoV-2.

1 OBJETIVOS

1.1 Geral

- ▶ Documentar e orientar os processos da vigilância genômica do SARS-CoV-2 no Brasil.

1.2 Específicos

- ▶ Contextualizar a vigilância dos vírus respiratórios de importância em saúde pública no Brasil.
- ▶ Descrever o desenvolvimento e a organização da vigilância genômica do SARS-CoV-2 no Brasil.
- ▶ Orientar a rede de vigilância epidemiológica e laboratorial quanto aos fluxos e critérios para sequenciamento de amostras de SARS-CoV-2; padronização do envio dos resultados e de notificação.
- ▶ Orientar a rede de vigilância epidemiológica e laboratorial em relação aos critérios de priorização e à investigação dos casos de reinfeção pelo SARS-CoV-2.

2 CONCEITOS-CHAVE

Conhecer alguns conceitos-chave é importante para uma comunicação eficiente na rotina de vigilância genômica.

A seguir, são definidos os conceitos de mutação, linhagem, recombinante e variante (LI, 2020; VALVERDE, 2021; INSTITUTO BUTANTAN, 2022; REDE GENÔMICA FIOCRUZ, 2022a):

2.1 Mutação

Implica mudanças na sequência do código genético de um organismo. Quanto maior a circulação de um vírus, mais mutações podem ser esperadas, dado que, quanto mais um vírus é replicado, maiores são as possibilidades de ocorrerem mudanças no seu genoma.

2.2 Linhagem

Grupo genético viral que compartilha um ancestral comum e mutações características. As linhagens podem estar circulando localmente ou amplamente na população; e podem ou não estar associadas a novas características virais com impacto epidemiológico.

2.3 Recombinante

É o resultado da mistura ou recombinação do material genético de diferentes linhagens, gerando uma nova variante diferente das que lhe deram origem. São identificadas pela presença de mutações características de diferentes grupos genéticos virais em uma única sequência genômica.

2.4 Variante

As linhagens de SARS-CoV-2 são agrupadas em variantes, de maneira a compreender o impacto desses grupos genéticos virais na transmissibilidade e patogenicidade do vírus. Esses fatores podem impactar os sistemas de saúde pública por meio da variação das taxas de hospitalização e severidade da doença.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica as variantes do SARS-CoV-2 como variantes de preocupação (VOC – do inglês, *variant of concern*), variantes de interesse (VOI – do inglês, *variant of interest*) e variantes sob monitoramento (VUM – do inglês, *variant under*

monitoring). Ressalta-se que essa classificação é dinâmica, dependendo das características genômicas e do impacto epidemiológico regional ou global (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023). Mais informações acerca dessa classificação encontram-se no Quadro 1.

QUADRO 1 Definições das variantes do SARS-CoV-2 pela OMS, até 15 de março de 2023

- ▶ **VOC – VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO:** uma variante do vírus SARS-CoV-2 que atende à definição de VOI (ver abaixo) e, por meio de uma avaliação de risco conduzida pela OMS, demonstra estar associada a um ou mais dos seguintes critérios quando comparada com outras variantes: I) alteração prejudicial na gravidade clínica da covid-19; OU II) alteração na epidemiologia da covid-19 causando impacto substancial na capacidade dos sistemas de saúde de fornecer atendimento a pacientes com covid-19 ou outras doenças e, portanto, exigindo grandes intervenções de saúde pública; OU III) diminuição significativa na eficácia das vacinas disponíveis em proteger contra doença grave.
- ▶ **VOI – VARIANTES DE INTERESSE:** uma variante do vírus SARS-CoV-2 que possui alterações genéticas que são previstas ou conhecidas por alterar características do vírus como transmissibilidade, gravidade da doença, escape imunológico, escape diagnóstico ou terapêutico; e que possui vantagem de crescimento sobre outras variantes circulantes, em vários países, com aumento da prevalência relativa juntamente ao aumento do número de casos ao longo do tempo, ou outros impactos epidemiológicos aparentes que sugerem um risco emergente para a saúde pública global.
- ▶ **VUM – VARIANTES SOB MONITORAMENTO:** uma variante do vírus SARS-CoV-2 que possui alterações genéticas suspeitas de afetar as características do vírus e sinais precoces de vantagem de crescimento em relação a outras variantes circulantes, no entanto, sem evidência clara de impacto fenotípico ou epidemiológico no momento, exigindo monitoramento aprimorado e reavaliação, enquanto se aguarda novas evidências.
- ▶ **VOC/VOI PREVIAMENTE CIRCULANTES:** uma VOC ou VOI que demonstrou não representar mais um grande risco adicional para a saúde pública global em comparação com outras variantes circulantes do SARS-CoV-2. Esta designação leva em consideração diversos critérios epidemiológicos; no entanto, não exclui possível aumento futuro dessas variantes. Portanto, estas devem continuar a ser monitoradas.

Fonte: Organização Mundial da Saúde. Tracking SARS-CoV-2 variants (OMS, 2023).

3 CONTEXTUALIZAÇÃO

3.1 Vigilância dos Vírus Respiratórios de importância em saúde pública no Brasil

Estabelecida desde 2000, a Rede de Vigilância de Vírus Respiratórios tem como foco a identificação e o monitoramento da circulação dos diversos vírus respiratórios, com a finalidade de embasar as ações de prevenção e de controle das doenças respiratórias.

No Brasil, a vigilância dos vírus respiratórios de importância em saúde pública é desenvolvida por meio de uma rede de vigilância sentinela de síndrome gripal (SG) e de síndrome respiratória aguda grave (Srag), conjuntamente articulada com a Rede Laboratorial dos Vírus Respiratórios (seção 3.2). Os objetivos da vigilância estão descritos no Quadro 2.

Os serviços de saúde que compõem a rede de vigilância sentinela são denominados unidades sentinelas e têm como finalidade a captação de casos de SG, de Srag hospitalizados e/ou óbitos por Srag, para, mediante o estudo do perfil epidemiológico dos casos e o conhecimento dos vírus circulantes, serem traçadas as medidas de prevenção e de controle.

O monitoramento (perfil epidemiológico e laboratorial) dos casos de SG das unidades sentinelas e dos casos de Srag hospitalizados e/ou óbitos por Srag são feitos por meio de coleta de amostras clínicas (nasofaringe) e encaminhamento aos laboratórios de referência para pesquisa de vírus respiratórios e da notificação/registro desses casos no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (Sivep-Gripe).

Em 2020, com a pandemia da covid-19 no País, o SARS-CoV-2 foi incorporado às vigilâncias de SG e de Srag (BRASIL, 2022a), sendo de notificação imediata, ou seja, em até 24 horas a partir do seu conhecimento. Assim, todos os casos de SG suspeitos de covid-19 passaram a ser notificados no sistema e-SUS Notifica, lançado em 27 de março de 2020, e os casos de Srag associada ao coronavírus são notificados no Sivep-Gripe (BRASIL, 2020a). Ressalta-se que essa incorporação não alterou a rotina da vigilância nas unidades sentinelas, que, sistematicamente, devem realizar coleta de amostras e registro no Sivep-Gripe, com o objetivo de monitorar além do SARS-CoV-2, o vírus influenza e outros vírus respiratórios circulantes no País.

A notificação e a inclusão oportunas dos dados epidemiológicos nos sistemas de informação são a melhor maneira de subsidiar os gestores para os planejamentos das ações de prevenção e de controle, ou seja, a tomada de decisão. Quanto mais descentralizadas as notificações e inclusões, mais oportuna a resposta.

QUADRO 2 Objetivos da Rede de Vigilância dos Vírus Respiratórios de Importância em Saúde Pública

- ▶ **Identificar e monitorar** a circulação e os padrões de ocorrência dos vírus respiratórios.
- ▶ **Estudar e monitorar** o perfil epidemiológico e de gravidade dos vírus respiratórios.
- ▶ **Identificar** grupos e fatores de risco para doenças causadas pelos vírus respiratórios.
- ▶ **Conhecer** a patogenicidade e a virulência dos vírus respiratórios para adequação de protocolos de tratamento e manejo clínico.
- ▶ **Estabelecer** critérios para a notificação e o registro de casos suspeitos em serviços de saúde, públicos e privados.
- ▶ **Estabelecer** os procedimentos para investigação laboratorial dos vírus respiratórios.
- ▶ **Estabelecer** as medidas de prevenção e controle para as síndromes gripais por vírus respiratórios.
- ▶ **Identificar e responder** a situações inusitadas (surtos, epidemias e pandemias) relacionadas aos vírus respiratórios.
- ▶ **Estudar** a resistência dos vírus influenza aos antivirais para adequação do tratamento.
- ▶ **Contribuir** com a composição da vacina contra influenza.
- ▶ **Avaliar** o impacto da vacinação contra a influenza.
- ▶ **Isolar** espécimes virais para o envio ao Centro Colaborador de Influenza de referência nas Américas e para a Organização Mundial da Saúde (OMS).
- ▶ **Detectar e oferecer** resposta rápida à circulação de novos subtipos virais que podem estar relacionados à pandemia de influenza.
- ▶ **Identificar** precocemente a ocorrência de casos de covid-19.
- ▶ **Realizar** rastreamento, monitoramento e quarentena de contatos de casos de covid-19.
- ▶ **Disponibilizar**, de maneira oportuna, as informações laboratoriais e epidemiológicas dos vírus respiratórios, para subsidiar a tomada de decisão dos gestores e as ações de preparo e de resposta.
- ▶ **Realizar** a comunicação oportuna e transparente da situação epidemiológica dos vírus respiratórios no Brasil.

Fonte: SVSA/MS.

3.2 Rede Laboratorial de Vírus Respiratórios

A rede nacional de laboratórios para vírus respiratórios faz parte do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (Sislab) (Portaria SVS/MS n.º 2.031, de 23 de setembro de 2004), e é constituída por 27 Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen), 2 Laboratórios de Referência Regional (LRRs) e 1 Laboratório de Referência Nacional (LRN).

O LRN está localizado na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro/RJ; e os LRRs estão localizados no Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo/SP, e no Instituto Evandro Chagas (IEC), em Ananindeua/PA. Os três são credenciados na OMS como Centros de Referência para Influenza (NICs – do inglês, National Influenza Center), os quais fazem parte da rede global de vigilância da influenza.

Fazendo parte do Programa Nacional de Vigilância de Síndromes Respiratórias, o LRN e os LRRs são responsáveis pelas análises complementares às realizadas pelos Lacen, de acordo com sua rede de abrangência (Figura 1). No primeiro momento, a resposta laboratorial à pandemia de covid-19 foi realizada por esses três laboratórios, que foram responsáveis pela implantação do diagnóstico por RT-PCR em tempo real (reação em cadeia da polimerase em tempo real precedida de transcrição reversa – RT-PCR) para SARS-CoV-2 no País.

Posteriormente, os profissionais dos Lacen foram capacitados pelos laboratórios de referência com o objetivo de descentralizar o diagnóstico laboratorial, ação essencial e estratégica na resposta do Ministério da Saúde à pandemia, e peça fundamental para a Vigilância Epidemiológica e Atenção à Saúde. Dessa maneira, todos os Lacen passaram a realizar o processamento inicial das amostras coletadas, incluindo aliquotagem, estocagem e o diagnóstico laboratorial por RT-PCR em tempo real para identificação do SARS-CoV-2.

Desde o início da pandemia de covid-19, a OMS recomenda que o diagnóstico laboratorial seja realizado utilizando testes moleculares, que visam à detecção do RNA do SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório por RT-PCR em tempo real. O diagnóstico laboratorial e o conhecimento da circulação dos vírus respiratórios são fundamentais para o desenvolvimento das atividades da Vigilância de Síndromes Respiratórias.

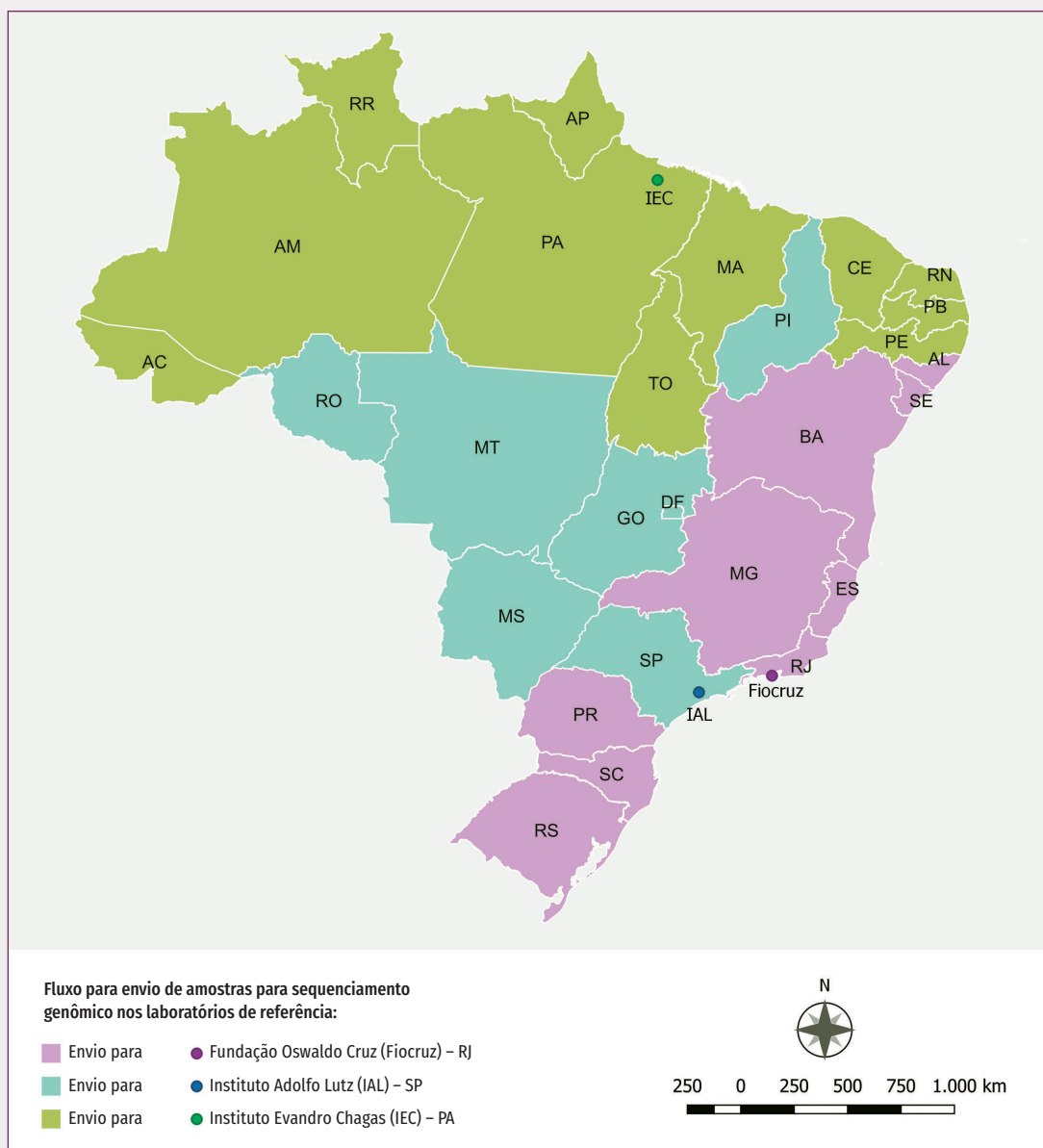
A rede de laboratórios é articulada com o intuito de produzir dados oportunos acerca do diagnóstico laboratorial para identificação dos agentes etiológicos, além de cumprir todas as etapas necessárias para o desenvolvimento das atividades da Vigilância Viroológica, como identificação do agente etiológico, análise antigênica e genética, além de teste de resistência aos antivirais.

Com a pandemia causada pela covid-19, a rede laboratorial de vírus respiratórios do Ministério da Saúde (MS) organizou fluxos, capacitações e tecnologias para o enfrentamento da pandemia pelo vírus SARS-CoV-2, incluindo esse vírus na rotina de vigilância laboratorial

dos vírus respiratórios. A padronização de competências, fluxos e prazos permite a comparação de resultados e a operacionalização de um monitoramento sistemático dos dados gerados pela rede de laboratórios, com o objetivo de subsidiar a tomada de decisão e de resposta em saúde pública referentes às ações de vigilância de síndromes respiratórias.

Quanto à vigilância genômica do SARS-CoV-2, foi estabelecido como fluxo de rotina que os Lacen enviem no mínimo dez amostras positivas mensais (quando houver) por estado, para realização do sequenciamento genômico pelos NICs. Esse fluxo foi estabelecido pelo Ofício CGLAB/DaeVS/SVS/MS n.º 119, de 18 de junho de 2020, e está demonstrado na Figura 1.

FIGURA 1 Localização dos laboratórios de referência e fluxo para envio de amostras para sequenciamento genômico



Fonte: SVSA/MS.

3.3 Rede de Vigilância Alerta e Resposta do Sistema Único de Saúde – VigiAR-SUS

O projeto VigiAR-SUS, instituído pela Portaria GM/MS n.º 1.802, de 3 de agosto de 2021 (BRASIL, 2021a), é uma estratégia de fortalecimento, de ampliação e de modernização da Rede de Vigilância, Alerta e Resposta às Emergências em Saúde Pública do SUS, sendo composto por oito eixos estratégicos: fortalecimento da rede de laboratórios centrais, estudo de prevalência de covid-19 no Brasil, imunização para covid-19, equipes de pronta-resposta, rede de Centros de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (Cievs), Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica Hospitalar (Renaveh), Vigilância Sentinela das Síndromes Respiratórias e Serviço de Verificação de Óbito (SVO).

Uma das ações do eixo laboratorial neste programa é a vigilância genômica de doenças de interesse em saúde pública, como vírus respiratórios, tuberculose, arboviroses e resistência aos antimicrobianos, abrangendo inclusive a covid-19. Tem como finalidade apoiar a detecção e a investigação de surtos, o monitoramento da resistência antimicrobiana e a detecção de novos agentes patogênicos, por meio da modernização e da inovação dos 27 Lacen e da estruturação de central analítica e de biobanco/biorrepositório.

Outro eixo muito importante da Rede é o fortalecimento da Vigilância Sentinela de Síndromes Gripais, ampliando de 114 unidades sentinelas de vigilância para 239 unidades, com o propósito de aumentar a detecção dos vírus circulantes no território brasileiro, a detecção imediata dos principais vírus/genótipos com potencial de causar Emergências em Saúde Pública (ESPs), e o investimento na melhoria e na ampliação da capacidade de preparação e resposta às potenciais ESPs.

3.4 Plataforma GISAID

A plataforma GISAID (do inglês, Global Initiative on Sharing All Influenza Data), lançada em 2008, é uma iniciativa que promove o compartilhamento rápido de dados globais dos vírus influenza (EpiFlu), SARS-CoV-2 (EpiCoV), vírus sincicial respiratório (EpiRSV) e Poxvirus (EpiPox). Esses dados compreendem a sequência genética, dados clínico-epidemiológicos e dados geográficos, auxiliando no entendimento de como os vírus evoluem e se espalham, principalmente durante ESPs, epidemias e pandemias.

A plataforma possui acesso aberto e gratuito e incentiva a implementação de projetos colaborativos entre grupos de todas as partes do mundo. Desempenha, ainda, um papel essencial no compartilhamento de dados entre os NICs e os centros colaboradores da OMS, principalmente no que se refere às recomendações dos vírus que compõem a vacina contra a gripe pelo Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe da OMS (GISRS – do inglês, Global Influenza Surveillance and Response System) (GLOBAL INITIATIVE ON SHARING ALL INFLUENZA DATA, 2022).

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) é responsável pela curadoria dos dados globais submetidos ao GISAID no fuso horário das Américas (FERREIRA, 2020), tendo formalizado sua parceria em 2020.

A iniciativa ainda possui um programa educacional, para auxiliar na capacitação das redes colaborativas, e promove o desenvolvimento de ferramentas de pesquisa e análise de dados. Mais informações sobre a plataforma GISAID podem ser acessadas no endereço eletrônico www.gisaid.org.



4 VIGILÂNCIA GENÔMICA DO SARS-COV-2 NO BRASIL: DESENVOLVIMENTO E CENÁRIO ATUAL

4.1 Desenvolvimento da vigilância genômica do SARS-CoV-2 no âmbito da SVSA/MS

4.1.1 REDE NACIONAL DE SEQUENCIAMENTO GENÉTICO PARA VIGILÂNCIA EM SAÚDE (RNSG)

O Brasil vem realizando o sequenciamento genético há alguns anos para diversos agentes etiológicos, como vírus e bactérias. No caso dos vírus respiratórios, o monitoramento é realizado desde os anos 2000 pelos LRN e LRRs, responsáveis por realizar os sequenciamentos de todas as unidades federadas (UFs).

Em 2020, o Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), da Secretaria de Vigilância em Saúde (atual Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA), propôs a Rede Nacional de Sequenciamento Genético (RNSG) para Vigilância em Saúde. Essa medida esteve em consonância com a recomendação da OMS sobre investimentos que os países precisavam fazer para implantação de uma rede de sequenciamento global para o SARS-CoV-2.

Para o projeto-piloto, foram sequenciadas 1.200 amostras de SARS-CoV-2 de todas as unidades federativas do território brasileiro, com o objetivo de investigar as mutações/linhagens em circulação no Brasil, por meio de clados monofiléticos, ampliando o sequenciamento para os Lacen de Minas Gerais (Fundação Ezequiel Dias – Funed) e Bahia. Posteriormente, fornecendo insumos e equipamentos, houve a ampliação e a descentralização do sequenciamento genético do SARS-CoV-2 para os demais estados (totalizando 27 Lacen).

A RNSG tem os seguintes objetivos:

- ▶ Reduzir o tempo e o esforço para obtenção e interpretação dos resultados das análises das sequências geradas, por meio da construção de conhecimento de base nos diferentes centros envolvidos, bem como a capacitação dos profissionais.
- ▶ Produzir conhecimento necessário nos campos da biologia e bioinformática, promovendo maior difusão dos dados moleculares entre profissionais da área de saúde e da ciência.
- ▶ Fortalecer a Rede Nacional de Laboratórios em Saúde Pública (RNLSP) com a formação de profissionais em técnicas de sequenciamento e análises de bioinformática.

O projeto de descentralização do sequenciamento genético fez parte do Plano de Ação de Vigilância Genômica da SVS/MS, visando não apenas o SARS-CoV-2, mas também a vigilância genômica de outros agravos de importância em saúde pública e do monitoramento de patógenos emergentes e reemergentes.

O cenário atual conta com 27 Lacs equipados, preparados e executando o sequenciamento genético de SARS-CoV-2.

4.1.2 MONITORAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

Considerando que o sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 é realizado por vários laboratórios do País e que nem todos pertencem à Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, muitos resultados podem ter sido notificados apenas a municípios ou a estados ou, até mesmo, ainda não terem sido notificados a nenhum ente do SUS, tendo sido apenas depositados em sites abertos de sequenciamento genômico, o que tornou necessário o fortalecimento da vigilância genômica na SVSA/MS.

Assim, foi instituído um monitoramento epidemiológico das variantes de preocupação (VOC) do SARS-CoV-2 em âmbito nacional; e, dessa forma, o Grupo Técnico de Vigilância das Síndromes Gripais (CGVDI/DPNI/SVSA/MS) realiza levantamento semanal com as secretarias de saúde das unidades federadas acerca dos resultados liberados dos sequenciamentos genômicos e informados pela rede laboratorial de referência. No caso de novas variantes, esse monitoramento é diário.

Esses dados são publicados no *Boletim Epidemiológico Especial Doença pelo Novo Coronavírus – covid-19*, disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19>.

4.1.3 PUBLICAÇÕES TÉCNICAS

Diferentes tipos de comunicação foram realizados pela SVSA/MS, no sentido de orientar as vigilâncias em saúde, os laboratórios, os gestores e os profissionais de saúde quanto à detecção, ao monitoramento e à resposta às novas variantes do SARS-CoV-2 (Quadro 3).

QUADRO 3 Documentos elaborados e emitidos pela SVSA/MS relacionados à vigilância genômica das variantes de preocupação do SARS-CoV-2

DATA	TIPO DE DOCUMENTO	ASSUNTO
18/6/2020	Ofício n.º 119/2020 CGLAB/Daevs/SVS/MS	Envio aos NICs de amostras positivas e negativas para SARS-CoV-2.
29/10/2020	Nota Técnica n.º 52/2020 CGPNI/Deidt/SVS/MS	Orientações preliminares acerca da conduta frente a um caso suspeito de reinfecção da covid-19 no Brasil.
31/12/2020	Comunicação de Risco Rede Cievs 1	Suspeita de 2 casos da variante B117 de coronavírus em São Paulo.
5/1/2021	Nota Técnica n.º 126/2020 CGLAB/Daevs/SVS/MS	Diagnóstico molecular de variantes de SARS-CoV-2.
10/1/2021	Comunicação de Risco Rede Cievs 2	Nova cepa variante de SARS-CoV-2 identificada pelo Ministério da Saúde do Japão em viajantes provenientes do Brasil.
14/1/2021	Comunicação de Risco Rede Cievs 3	Caso de reinfecção por nova cepa variante do SARS-CoV-2 identificada no Amazonas.
26/1/2021	Nota Técnica n.º 41/2021 CGPNI/Deidt/SVS/MS	Contraindicação de familiares e/ou outras pessoas que não são profissionais de saúde, no acompanhamento dos pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2, transferidos do estado do Amazonas para outras localidades do País.
2/2021	<i>Vigilância genômica do vírus SARS-CoV-2 no âmbito da SVS/MS</i>	Definir a área responsável pela vigilância genômica no âmbito da SVS. Estabelecer o instrumento e o fluxo padronizado de comunicação dos dados do sequenciamento das amostras de SARS-CoV-2.
2/2/2021	Nota Técnica n.º 59/2021 CGPNI/Deidt/SVS/MS	Recomendações quanto à nova variante do SARS-CoV-2 no Brasil.
20/2/2021	Nota Técnica n.º 1/2021 SVS/GAB/SVS/MS	Apresentação de RT-PCR para passageiros de voos comerciais.
23/2/2021	Nota Técnica n.º 127/2021 CGPNI/Deidt/SVS/MS	Atualização dos dados sobre variantes de atenção do SARS-CoV-2 no Brasil até 20 de fevereiro de 2021.
18/5/2021	Nota Técnica n.º 213/2021 CGLAB/Daevs/SVS/MS	Divulgação dos resultados do sequenciamento genético do SARS-CoV-2.
1/6/2021	Nota Técnica n.º 718/2021 CGPNI/Deidt/SVS/MS	Orientações sobre vigilância, medidas de prevenção, controle e de biossegurança para casos e contatos relativos à variante de atenção e/ou preocupação (VOC) indiana B.1.617 e suas respectivas sublinhagens.
22/9/2021	Nota Técnica n.º 1129/2021 CGPNI/Deidt/SVS/MS	Orientações para a Vigilância em Saúde no que se refere aos aspectos epidemiológicos e laboratoriais da vigilância genômica da covid-19.
20/1/2022	<i>Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de saúde pública de Importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19 (4ª versão)</i>	Capítulo: “Vigilância genômica do SARS-CoV-2”.

continua

DATA	TIPO DE DOCUMENTO	ASSUNTO
2/4/2022	Nota Técnica n.º 39/2022 Deidt/SVS/MS	Orientações para a vigilância epidemiológica sobre os casos de covid-19 pela VOC Ômicron, com ênfase na sublinhagem BA.2.
Semanalmente	Boletins epidemiológicos especiais da covid-19	Seções: “Variantes de preocupação (VOC) no mundo”; “Atualização sobre as variantes do vírus SARS-CoV-2”; “Variantes de preocupação (VOC) no Brasil”; “Reinfecção por SARS-CoV-2”; e “Vigilância laboratorial”.
12/11/2022	Nota Técnica n.º 16/2022 CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS	Alerta acerca do aumento do número de casos de covid-19 e circulação de novas linhagens da Variante de Preocupação (VOC) Ômicron, com ênfase nas sublinhagens BQ.1*, BA.5.3.1.
25/11/2022	Nota Técnica n.º 17/2022 CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS	Alerta acerca do aumento do número de casos de covid-19, aumento da positividade dos exames para detecção do SARS-CoV-2 e identificação da nova sublinhagem BA.5.3.1 (BE.9) da Variante de Preocupação (VOC) Ômicron, e atualização da Nota Técnica n.º 16/2022 – CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS.
12/1/2023	Nota Técnica n.º 7/2023 CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS	Informe sobre a identificação no Brasil da variante de preocupação (VOC) Ômicron – linhagem recombinante XBB.1.5; e orientações para a vigilância epidemiológica.
30/1/2023	Nota Técnica n.º 1/2023 CGVDI/Dimu/SVSA/MS	Atualização das fichas de registro individual de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e Síndrome Gripal (SG) no Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe).

Fonte: SVSA/MS.

4.1.4 PROJETO SVSA-SCTIE

Em parceria com a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), o projeto **Monitoramento Genômico do SARS-COV-2 e VOC (Variants of Concern) Face às Condições Epidemiológicas Emergentes no Brasil** investiga a epidemiologia molecular do SARS-CoV-2 com os objetivos de: i) caracterizar as linhagens dos vírus circulantes em diferentes estados brasileiros e sua prevalência ao longo do tempo; ii) relacionar a vigilância genômica ao número de casos notificados de Srag; e iii) descrever as características e os desfechos clínicos associados aos casos.

Além disso, avalia se as novas VOCs detectadas são capazes de escape imunológico e maior potencial de transmissão em ensaios *in silico* e *in vitro*. Por último, o banco genômico gerado pelo projeto é utilizado para avaliar, em tempo real, o impacto das novas variantes nos kits de diagnóstico para o vírus em utilização no País. Como resultado, desde junho de 2021, quando o projeto iniciou, já foram gerados mais de 47 mil genomas de SARS-CoV-2 (dados atualizados até 15 junho de 2022). Contabilizando 31% dos genomas de SARS-CoV-2 gerados no País, esse projeto permitiu informar às autoridades de saúde o panorama das linhagens em circulação.

Para a divulgação dos dados genômicos gerados não só pela Rede Genômica Fiocruz (<http://www.genomahcov.fiocruz.br/a-rede/>), mas também por outras iniciativas do País, a Rede atualiza semanalmente o *dashboard*, apresentando a dinâmica das linhagens e variantes de SARS-CoV-2 (<http://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>).

Esse projeto deixou um legado importante para a Rede Genômica Fiocruz, que atualmente conta com oito unidades capazes de realizar sequenciamento genômico e atuantes para unir forças como parte também da RSGN do Ministério da Saúde, dando suporte às emergências de saúde. Projetos como esse têm um grande impacto para o SUS, uma vez que as medidas de contenção não farmacológicas podem ser rapidamente implementadas, reduzindo assim a sobrecarga nos serviços de saúde, além de informar a atualização de vacinas e kits de diagnóstico.

Relatórios individuais contendo os genomas gerados e as respectivas linhagens são enviados imediatamente após análise dos resultados via e-mail às áreas técnicas nacionais e estaduais. Adicionalmente, um relatório quinzenal contendo um compilado amplo de ações da Rede Genômica Fiocruz e, ainda, a atualização das análises dos dados nacionais disponíveis no GISAID é divulgado quinzenalmente por meio de relatórios oficiais. Esse relatório foi apresentado em reunião nacional, inicialmente a cada 15 dias, e hoje mensalmente, onde estão presentes equipes técnicas da SCTIE/MS, da SVSA/MS e da Rede Genômica Fiocruz.

4.2 Outras iniciativas nacionais

4.2.1 NO ÂMBITO DA FIOCRUZ

PLATAFORMA GENÔMICA

A Fiocruz estruturou, no início da pandemia, a Rede Genômica Fiocruz com foco particular no sequenciamento do SARS-CoV-2, atualmente em ampliação para outros vírus de emergência em saúde pública. A Rede conta com colaboradores de instituições localizadas em vários estados do País, entre eles universidades, Lacen e LRRs (REDE GENÔMICA FIOCRUZ, 2022b).

O site da rede (<http://www.genomahcov.fiocruz.br/>) está sendo atualizado semanalmente com informações críticas sobre as linhagens circulantes nos diferentes estados brasileiros. Além disso, também apresenta uma visualização detalhada dos padrões evolutivos do SARS-CoV-2 no Brasil, contextualizado em toda a diversidade global do vírus conforme genomas disponíveis no GISAID, plataforma global.

PROTOCOLO PARA TRIAGEM DE VARIANTES POR RT-PCR

Desde o início da pandemia, a Fiocruz se mobilizou para a padronização, produção e distribuição de kits para detecção molecular de SARS-CoV-2, tendo disponibilizado milhões de reações de RT-PCR em tempo real ao MS. Esses protocolos foram desenvolvidos mediante parceria do Laboratório de Referência Nacional para Virose Respiratórias (LVRS/IOC/Fiocruz-RJ) e Biomanguinhos/Fiocruz-RJ. Acompanhando a evolução viral e as necessidades surgidas ao longo da pandemia, diferentes versões desses kits foram desenvolvidas desde março de 2020. Nesse ínterim, no primeiro trimestre de 2022, a Fiocruz realizou um estudo multicêntrico que permitiu o registro junto à Anvisa de dois novos kits de multiplex RT-PCR: o Quadriplex para SARS-CoV-2, que permite inferir diferentes linhagens do novo coronavírus por meio da análise de dois alvos genéticos virais; e um segundo protocolo que deve ser usado para diagnóstico diferencial de SARS-CoV-2 e influenza A e B. Os kits estão já em uso pela Rede, possibilitando a triagem em massa das VOCs e o monitoramento de eficiência de iniciadores utilizados no diagnóstico e no sequenciamento.

Já foram computados, no *dashboard* da Rede Genômica Fiocruz, mais de 23 mil testes de inferência de VOC realizados por diferentes instituições (<http://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>).

BIORREPOSITÓRIO SARS-COV-2

Linhagens e variantes do SARS-CoV-2, bem como cepas de influenza A e B relevantes, são submetidas rotineiramente para o isolamento viral em células específicas no LRN, Fiocruz. Esses isolados virais são caracterizados genomicamente com depósito na plataforma GISAID; e, para preservação os vírus isolados, são aliquotados e mantidos a -80°C (isolados e/ou amostras de linhagens/variantes de SARS-CoV-2 e cepas de influenza relevantes).

Diante disso, para manter um isolado viral representativo de linhagens, variantes ou cepas, recomenda-se o envio de uma alíquota de amostra do vírus de interesse para o LRN, onde será submetida a isolamento viral e caracterização genômica do isolado. Entendem-se como linhagem variantes ou cepas representativas, vírus que apresentam mutações em sítios específicos ou que sejam de linhagens relevantes para que se mantenha um estoque desse material para pesquisas ou projetos futuros.

ESTUDOS DE REPRESENTATIVIDADE DAS AMOSTRAS (PROCC)

No projeto da Rede Genômica Fiocruz, o desenho amostral foi definido a partir de uma amostragem mensal representativa de cada estado brasileiro, com correção da situação epidêmica local. Para a amostragem representativa, foi proposta a seleção de 3 mil amostras a cada 4 semanas epidemiológicas, podendo ocorrer ajustes diante da situação epidemiológica local. Adicionalmente, eventos inusitados estão sendo avaliados mediante a demanda da vigilância epidemiológica do estado. Entendendo-se por evento inusitado

de SARS-CoV-2 os casos de reinfecção, óbitos sem comorbidade, rastreamento de viajantes e infecção de pacientes imunocomprometidos, entre outros casos que a epidemiologia local julgue relevante avaliar.

Essa ação está sendo trabalhada de forma integrada entre Fiocruz, Decit/SCTIE e CGLAB/Daevs/SVSA, e mantém-se ativa com participação de envio de amostras por todas as unidades federadas do País. O Quadro 4 orienta a qual unidade da Fiocruz devem-se enviar amostras para sequenciamento genômico de SARS-CoV-2. Importante reforçar que estamos juntos para unir forças para a vigilância genômica nacional e, mesmo que o Estado já tenha capacidade de sequenciamento no Lacen, ou em outras instituições, também estamos à disposição para contribuir.

QUADRO 4 Estados atendidos pelas unidades de sequenciamento da Fiocruz

UNIDADE FIOCROUZ	ESTADOS QUE ATENDEM
Fiocruz-AM	AC, AM, RO, MS e RR
Fiocruz-RJ	RS, SC, PR, DF, MT, SE, MA, SP, AP, TO, RJ, ES, PA, GO e PB
Fiocruz-BA	BA
Fiocruz-CE	CE
Fiocruz-PI	PI
Fiocruz-PE	PE e AL
Fiocruz-PR	PR
Fiocruz-MG	MG

Fonte: elaborado pela equipe da Fiocruz.

4.2.2 NO ÂMBITO DO MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES: REDE VÍRUS – MCTI

Em resposta à pandemia de covid-19, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) criou o Comitê de Especialistas Rede Vírus MCTI, por meio da Portaria MCTIC n.º 1.010, de 11 de março de 2020 (BRASIL, 2020b). Esse comitê reúne especialistas, representantes de governo, agências de fomento, centros de pesquisa e universidades.

As linhas temáticas apoiadas pela Rede Vírus – MCTI incluem diversos tópicos relacionados à covid-19, como vacinas, biobanco, diagnóstico, acompanhamento clínico, impactos socioeconômicos, monitoramento e vigilância em águas e determinados animais. Além dessas, há ainda a linha temática Corona-Ômica, que visa ao estabelecimento de uma Rede Nacional de genomas, exoma e transcriptoma de covid-19 com o intuito de monitorar e sequenciar o genoma do SARS-CoV-2 circulante no Brasil.

Na linha temática Corona-Ômica, desenvolve-se o projeto Corona-Ômica Br MCTI, que, com o objetivo de identificar os fatores associados à dispersão da epidemia e à severidade, estabelece uma rede de laboratórios descentralizados para captação e sequenciamento genômico de amostras de SARS-CoV-2. O projeto oferece suporte também a estudos de transcriptômica, de forma a acompanhar a evolução do SARS-CoV-2 no País, bem como as características ligadas à severidade da infecção em pacientes brasileiros (REDEVÍRUS MCTI, 2022).

Mais informações sobre a Rede Vírus – MCTI e a Rede Nacional de ômicas de covid-19 podem ser encontradas nos endereços eletrônicos: <http://redevirus.mcti.gov.br/> e <https://www.gov.br/mcti/pt-br/coronavirus/informes-rede-coronaomicabr-mcti>.

4.3 Cenário das variantes do SARS-CoV-2 no Brasil

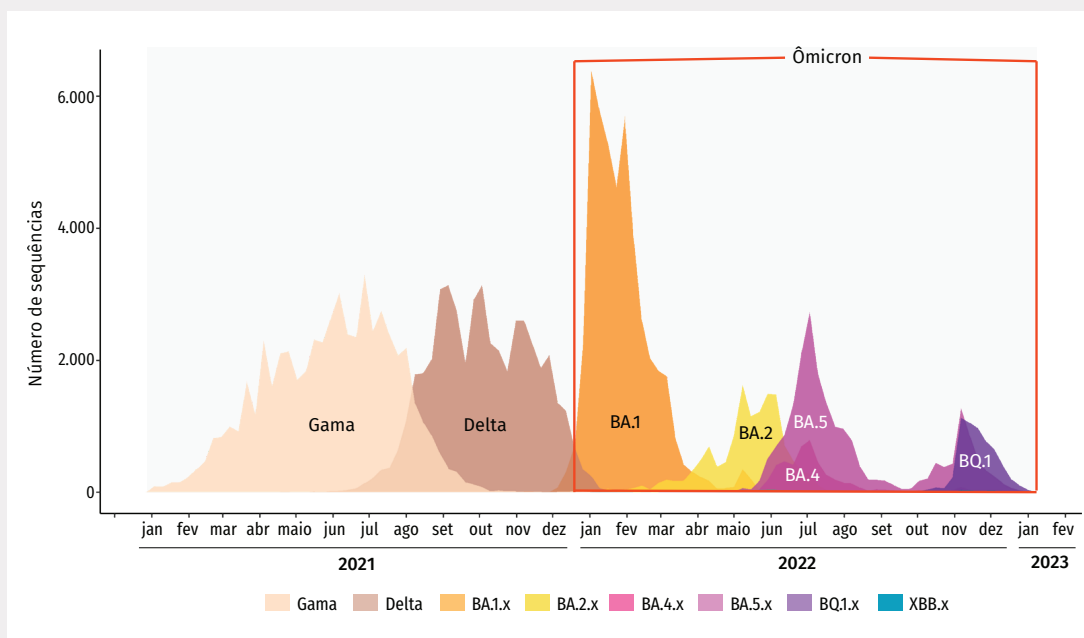
No Brasil, o primeiro caso de covid-19 foi notificado no dia 26 de fevereiro de 2020, sendo declarada a transmissão comunitária em 20 de março 2020.

Em janeiro de 2021, a VOC Gama foi identificada no Japão, entre viajantes que estiveram em Manaus/AM. Em seguida, foi identificada em amostras brasileiras do Amazonas coletadas a partir de novembro de 2020. Em dois meses, a VOC Gama se tornou a variante de maior proporção e sua disseminação causou um agravamento da situação epidemiológica da covid-19 no Brasil, com altos picos de mortalidade, em um cenário onde a vacinação ainda estava em estágio inicial. A VOC Delta, identificada pela primeira vez em junho de 2021, sobressaiu-se à Gama em agosto do mesmo ano.

Os primeiros casos da VOC Ômicron no Brasil foram confirmados em dezembro de 2021. Essa variante se espalhou rapidamente pelo País, causando o maior pico de casos de covid-19 já registrado no Brasil, sendo em sua maioria casos leves. Em janeiro de 2022, a Ômicron já era identificada em mais de 98% dos sequenciamentos genômicos de amostras brasileiras.

Destaca-se que as VOCs Alfa e Beta foram identificadas esporadicamente, mas não se disseminaram a ponto de mudar o cenário epidemiológico do País. A evolução da circulação das diferentes variantes e linhagens da Ômicron ao longo do tempo no Brasil encontram-se na Figura 2.

FIGURA 2 Circulação das variantes do SARS-CoV-2 ao longo do tempo no Brasil, por número de sequências e data de coleta da amostra



Fonte: SVSA/MS.

Nota: os dados utilizados para construção desse gráfico foram obtidos pelo banco de dados da plataforma GISAID (banco de dados Metadados, atualização em 1º de fevereiro de 2023) e são sujeitos a alterações e auditoria.

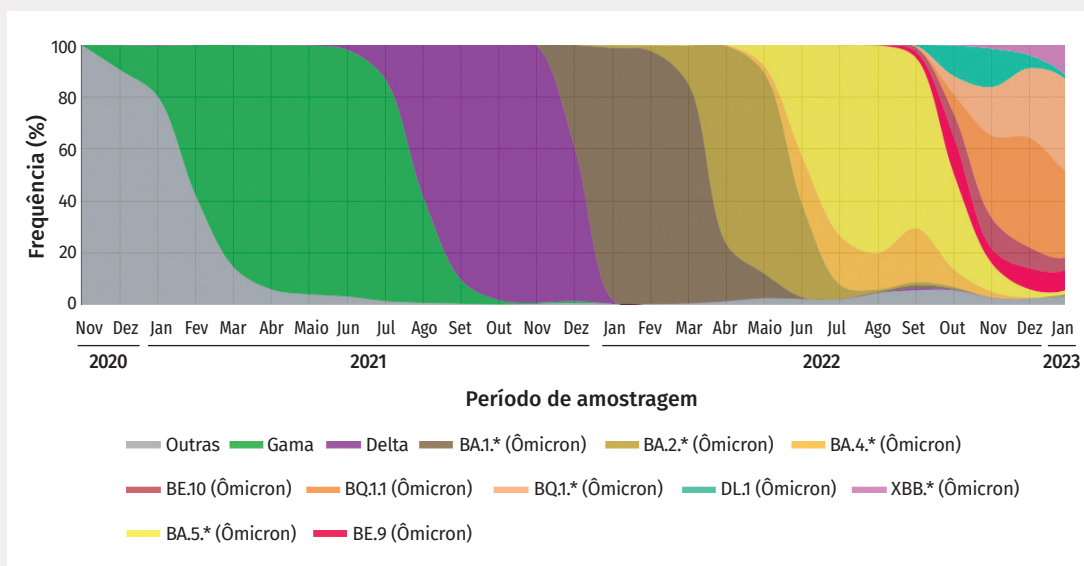
Devido ao declínio significativo mundial na detecção das VOCs Alfa, Beta, Gama e Delta, a OMS as designou como “previamente circulantes”, enquanto a VOC Ômicron foi designada como “atualmente circulante”.

Desde o surgimento da VOC Ômicron no mundo, o vírus continuou a evoluir, dando origem a muitas linhagens descendentes e recombinações. Assim, a OMS adicionou uma nova categoria ao seu sistema de rastreamento de variantes, denominada como “Linhagens da VOC Ômicron sob monitoramento”, para sinalizar às autoridades de saúde pública em todo o mundo quais linhagens poderiam exigir atenção e monitoramento prioritários. O principal objetivo dessa categoria foi investigar se essas linhagens poderiam representar uma ameaça adicional à saúde pública global em comparação com outras linhagens circulantes.

No entanto, a VOC Ômicron foi a variante mais divergente vista até o momento e a classificação das novas linhagens dentro da VOC Ômicron passou a não fornecer a granularidade necessária para compará-las. Portanto, em 15 de março de 2023, a OMS atualizou seu sistema de classificação para melhor corresponder ao cenário atual de variantes globais, avaliar de forma independente as linhagens Ômicron em circulação e classificar novas variantes com mais clareza. Assim, a partir dessa data, a OMS passou a classificar as linhagens da Ômicron de forma independente, como VOCs, VOIs ou VUMs (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023).

Ressalta-se que essa classificação é dinâmica e a OMS mantém uma lista atualizada no endereço eletrônico <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023). Em janeiro de 2023, a linhagem mais frequente no Brasil foi a BQ.1 e suas descendentes, com 35,0% das detecções (Figura 3).

FIGURA 3 Evolução de detecção das variantes do SARS-CoV-2 no Brasil (linhagens relevantes). Fiocruz, até janeiro de 2023



Fonte: Rede Genômica Fiocruz, 2023.

Tanto os casos identificando as sublinhagens da VOC Ômicron quanto as variantes recombinantes são monitorados pelas equipes de vigilância dos estados e pelo Grupo Técnico de Vigilância das Síndromes Gripais (CGVDI/DPNI/SVSA/MS).

Ressalta-se que toda a interpretação dos dados de identificação e distribuição das VOCs deve ser feita com cautela, pois devem ser consideradas a capacidade e as limitações locais no que se refere aos serviços de vigilância, às estratégias de amostragem e à capacidade de desenvolvimento das análises, principalmente do sequenciamento.

Os dados epidemiológicos da vigilância genômica são publicados no *Boletim Epidemiológico Especial Doença pelo Novo Coronavírus – covid-19*, disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19>.

5 VIGILÂNCIA GENÔMICA DO SARS-COV-2 NO BRASIL: ORGANIZAÇÃO

5.1 Gestão da vigilância genômica do SARS-CoV-2 na SVSA/MS

A partir da necessidade do fortalecimento e da ampliação das ações de vigilância genômica no Brasil, e cumprindo sua função de gestora federal da Rede de Vigilância em Saúde, a SVSA elaborou, em 2021, o plano de ação para a vigilância genômica do SARS-CoV-2, em que foram determinadas as ações necessárias entre as áreas técnicas que trabalham de forma integrada.

Estabeleceu-se o Grupo Técnico da Vigilância das Síndromes Gripais (CGVDI/DPNI/SVSA) como responsável pela gestão das ações de monitoramento e de atividades da vigilância genômica no âmbito da SVSA/MS. As demais áreas técnicas com competência e atribuições no tema têm a função de apoio, conforme atividades elencadas no Quadro 5.

QUADRO 5 Gestão da vigilância genômica do SARS-CoV-2 na SVSA/MS

ÁREA	FUNÇÃO	ATIVIDADE
Grupo Técnico da Vigilância das Síndromes Gripais CGVDI/DPNI/SVSA	Responsável	- Realizar gestão da vigilância genômica do SARS-CoV-2 na SVSA/MS. - Organizar as ações da vigilância genômica epidemiológica: → organização do fluxo de dados; → análise dos dados epidemiológicos; → comunicação e monitoramento com as vigilâncias epidemiológicas das Secretarias Estaduais de Saúde (SES); → atualização da situação epidemiológica no <i>Boletim Epidemiológico Especial – doença pelo coronavírus – covid-19</i>. - Em situações específicas, orientar as SES a realizarem a busca de dados dos casos de VOC, VOI ou VUM por meio dos sistemas: Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), e-SUS Notifica, Sivep-Gripe e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). - Elaborar documentos orientativos para a Rede, como notificação, investigação e encerramento de casos de VOC, VOI ou VUM; rastreamento e monitoramento de contatos. - Elaborar notas técnicas ou informativas para a rede de vigilância sobre casos de VOC, VOI ou VUM; sob demanda. - Reuniões periódicas com NICs e CGLAB para discussões e atualizações, quando necessárias, da vigilância genômica epidemiológica. - Monitorar os casos de reinfecção, principalmente por VOC, VOI ou VUM. - Capacitar as equipes de vigilâncias epidemiológicas dos municípios e dos estados sobre o tema.

continua

ÁREA	FUNÇÃO	ATIVIDADE
Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública CGLAB/Daevs/SVSA/MS	Apoio	- Realizar análises genômicas para determinação das mutações, classificação das linhagens realizada pela equipe de bioinformática da CGLAB. As informações geradas por meio das análises genômicas serão disponibilizadas imediatamente na plataforma GISAID. Além disso, as análises geradas proporcionarão a elaboração de relatórios e painéis para compartilhamento e discussão no âmbito da SVSA (colegiado, Comitê de Monitoramento de Eventos de Saúde Pública – CME, Grupo de Trabalho de Vigilância em Saúde – GT-VS, GT-LAB) e disponibilização aos parceiros nas outras esferas, possibilitando a tomada de decisões em tempo oportuno para enfrentamento da pandemia. - Acompanhar as demandas internas (SVSA) e de estados (Lacen) para aprimoramento da plataforma http://www.genomahcov.fiocruz.br/. - Articular com NIC e Lacen executores do sequenciamento, quanto ao recebimento, em tempo oportuno, de amostras para sequenciamento genômico. - Monitorar os exames de sequenciamento inseridos no GAL. - Elaborar documento reforçando os fluxos laboratoriais da Rede de Laboratórios de Saúde Pública, sua inserção e importância dentro da Vigilância em Saúde, e definição de critérios e regras para envio de amostras dos Lacen para participação em projetos de pesquisas. - Elaborar, em conjunto com outras áreas da SVSA, nota técnica para investigação, por meio de sequenciamento, das variantes de atenção de SARS-CoV-2 em circulação, bem como de mutações/inserções/deleções que possam causar o surgimento de novas variantes de atenção, incluindo definição de número de amostras a serem enviadas para sequenciamento e definição de transmissão local. - Compartilhar as informações geradas no campo de sequenciamento de SARS-CoV-2 do GAL com a equipe técnica da SVS.
Coordenação-Geral do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde CGCIEVS/Demps/SVSA/MS	Apoio	- Detectar rumores sobre VOC, VOI ou VUM e encaminhar para área técnica CGVDI, CGLAB e Rede Cievs. - Verificar rumores sobre VOC, VOI ou VUM junto à Rede Cievs. - Comunicar alerta de riscos para VOC, VOI ou VUM, e manter a Rede Cievs atualizada sobre as medidas de prevenção e controle. - Compartilhar, junto à Rede Cievs, a lista de registros de exames detectados VOC, VOI ou VUM registrados no GAL, conforme atualização da CGLAB, sem identificação de dados pessoais.
Necom/GAB	Apoio	- Realizar a gestão das demandas de imprensa e articulação com a Assessoria de Comunicação do MS (Ascom). - Compartilhar, com a área técnica responsável pela vigilância genômica, as demandas de imprensa referentes às variantes do SARS-CoV-2. - Elaborar resposta preliminar à imprensa para validação com a área técnica. - Divulgar notas informativas elaboradas pelas áreas técnicas no site do MS ou em outros meios de comunicação.

Fonte: SVSA/MS.

5.2 Métodos laboratoriais utilizados na vigilância genômica

5.2.1 SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO

O sequenciamento genômico completo é considerado o padrão-ouro para a definição das linhagens e variantes de SARS-CoV-2, pois contempla o genoma viral inteiro, permitindo a identificação de todas as mutações que assinam as linhagens e ainda possibilita realizar a reconstrução filogenética, podendo dar suporte à vigilância epidemiológica na definição da origem do surto.

Qualquer linhagem definida por sequenciamento completo é classificada como CASO CONFIRMADO (seção 5.4.1).

► **ATENÇÃO:** os relatórios técnicos do laboratório devem conter a linhagem definida pelo sistema de classificação PangoLineage e recomenda-se fortemente a submissão do genoma na base de dados EpiCoV da plataforma GISAID (<https://www.gisaid.org/>).

5.2.2 SEQUENCIAMENTO GENÔMICO PARCIAL

O sequenciamento parcial, como o realizado pela metodologia de Sanger, pode ser realizado pela amplificação de genes específicos do vírus SARS-CoV-2, como da proteína Spike. Esse alvo deve conter algumas das assinaturas principais características das linhagens. Essa metodologia de sequenciamento parcial nos permite inferir uma provável linhagem viral. Portanto, diferentemente do sequenciamento completo, não contempla o genoma viral inteiro e por isso, até o momento, não pode ser considerado como confirmatório. As análises ficam restritas ao fragmento sequenciado.

Qualquer linhagem definida por sequenciamento parcial é classificada como CASO PROVÁVEL por critério laboratorial (seção 5.4.1).

► **ATENÇÃO:** nos relatórios técnicos do laboratório, devem-se informar as mutações encontradas que caracterizam a provável linhagem.

5.2.3 RT-PCR EM TEMPO REAL DE INFERÊNCIA

Com alvos específicos característicos de algumas linhagens

Foram desenvolvidos alguns protocolos de RT-PCR em tempo real para inferência de linhagens por meio da detecção da presença ou ausência de mutações pontuais características de algumas linhagens de SARS-CoV-2, como as VOCs. Por se tratar de uma metodologia direcionada a alvos pontuais do genoma, a interpretação deve ser feita com cautela, levando em consideração sempre a situação epidemiológica da região geográfica e do paciente.

Existem vários protocolos disponíveis para a triagem de linhagens de SARS-CoV-2. Reforça-se que a interpretação deve levar em consideração a convergência evolutiva de algumas mutações em linhagens distintas.

Qualquer linhagem sugerida por esse tipo de protocolo será classificada como CASO SUGESTIVO por critério laboratorial (seção 5.4.1).

► **ATENÇÃO:** nos relatórios técnicos do laboratório, devem-se informar os protocolos, os alvos avaliados e a presença ou ausência desses alvos, uma vez que já há vários testes no mercado e cada um utiliza uma metodologia.

5.3 Orientações quanto ao sequenciamento genômico completo

5.3.1 DEFINIÇÃO DA AMOSTRAGEM

Critérios de elegibilidade das amostras

Os critérios de seleção das amostras para a realização do sequenciamento genético, visando à identificação e ao monitoramento das variantes, foram estabelecidos de acordo com o Ofício Circular n.º 2/2022/CGLAB/Daevs/SVS/MS e, posteriormente, atualizados para inclusão neste Guia.

Importante destacar que nem toda amostra está qualificada para ser sequenciada. Assim, é imprescindível que o exame de RT-PCR em tempo real tenha detectado o vírus SARS-CoV-2 com *cycle threshold* (CT) ≤ 27 .

Assim, para o sequenciamento, deverão ser selecionadas amostras positivas para SARS-CoV-2 de acordo com os critérios elencados na Quadro 6. Ressalta-se a **importância de incluir amostras com perfil epidemiológico heterogêneo: diferentes faixas etárias, sexo e regiões de abrangência.**

QUADRO 6 Critérios para seleção de amostras positivas de SARS-CoV-2 para o sequenciamento genômico

CRITÉRIO ESSENCIAL	CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE (POR PRIORIDADE)
Amostras com CT (cycle threshold) menor ou igual a 27 (preferencialmente o menor CT possível)	• Amostras de pacientes que evoluíram a óbito. • Amostras de pacientes que tiveram sintomas graves da doença. • Amostras de pacientes provenientes de áreas fronteiriças com outros países ou que viajaram para áreas de circulação de variantes com potencial de risco nos 14 dias anteriores à data de início dos sintomas. • Amostras de pacientes em áreas com aumento significativo de casos em algumas semanas (não explicado pelo relaxamento de medidas de saúde pública). • Amostras de pacientes com idade ≤ 12 anos em áreas com maior incidência da doença em crianças. • Amostras de pacientes em áreas onde há aglomerado de casos graves em pessoas com idade < 60 anos e sem comorbidades. • Amostras de pacientes imunocomprometidos com ou sem infecção viral prolongada. • Amostras de pacientes imunizados com pelo menos duas doses. • Amostras de suspeita de reinfeção.*

Fonte: SVSA/MS.

* Amostras suspeitas de reinfeção, com o CT ≤ 27 , devem ser enviadas para sequenciamento, conforme orientações para investigação de casos de reinfeção (seção 6).

OBSERVAÇÃO: ressalta-se que a demanda de envio de amostras para sequenciamento genômico deve estar dentro de uma proporção factível para uma vigilância genômica oportuna. O número de amostras sequenciadas pode ser acordado dentro do fluxo local.

5.3.3 PADRÃO MÍNIMO

Dois modelos de equipamentos são utilizados atualmente para realizar o sequenciamento genômico de SARS-CoV-2: o modelo Illumina, que sequencia amostras com CT ≤ 27 , e o modelo Ion Torrent™ (Thermo Fisher), que sequencia amostras com CT ≤ 30 . Ambas as metodologias garantem excelente desempenho no sequenciamento completo de nova geração.

5.3.4 TEMPO MÍNIMO

Para o sequenciamento de amostras, são necessários cerca de 15 dias para completar o processo, sendo sete dias para o preparo das amostras e a realização do RT-PCR em tempo real, dois a três dias para a realização do sequenciamento (equipamento), e quatro a cinco dias para análise feita por bioinformata, conforme descrito a seguir:

- ▶ **Extração RNA:** um dia.
- ▶ **Conversão para cDNA:** até dois dias.
- ▶ **Preparação da biblioteca:** até dois dias.
- ▶ **Sequenciamento:** 30 horas.
- ▶ **Transferência e conversão dos dados:** quatro a seis horas.
- ▶ **Montagem e anotação:** até três dias.
- ▶ **Curadoria e revisão:** até quatro dias.

Assim, para que o SUS estabeleça um processo oportuno de vigilância genômica, é importante investir na expansão e na manutenção da Rede.

5.3.5 REGISTRO DOS RESULTADOS NO GAL

Os resultados oficiais de sequenciamento genômico a serem considerados pelo MS são os registrados no sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), em que, desde fevereiro de 2021, estão incorporados campos específicos para inserção do resultado de sequenciamento, como mostra a Figura 4.

FIGURA 4 Sistema GAL com a inclusão de campos para o resultado do sequenciamento do SARS-CoV-2

Registrar Resultado

Identificação

Código: 10161 Requisição: 230201000016 Paciente: Exame: COVID-19 Metodologia: Sequenciamento

Dados do Processamento do Exame

Reg.Interno: Kit: Lote: Reteste:

Data início: Data fim:

Resultados

☐ Sequenciado ☐ Não Sequenciado

CT:

Linhagem:

Variante:

Registrar Limpar Cancelar

Fonte: SVSA/MS.

Assim, **todos os laboratórios que compõem a rede de sequenciamento do MS devem registrar as amostras sequenciadas no GAL**, seja por rotina ou projeto/parceria, e, após obter o resultado, também incluí-lo no sistema.

5.4 Orientações quanto à investigação epidemiológica de casos de covid-19 por VOC, VOI ou VUM

5.4.1 DEFINIÇÕES DE CASO

Tendo em vista os diferentes protocolos de caracterização viral realizados no País e o que cada um identifica (seção 5.2), faz-se necessário vincular o resultado deles com a vigilância epidemiológica.

Assim, a classificação dos casos pode ser de acordo com o método laboratorial e o vínculo epidemiológico, com a origem da infecção ou com o padrão de transmissão.

CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM O MÉTODO LABORATORIAL E O VÍNCULO EPIDEMIOLÓGICO

Considerando a classificação pelo método laboratorial e pelo vínculo epidemiológico, os casos de covid-19 por VOC, VOI ou VUM podem ser definidos como confirmados, prováveis, sugestivos ou descartados, conforme as definições a seguir, compiladas no Quadro 7.

► **Definição de CASO CONFIRMADO de covid-19 por VOC, VOI ou VUM:**

- **somente por critério laboratorial:** caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) com posterior sequenciamento genômico completo do vírus que identifique as assinaturas genômicas das VOC, VOI ou VUM.

► **Definição de CASO PROVÁVEL de covid-19 por VOC, VOI ou VUM:**

- **somente por critério laboratorial:** caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) que realizou apenas o sequenciamento parcial do genoma de SARS-CoV-2, permitindo a identificação de algumas das assinaturas genômicas das VOC, VOI ou VUM.

► **Definição de CASO SUGESTIVO de covid-19 por VOC, VOI ou VUM:**

- **por critério laboratorial:** caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) que realizou apenas o RT-PCR de inferência de linhagens, identificando mutações sugestivas de VOC, VOI ou VUM.
- **por critério epidemiológico:** caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) e contactante (primário, secundário, terciário ou mais) de pelo menos um caso confirmado, provável ou sugestivo por critério laboratorial de covid-19 por VOC, VOI ou VUM, desde que seja identificada a cadeia de transmissão.

► **Definição de CASO DESCARTADO de covid-19 por VOC, VOI ou VUM:**

- caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) com posterior sequenciamento genômico completo do vírus ou sequenciamento parcial ou RT-PCR de inferência que não identifiquem VOC, VOI ou VUM.

QUADRO 7 Classificação, critérios, métodos laboratoriais e definições de casos de covid-19 por VOC, VOI ou VUM

CASO	CRITÉRIO	MÉTODO LABORATORIAL	DEFINIÇÃO (PARA NOTIFICAÇÃO E ENCERRAMENTO)
Caso CONFIRMADO de VOC, VOI ou VUM.	Somente laboratorial	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO: O resultado identifica a exata VOC, VOI ou VUM. Portanto, é considerado o padrão-ouro de diagnóstico.	Caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) que realizou o sequenciamento genômico completo, identificando a VOC, VOI ou VUM.
Caso PROVÁVEL de VOC, VOI ou VUM.	Somente laboratorial	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO PARCIAL: O resultado permite a identificação de algumas assinaturas genômicas das VOC, VOI ou VUM. ^{a,c}	Caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) que realizou apenas o sequenciamento genômico parcial, identificando assinaturas genômicas da VOC, VOI ou VUM.
Caso SUGESTIVO de VOC, VOI ou VUM.	Laboratorial	RT-PCR DE INFERÊNCIA: O resultado identifica mutações sugestivas de VOC, VOI ou VUM. ^{b,c}	Caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) que realizou apenas o RT-PCR de inferência, identificando mutações sugestivas da VOC, VOI ou VUM.
	Epidemiológico	---	Caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) e contactante (primário, secundário, terciário ou mais) de pelo menos um caso confirmado, provável ou sugestivo, por critério laboratorial de covid-19 por VOC, VOI ou VUM, desde que seja identificada a cadeia de transmissão.
Caso DESCARTADO de VOC, VOI ou VUM.	---	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO, SEQUENCIAMENTO GENÔMICO PARCIAL OU RT-PCR DE INFERÊNCIA: O resultado não identifica assinaturas genômicas ou mutações sugestivas de VOC, VOI ou VUM.	Caso confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (positivo no RT-PCR ou no teste de antígeno) que realizou o sequenciamento genômico completo do vírus ou o sequenciamento genômico parcial ou o RT-PCR de inferência, não identificando assinaturas genômicas ou mutações sugestivas da VOC, VOI ou VUM.

Fonte: SVSA/MS. [adaptado da Nota Técnica n.º 1.129/2021 – CGPNI/Deidt/SVS/MS (BRASIL, 2021b)].

^a A vigilância epidemiológica precisa avaliar o laudo do laboratório e identificar as mutações encontradas que caracterizam a provável linhagem, sublinhagem ou recombinante.

^b A vigilância epidemiológica precisa avaliar o laudo do laboratório e identificar os alvos avaliados e a presença ou ausência desses alvos.

^c A depender da situação epidemiológica do município, será necessário enviar a amostra para sequenciamento genômico completo. Ver informações detalhadas nas seções 5.4.2 (Quadro 8) e 5.5 (Figura 6).

CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM A ORIGEM DA INFECÇÃO

- ▶ **Definição de CASO IMPORTADO de covid-19 por VOC, VOI ou VUM:**
 - caso confirmado, provável ou sugestivo de covid-19 por VOC, VOI ou VUM, com origem em outro município/estado/país, ou seja, diferente daquele onde foi notificado.
- ▶ **Definição de CASO AUTÓCTONE de covid-19 por VOC, VOI ou VUM:**
 - caso confirmado, provável ou sugestivo de covid-19 por VOC, VOI ou VUM com origem no próprio município/estado/país, ou seja, na mesma localidade onde foi notificado.

CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM O PADRÃO DE TRANSMISSÃO

- ▶ **Definição de TRANSMISSÃO ESPORÁDICA de covid-19 por VOC, VOI ou VUM:**
 - quando há presença de casos autóctones de covid-19 por VOC, VOI ou VUM, que possuem ou não vínculo epidemiológico com caso importado da mesma variante, porém essa transmissão não é sustentada, ou seja, o município não apresenta posterior aumento desses casos. Essa definição se aplica a casos isolados ou aglomerados¹.
- ▶ **Definição de TRANSMISSÃO COMUNITÁRIA de covid-19 por VOC, VOI ou VUM:**
 - quando há presença de casos autóctones de covid-19 por VOC, VOI ou VUM e, após investigação epidemiológica, não é possível identificar a cadeia de transmissão e o vínculo com um caso importado ou aglomerado de casos da mesma variante. Observa-se posterior aumento desses casos ao longo do tempo.

5.4.2 QUANDO ASSUMIR UM CASO DE COVID-19 POR VOC, VOI OU VUM

Devido às características dos diferentes métodos laboratoriais da vigilância genômica, é necessário que eles sejam analisados no contexto epidemiológico do município/unidade federada. Orienta-se que somente se considere caso de covid-19 por VOC, VOI ou VUM tendo o resultado de pelo menos um sequenciamento genômico completo confirmando a variante/linhagem.

Nos primeiros resultados de um município (transmissão esporádica), se o método for sequenciamento genômico parcial ou RT-PCR de inferência, é imprescindível encaminhar amostras para sequenciamento genômico completo.

▶ **ATENÇÃO:** somente após o município constatar transmissão esporádica ou comunitária, com pelo menos um caso confirmado (pelo sequenciamento genômico completo), os resultados de sequenciamento genômico parcial ou de RT-PCR de inferência são suficientes para assumir casos prováveis ou sugestivos da VOC, VOI ou VUM (Quadro 8).

¹ Aglomerados de casos podem ser definidos como um conjunto de casos que se relacionam por tempo, localização geográfica e exposições comuns. Podem ou não ter vínculo com casos importados.

QUADRO 8 Orientações para o município/unidade federada assumir casos de covid-19 por VOC, VOI ou VUM, levando em consideração os resultados laboratoriais

RESULTADO LABORATORIAL	NENHUM SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO ANTERIOR IDENTIFICANDO VOC, VOI OU VUM	PELO MENOS UM SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO ANTERIOR IDENTIFICANDO VOC, VOI OU VUM
SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO identificando VOC, VOI ou VUM	Resultado permite assumir o caso como CONFIRMADO.	Resultado permite assumir o caso como CONFIRMADO.
SEQUENCIAMENTO GENÔMICO PARCIAL identificando VOC, VOI ou VUM	Resultado NÃO permite assumir o caso como provável. ^a	Resultado permite assumir o caso como PROVÁVEL. ^b
RT-PCR DE INFERÊNCIA sugestivo de VOC, VOI ou VUM	Resultado NÃO permite assumir o caso como sugestivo. ^a	Resultado permite assumir o caso como SUGESTIVO. ^b

Fonte: (BRASIL, 2021b).

^a Recomenda-se enviar 100% das amostras para a rotina do sequenciamento genômico completo (avaliar a possibilidade com o Lacen ou o LRN).

^b Recomenda-se que uma proporção das amostras, representativa do município, continue sendo enviada para sequenciamento genômico completo para fins da rotina da vigilância genômica.

5.4.3 NOTIFICAÇÃO E ENCERRAMENTO

Por se tratar de Evento de Saúde Pública (ESP)², **todos os casos confirmados, prováveis ou sugestivos de VOC, VOI, VUM, ou nova linhagem com potencial de risco no contexto epidemiológico do momento, devem ser notificados de forma compulsória e imediata** para o Ministério da Saúde (MS), a Secretaria Estadual de Saúde (SES) e a Secretaria Municipal de Saúde (SMS) (BRASIL, 2022c).

A notificação compulsória é a comunicação obrigatória à autoridade de saúde, realizada pelos médicos, profissionais de saúde ou responsáveis pelos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, acerca da ocorrência de suspeita ou confirmação de doença, agravo ou evento de saúde pública.

Dessa forma, qualquer laboratório público ou privado deve notificar os resultados de VOC, VOI, VUM, ou nova linhagem com potencial de risco no contexto epidemiológico do momento, ao MS, à SES e/ou à SMS de forma imediata, ou seja, em até 24 horas, a partir do conhecimento da ocorrência de doença, agravo ou evento de saúde pública, pelo meio de comunicação mais rápido disponível.

²Evento de Saúde Pública (ESP): situação que pode constituir potencial ameaça à saúde pública, como a ocorrência de surto ou epidemia, doença ou agravo de causa desconhecida, alteração no padrão clínico-epidemiológico das doenças conhecidas, considerando o potencial de disseminação, a magnitude, a gravidade, a severidade, a transcendência e a vulnerabilidade, bem como epizootias ou agravos decorrentes de desastres ou acidentes.

Os sistemas nacionais vigentes de notificação de casos de covid-19 – e-SUS Notifica e Sivep-Gripe – estão em processo de inclusão de variáveis relacionadas à vigilância genômica do SARS-CoV-2 (Figura 5). Assim que as variáveis forem disponibilizadas, faz-se necessário que, ao receber os resultados laboratoriais da vigilância genômica, as equipes de vigilância epidemiológica (conforme fluxo local) busquem os casos nos sistemas e incluam os dados relacionados ao método laboratorial, à variante, à linhagem, ao laboratório, à data do resultado e ao encerramento do caso.

Ressalta-se que as equipes que hoje notificam os resultados da vigilância genômica à Vigilância das Síndromes Gripais serão consultadas para que um **período de transição** seja acordado e a notificação ocorra somente nos sistemas de informação. Durante esse processo, a notificação por meio de planilhas (seguindo orientações da Nota Técnica 1129/2021 – CGPNI/Devit/SVS/MS) ainda deverá ocorrer em paralelo com a entrada dos dados no sistema de informação.

FIGURA 5 Variáveis da vigilância genômica inseridas nos sistemas de informação e-SUS Notifica e Sivep-Gripe

SARS-CoV-2: Vigilância Genômica Epidemiológica e Reinfecção (campos a serem preenchidos pelas equipes de vigilância, conforme fluxo local):					
89	Designação da variante (OMS): 1- Ômicron 2- Delta 3- Alfa 4- Beta 5- Gama 6- Recombinante (Exemplos: XE, XF, XQ, XS...) 7- Outra, especifique:	90	Linhagem da variante:	91	Método laboratorial mais recente: 1- Sequenciamento genômico completo 2- Sequenciamento genômico parcial 3- RT-PCR em tempo real de inferência 4- Outro, especifique:
92	Nome do laboratório:	93	Código (CNES) do laboratório:	94	Data do resultado:
95	Encerramento do caso (para VOC, VOI ou VUM): 1- Confirmado por Sequenciamento genômico completo 2- Provável por Sequenciamento genômico parcial 3- Sugestivo por RT-PCR de inferência 4- Sugestivo por vínculo epidemiológico 5- Descartado	96	Possível caso de reinfecção por covid-19? 1- Sim 2- Não 9- Ignorado		
97	Profissional responsável pelo preenchimento:	98	Estabelecimento responsável pelo preenchimento:	Código (CNES):	

Fonte: SVSA/MS.

Orienta-se que as equipes de vigilância acompanhem diariamente os resultados de sequenciamento de amostras recebidos e/ou inseridos no sistema GAL.

Para todo resultado de sequenciamento que identificar uma VOC, VOI, VUM ou nova linhagem com potencial de risco no contexto epidemiológico do momento:

- ▶ A vigilância epidemiológica deve realizar busca dos dados do caso nos sistemas de informação (e-SUS Notifica e/ou Sivep-Gripe) e buscar realizar o rastreamento e o monitoramento de contatos, descrevendo a cadeia de transmissão retrospectiva e prospectiva, com o intuito de identificar o caso-índice e os casos secundários.
- ▶ A inserção dos dados nos sistemas possibilita a descrição clínico-epidemiológica do caso, caracterizando o perfil epidemiológico a partir do quadro clínico, da gravidade, do desfecho e da vacinação do paciente. Se o caso não for encontrado nos sistemas e-SUS Notifica ou Sivep-Gripe, é necessário buscar os dados mínimos para realizar a investigação in loco ou por telefone.

- ▶ Ainda, é necessário que seja realizado o rastreamento de contatos entre os residentes da mesma casa, seus familiares ou demais contatos próximos, no intuito de buscar os casos secundários ou outro caso-índice, caracterizando a cadeia de transmissão.

5.4.4 MEDIDAS QUE PODEM ADIAR A INTRODUÇÃO E A PROPAGAÇÃO DE UMA NOVA VOC, VOI OU VUM

Algumas medidas de vigilância em saúde podem favorecer o adiamento da introdução e a propagação de uma nova VOC, VOI ou VUM:

- ▶ Alertar as pessoas provenientes de áreas com circulação confirmada da nova VOC, VOI ou VUM para reforçarem as medidas de prevenção não farmacológicas recomendadas pelo MS.
- ▶ Alertar as pessoas provenientes de áreas com circulação confirmada da nova VOC, VOI ou VUM para, caso apresentem sintomas de covid-19, procurar uma unidade de saúde para avaliação clínica/testagem; e realizar isolamento, conforme orientação da equipe de saúde assistente.
- ▶ Realizar vigilância laboratorial com planejamento de sequenciamento direcionado e representativo de casos comunitários para detecção precoce e monitoramento dos casos da nova VOC, VOI ou VUM.
- ▶ Intensificar o acompanhamento dos resultados de indivíduos com ligação epidemiológica a áreas com circulação da nova VOC, VOI ou VUM.
- ▶ Intensificar o rastreamento de contatos e o isolamento de casos suspeitos e confirmados da variante.
- ▶ Recomendar que se evitem todas as viagens não essenciais, em particular para áreas com circulação da nova VOC, VOI ou VUM.
- ▶ Notificar imediatamente possíveis casos suspeitos de reinfecção quando houver circulação de nova VOC, VOI ou VUM (conforme orientações da seção 6).
- ▶ Reforçar à população a importância de seguir o esquema vacinal recomendado para a covid-19.

5.4.5 MONITORAMENTO DE PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

Pacientes imunocomprometidos podem se manter infectados e apresentar excreção viral por períodos prolongados, o que pode resultar no surgimento de mutações e novas linhagens, inclusive variantes de preocupação (COREY *et al.*, 2021; GOES *et al.*, 2022).

Assim, é fundamental que as equipes de vigilância epidemiológica e laboratorial tenham um olhar criterioso e atuem em conjunto no monitoramento genômico dos casos de covid-19 em pacientes imunocomprometidos.

Orienta-se que, de acordo com a capacidade de resposta local, a coleta de amostras desses pacientes seja feita de forma periódica ao longo do tempo, para realização de sequenciamentos genômicos seriados, em diversos momentos durante a excreção viral.

Os resultados desse monitoramento devem ser inseridos no GAL e enviados pelas equipes de vigilância epidemiológica das Secretarias Estaduais de Saúde, em forma de relatório, para o Grupo Técnico de Vigilância das Síndromes Gripais (CGVDI/DPNI/SVSA/MS), pelo e-mail gripe@saude.gov.br.

5.5 Orientações para as ações das equipes de vigilância e laboratório a partir dos resultados laboratoriais

Todo caso confirmado, provável ou sugestivo de covid-19 por VOC, VOI, VUM, ou nova linhagem com potencial de risco no contexto epidemiológico do momento, requer que ações sejam tomadas, tanto pelas equipes de vigilância quanto pelas equipes laboratoriais, que devem manter constante comunicação para que a devida vigilância genômica da covid-19 seja possível.

► **ATENÇÃO:** ressalta-se que as ações de investigação devem priorizar os casos de linhagens do SARS-CoV-2 com potencial risco à saúde pública, no contexto epidemiológico do momento da notificação.

Assim, as ações das equipes de vigilância epidemiológica e laboratorial devem ser realizadas conforme as orientações que seguem (exemplificadas na Figura 6).

5.5.1 AÇÕES A PARTIR DO RESULTADO DO SEQUENCIAMENTO GENÔMICO COMPLETO, IDENTIFICANDO VOC, VOI OU VUM OU NOVA LINHAGEM COM POTENCIAL DE RISCO

a. A equipe de vigilância deve realizar:

► **Notificação:**

- i. notificar imediatamente o caso nos sistemas de informação como um caso confirmado de covid-19 por VOC, VOI ou VUM.

► **Investigação:**

- i. iniciar a investigação epidemiológica do caso, verificando se foi realizado isolamento domiciliar na época da infecção;
- ii. realizar o rastreamento de contatos da época da infecção, avaliando se eles foram testados positivamente para covid-19;
- iii. informar os laboratórios sobre os contatos dos quais a busca de amostras é necessária.

b. A equipe laboratorial deve realizar:

► **Notificação:**

- i. inserir o resultado no GAL ou notificar via relatório para o Ministério da Saúde;
- ii. submeter o genoma na base de dados da plataforma GISAID.

► **Investigação:**

- i. buscar amostras armazenadas dos contatos informados pela equipe de vigilância;
- ii. intensificar o sequenciamento genômico local, de forma retrospectiva e prospectiva, com o objetivo de monitorar o impacto da linhagem detectada.

5.5.2 AÇÕES A PARTIR DO RESULTADO DO SEQUENCIAMENTO GENÔMICO PARCIAL INDICANDO VOC, VOI OU VUM OU RT-PCR DE INFERÊNCIA SUGESTIVO DE VOC, VOI OU VUM OU NOVA LINHAGEM COM POTENCIAL DE RISCO

a. A equipe de vigilância deve realizar:

► **Notificação:**

- i. notificar imediatamente, nos sistemas de informação, como um caso provável (se sequenciamento parcial) ou caso sugestivo (se RT-PCR de inferência) de covid-19 por VOC, VOI ou VUM.

► **Investigação:**

- i. iniciar a investigação epidemiológica do caso, verificando se está em isolamento domiciliar;
- ii. realizar o rastreamento de contatos, recomendando quarentena e realizando testagem para covid-19. Essa ação é extremamente importante, pois é a medida preventiva para evitar a disseminação de casos de covid-19 por VOC, VOI ou VUM.

b. A equipe laboratorial deve realizar:

► **Investigação:**

- i. enviar amostras para o sequenciamento genômico completo, de acordo com os fluxos e critérios previamente acordados com a equipe de vigilância;
- ii. caso a amostra seja enviada para o sequenciamento genômico completo, aguardar resultado e informar a equipe de vigilância; seguindo as ações descritas na seção 5.5.1;
- iii. caso a amostra não seja enviada para o sequenciamento genômico completo, informar a equipe de vigilância para que o caso seja encerrado.

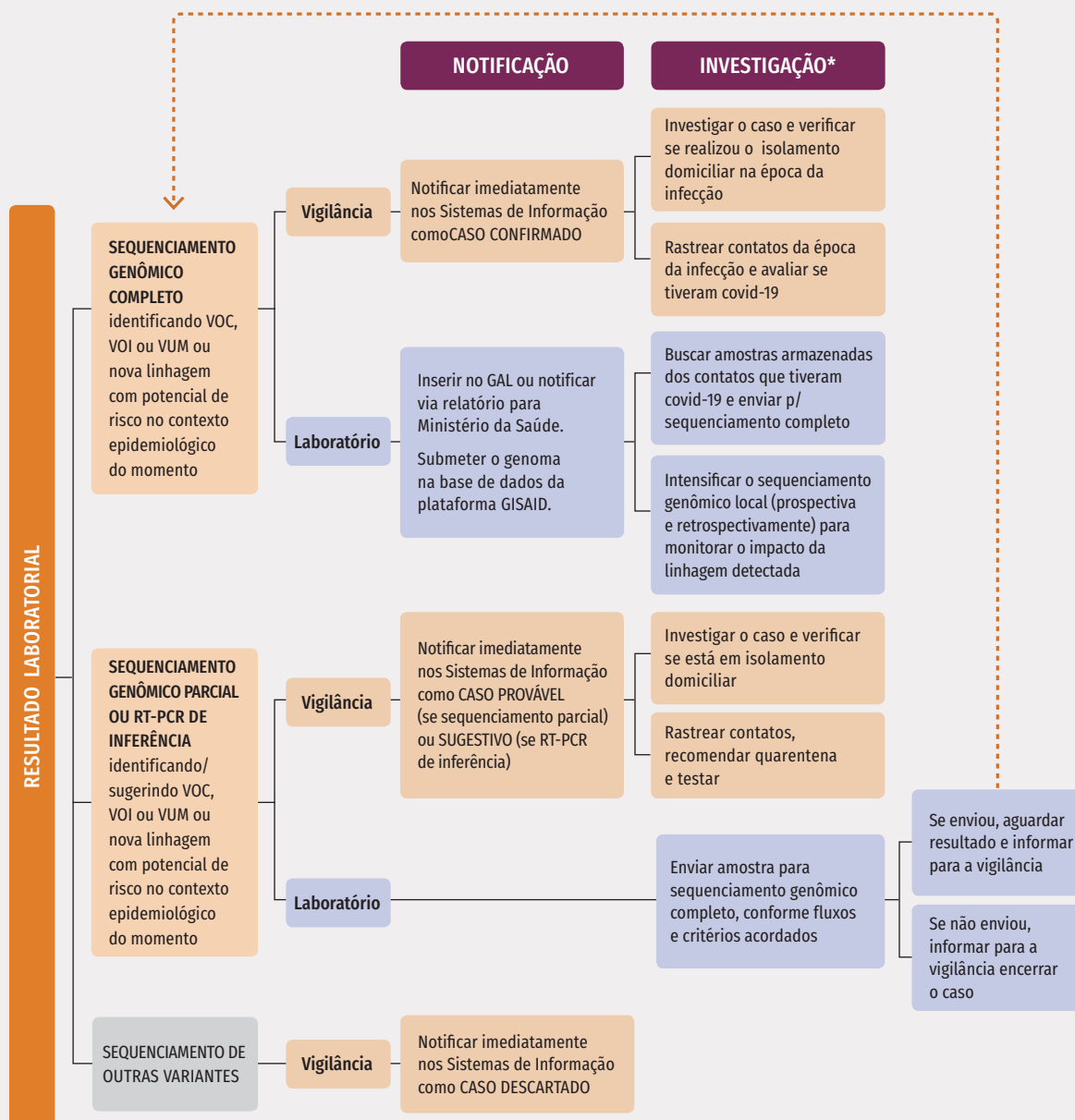
5.5.3 AÇÕES A PARTIR DE RESULTADO LABORATORIAL QUE NÃO IDENTIFIQUE OU NÃO SEJA SUGESTIVO DE VOC, VOI OU VUM

a. A equipe de vigilância deve realizar:

► **Notificação:**

- i. notificar imediatamente, nos sistemas de informação, como um caso descartado de covid-19 por VOC, VOI ou VUM.

FIGURA 6 Fluxo de ações da vigilância epidemiológica e laboratorial (notificação e investigação), a partir dos resultados laboratoriais de casos de covid-19 por VOC, VOI ou VUM



Fonte: SVSA/MS. [adaptada da Nota Técnica n.º 1.129/2021 – CGPNI/Deidt/SVS/MS (BRASIL, 2021b)].

*Orienta-se que a investigação priorize os casos de linhagens com potencial risco à saúde pública no contexto epidemiológico do momento da notificação.

6 VIGILÂNCIA DOS CASOS DE REINFECÇÃO PELO SARS-COV-2

A vigilância dos casos de reinfecção pelo SARS-CoV-2 é aconselhada pela OMS, considerando um monitoramento em estreita ligação com os sequenciamentos genômicos e os dados clínicos, epidemiológicos e vacinais. Sugere-se monitorar principalmente a incidência, a média de tempo entre os episódios de infecção e o status vacinal dos casos de reinfecção (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022b).

No entanto, ressalta-se que ainda são necessários estudos para melhorar a compreensão do tema; auxiliar a estabelecer efetivamente as taxas de reinfecção; e aprimorar a vigilância epidemiológica, incluindo o rastreamento de contatos e o monitoramento da vacinação.

Até a publicação deste Guia, a vigilância da reinfecção pelo SARS-CoV-2 no Brasil era baseada na Nota Técnica n.º 52/2020 – CGPNI/Deidt/SVS/MS, na qual orientava-se a investigação somente dos casos suspeitos que possuíssem amostras biológicas dos dois episódios de infecção. Caso não houvesse a disponibilidade das duas amostras para a realização do sequenciamento genômico completo, a análise do caso era inviabilizada.

Com o objetivo de aprimorar a vigilância da reinfecção, considerando o histórico e o contexto epidemiológico atual da covid-19 no País, novas definições de casos foram elaboradas e serão consideradas para investigação (seção 6.1) e encerramento (seção 6.2) dos casos de reinfecção.

6.1 Definições para fins de investigação

► Definição de caso SUSPEITO de reinfecção:

- caso confirmado de covid-19*, com histórico de caso anterior confirmado de covid-19*, com **intervalo igual ou superior a 90 dias** entre os episódios.

► **ATENÇÃO:** casos suspeitos de reinfecção em indivíduos imunocomprometidos necessitam de investigação aprofundada, pois é sabido que estes podem se manter infectados e apresentar excreção viral prolongada por períodos superiores a 90 dias, não caracterizando uma reinfecção.

* Para essa definição, considera-se caso confirmado de covid-19 aquele caso que apresentou resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR em tempo real ou pelo teste de antígeno (TR-Ag).

6.2 Definições para fins de encerramento

Para fins de encerramento, os casos de reinfecção por SARS-CoV-2 podem ser definidos como confirmados, prováveis, sugestivos ou descartados, conforme descrito a seguir e na Figura 7.

► **Definição de caso CONFIRMADO de reinfecção:**

- caso confirmado de covid-19 por RT-PCR em tempo real, com histórico de caso anterior confirmado de covid-19 por RT-PCR em tempo real, com realização de sequenciamento genômico completo para ambos os episódios identificando diferentes linhagens do SARS-CoV-2;

► **ATENÇÃO:** se a evidência de diferentes linhagens (por sequenciamento genômico completo) for demonstrada em episódios com intervalo menor do que 90 dias, o caso também é considerado confirmado para reinfecção.

OU

- caso confirmado de covid-19 por RT-PCR em tempo real, com histórico de caso anterior confirmado de covid-19 por RT-PCR em tempo real, com realização de sequenciamento genômico completo para o segundo episódio, e que, mediante análise epidemiológica das linhagens circulantes (ver seção 6.2.1), identifica-se que a linhagem do segundo caso não estava circulando no momento do primeiro caso, ou seja, é possível afirmar que são diferentes linhagens do SARS-CoV-2.

► **Definição de caso PROVÁVEL de reinfecção:**

- caso confirmado de covid-19 por PCR em tempo real (sem sequenciamento genômico completo), com histórico de caso anterior de covid-19 confirmado por RT-PCR em tempo real (com ou sem sequenciamento genômico completo);

OU

- caso confirmado de covid-19 por PCR em tempo real (com sequenciamento genômico completo), com histórico de caso anterior de covid-19 confirmado por RT-PCR em tempo real (sem sequenciamento genômico completo), e que, mediante análise epidemiológica das linhagens circulantes (ver seção 6.2.1), identifica-se que a linhagem do segundo caso já estava circulando no momento do primeiro caso, ou seja, não é possível afirmar que são diferentes linhagens do SARS-CoV-2.

► **Definição de caso SUGESTIVO de reinfecção:**

- caso confirmado de covid-19 por TR-Ag, com histórico de caso anterior confirmado de covid-19 por TR-Ag ou RT-PCR em tempo real (com ou sem sequenciamento genômico completo);

OU

- caso confirmado de covid-19 por PCR em tempo real (com ou sem sequenciamento genômico completo), com histórico de caso anterior de covid-19 confirmado por TR-Ag.

► **Definição de caso DESCARTADO de reinfecção:**

- caso confirmado de covid-19 por RT-PCR em tempo real, com histórico de caso anterior confirmado de covid-19 por RT-PCR em tempo real, com realização de sequenciamento genômico completo para ambos os episódios, identificando a mesma linhagem do SARS-CoV-2.

FIGURA 7 Definições de casos de reinfecção pelo SARS-CoV-2 para fins de encerramento

2º CASO \ 1º CASO	PCR PARA COVID-19 (+)		TR-AG PARA COVID-19 (+)
	Com sequenciamento genômico completo	Sem sequenciamento genômico completo	
PCR PARA COVID-19 (+) Com sequenciamento genômico completo	CONFIRMADO se linhagens diferentes DESCARTADO se mesma linhagem	Mediante análise epidemiológica das linhagens circulantes*: PROVÁVEL Se linhagem do segundo caso já estava circulando no momento do primeiro caso CONFIRMADO Se linhagem do segundo caso não estava circulando no momento do primeiro caso	SUGESTIVO
PCR PARA COVID-19 (+) Sem sequenciamento genômico completo	PROVÁVEL	PROVÁVEL	SUGESTIVO
TR-AG PARA COVID-19 (+)	SUGESTIVO	SUGESTIVO	SUGESTIVO

Fonte: SVSA/MS.

* Orientações para a análise epidemiológica das linhagens circulantes encontram-se na seção 6.2.1.

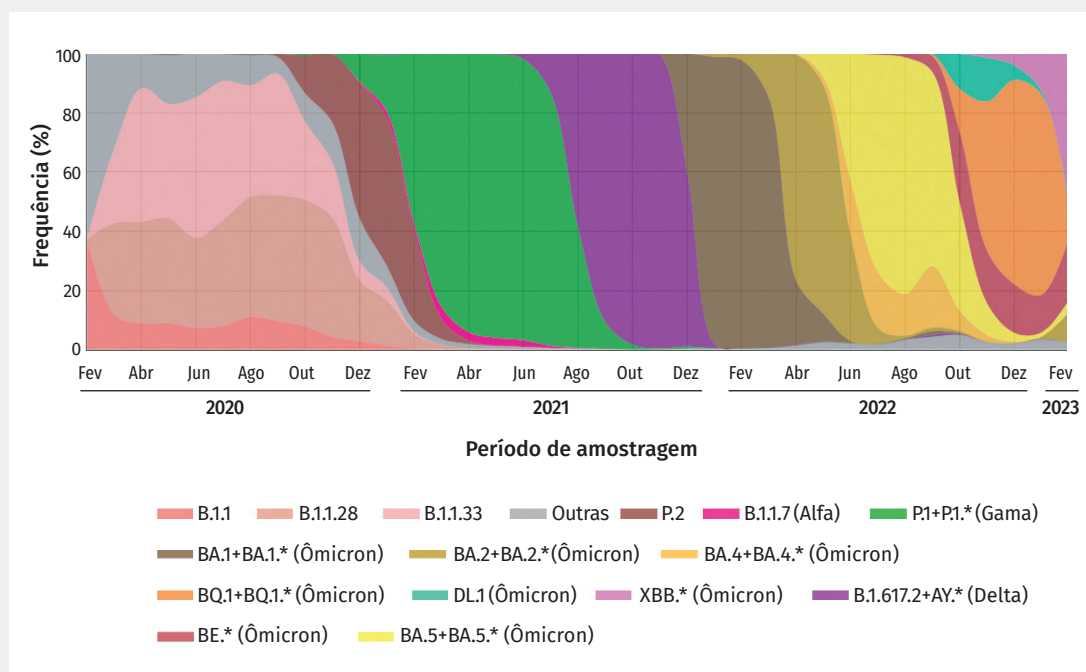
6.2.1 ORIENTAÇÕES QUANTO À ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS LINHAGENS CIRCULANTES

Para esta análise, orienta-se entrar no site da Rede Genômica Fiocruz, por meio do endereço eletrônico <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>, e, na seção “Principais variantes por período de amostragem”, selecionar o nível de agregação (Brasil, região ou UF) (Figura 8) e verificar as linhagens circulantes no momento do primeiro caso:

- Se a linhagem identificada no segundo caso não estava circulando no momento do primeiro caso, encerrar o caso como CONFIRMADO.
- Se a linhagem identificada no segundo caso já estava circulando no momento do primeiro caso, encerrar o caso como PROVÁVEL.

► **ATENÇÃO:** se houver dúvidas em relação à circulação da linhagem identificada no segundo caso no momento do primeiro caso, a orientação é encerrar o caso como PROVÁVEL.

FIGURA 8 Gráfico a ser utilizado para verificar as linhagens circulantes por período (mês). Fiocruz, fevereiro de 2020 até fevereiro de 2023



Fonte: Rede Genômica Fiocruz, 2023.

Nota: o gráfico pode ser visualizado em diferentes níveis de agregação (Brasil, região e UF). Ao passar o cursor no período desejado, o gráfico mostra a frequência de cada linhagem.

6.3 Orientações quanto à investigação epidemiológica dos casos de reinfecção pelo SARS-CoV-2

Os sistemas de informação (Sivep-Gripe e e-SUS Notifica) estão sendo preparados para que, no momento da notificação do caso, alertem para possíveis casos de reinfecção.

Ao buscarem na base de dados e identificarem uma notificação anterior do mesmo paciente (utilizando CPF ou CNS), com resultado laboratorial positivo para SARS-CoV-2, em um período maior ou igual a 90 dias, os sistemas emitirão o alerta “Este caso trata-se de um possível caso de reinfecção por covid-19”.

No entanto, considerando o histórico e o contexto epidemiológico atual da covid-19, principalmente após a introdução da VOC Ômicron – responsável por um aumento no risco de reinfecção (FLACCO *et. al.*, 2022; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022b) –, fez-se necessário considerar alguns critérios de priorização para investigação dos casos de reinfecção.

Assim, para fins de investigação laboratorial e epidemiológica, os casos suspeitos de reinfecção pelo SARS-CoV-2 deverão ser priorizados de acordo com os critérios elencados no Quadro 9.

QUADRO 9 Critérios de priorização das amostras a serem enviadas para sequenciamento genômico completo, na investigação de casos suspeitos de reinfecção pelo SARS-CoV-2

CRITÉRIOS DE PRIORIZAÇÃO NA INVESTIGAÇÃO DE CASOS SUSPEITOS DE REINFECÇÃO PELO SARS-COV-2

- Pacientes imunocomprometidos.
- Pacientes transplantados.
- Pacientes profissionais da saúde.
- Pacientes com idade ≤ 12 anos.
- Pacientes que apresentaram fatores de risco para agravamento.
- Pacientes que apresentaram sintomas graves da doença.
- Pacientes que estiveram em locais de circulação de uma nova VOC, VOI ou VUM e seus contatos.

Fonte: SVSA/MS.

► **ATENÇÃO:** orienta-se que a partir do alerta de possível caso de reinfecção emitido pelos sistemas de informação, haja avaliação dos critérios de priorização. Se a investigação do caso for priorizada, deve-se verificar a possibilidade do envio da amostra para sequenciamento genômico completo. Se a amostra for enviada, devem-se seguir as orientações de notificação do resultado do sequenciamento (seção 5.4.3) e classificar o caso de reinfecção de acordo com as definições apresentadas na seção 6.2.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota técnica n.º 20/2020 – SAPS/GAB/MS.** Notificação imediata de casos de Síndrome Gripal via plataforma do eSUS VE e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizado no SIVEP-Gripe. Brasília, DF: MS, 2020a. Disponível em: [https://egestorab.saude.gov.br/image/?file=20200429_N_NotaTecnica20NotificacaoImediataDeCasosDeSindromeGripalViaPlataformadoeSUSVEeSindromeRespiratoriaAgudaGrave\(..._8233595274282640358.pdf](https://egestorab.saude.gov.br/image/?file=20200429_N_NotaTecnica20NotificacaoImediataDeCasosDeSindromeGripalViaPlataformadoeSUSVEeSindromeRespiratoriaAgudaGrave(..._8233595274282640358.pdf). Acesso em: 24 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. **Portaria n.º 1.010 de 11 de março de 2020.** Institui, no âmbito do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), o Comitê de Especialistas Rede Vírus - MCTIC e nomeia seus membros. Brasília, DF: MCTIC, 2020b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.010-de-11-de-marco-de-2020-247883359>. Acesso em: 5 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n.º 1.802 de 3 de agosto de 2021.** Institui a Rede de Vigilância, Alerta e Resposta às Emergências em Saúde Pública do Sistema Único de Saúde (Rede VIGIAR-SUS), no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF: MS, 2021a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2021/prt1802_04_08_2021.html. Acesso em: 5 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica n.º 1129/2021 – CGPNI/DEIDT/SVS/MS.** Orientações para a vigilância em saúde, no que se refere aos aspectos epidemiológicos e laboratoriais da vigilância genômica da covid-19. Brasília, DF: MS, 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/sei_ms-0022658813-nota-tecnica-1.pdf/view. Acesso em: 24 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica covid-19. Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019.** Versão 4. Brasília, DF: MS, 2022a. (Atualizado: 20 de janeiro de 2022). Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/coronavirus/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19_2021.pdf/view. Acesso em: 24 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **135 Boletim Epidemiológico Especial. Doença pelo Novo Coronavírus - covid-19.** Semana Epidemiológica 41 – 9 a 15/10/2022. Brasília, DF: MS, 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-135-boletim-coe-coronavirus/view>. Acesso em: 24 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 3.418, de 31 de agosto de 2022.** Altera o Anexo 1 do Anexo V à Portaria de Consolidação GM/MS nº 4, de 28 de setembro de 2017, para incluir a monkeypox (varíola dos macacos) na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Brasília, DF: MS, 2022c. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2022/prt3418_01_09_2022.html. Acesso em: 26 out. 2022.

COREY, L. *et al.* SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 6, p. 562-566, 2021.

FERREIRA, V. **Fiocruz integra plataforma de dados genômicos sobre influenza e novo coronavírus.** Agência Fiocruz de Notícias, 30 set. 2020. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-integra-plataforma-de-dados-genomicos-sobre-influenza-e-novo-coronavirus>. Acesso em: 24 out. 2022.

FLACCO, M. E. *et al.* Risk of reinfection and disease after SARS-CoV-2 primary infection: meta-analysis. **European journal of clinical investigation**, p. e13845, 2022.

GOES, L. R. *et al.* Evidence of recurrent selection of mutations commonly found in SARS-CoV-2 variants of concern in viruses infecting immunocompromised patients. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 2022.

GLOBAL INITIATIVE ON SHARING ALL INFLUENZA DATA. **About us: History.** Munique: GISAID, 2022. Disponível em: <https://www.gisaid.org/about-us/history/>. Acesso em: 24 out. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **Como surgem as variantes da covid-19: entenda a diferença entre linhagens, sublinhagens e recombinantes.** São Paulo: Instituto Butantan, 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/como-surgem-as-variantes-da-covid-19-entenda-a-diferenca-entre-linhagens-sublinhagens-e-recombinantes>. Acesso em: 01 jul. 2022.

LI, X. *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 through recombination and strong purifying selection. **Science advances**, v. 6, n. 27, p. eabb9153, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Public health surveillance for COVID-19: interim guidance. 22 July 2022.** Brasília, DF: OMS, 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2022.2>. Acesso em: 30 ago. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Tracking SARS-CoV-2 variants.** Brasília, DF: OMS, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 01 fev. 2023.

REDE GENÔMICA FIOCRUZ. **Linhagens são definidas como entidades/organismos que compartilham um ancestral comum e apresentam mutações similares.** São Paulo: Rede Genômica Fiocruz, 2022. 2022a. Disponível em: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/linhagens/>. Acesso em: 24 out. 2022.

REDE GENÔMICA FIOCRUZ. **A rede.** São Paulo: Rede Genômica Fiocruz, 2022b. Disponível em: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/a-rede/>. Acesso em: 05 jul. 2022.

REDE GENÔMICA FIOCRUZ. Dashboard. **Vigilância genômica do SARS-CoV-2 no Brasil.** São Paulo: Rede Genômica Fiocruz, 01 fev. 2023. 2023. Disponível em: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>. Acesso em: 01 fev. 2023.

REDEVÍRUS MCTI. Novidades. Notícia: **Rede Nacional de genômicas de COVID-19 – 2022.** Brasília, DF: MCTIC. 2022. Disponível em: <http://redevirus.mcti.gov.br/novidades/rede-nacional-de-omicas-de-covid-19-2022/>. Acesso em: 5 jul. 2022.

VALVERDE, R. **O que são mutações, linhagens, cepas e variantes?** Agência Fiocruz de Notícias, 29 jun. 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/o-que-sao-mutacoes-linhagens-cepas-e-variantes-1>. Acesso em: 5 jul. 2022.



CONTE-NOS O QUE PENSA SOBRE ESTA PUBLICAÇÃO.
CLIQUE AQUI E RESPONDA A PESQUISA.





Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsmms.saude.gov.br

DISQUE
SAÚDE **136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**