



NOTA TÉCNICA

Vigilância Genômica do SARS-CoV-2 no Ceará

(Rastreamento e monitoramento da circulação
de variantes de preocupação)

Nº 03 | 11/12/2023



CEARÁ
GOVERNO DO ESTADO
SECRETARIA DA SAÚDE

Governador do Estado do Ceará
Elmano de Freitas da Costa

Secretário da Saúde do Ceará
Tânia Maria Silva Coelho

Secretária Executiva de Vigilância em Saúde
Antônio Silva Lima Neto

Diretora do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN/CE)
Liana Perdigão Mello

Coordenadora de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde
Ana Maria Peixoto Cabral Maia

Elaboração e revisão
Ana Carolina Barjud Marques Máximo
Karene Ferreira Cavalcante
Karizya Holanda Verissimo Ribeiro
Leda Maria Simões Mello
Nicole Silva França
Pâmela Maria Costa Linhares
Shirlene Telmos Silva de Lima
Tayna da Silva Fiuza
Vânia Angélica Feitosa Viana

Colaboração
Antônio Carlos de Lima Firmino
Débora Bezerra Silva
Gustavo de Oliveira Gomes
Irihane Lacerda de Vasconcelos Mendes
Larissa Maria Façanha Duarte
Maria Elisabeth Lisboa de Melo

APRESENTAÇÃO

O Laboratório Central de Saúde Pública - LACEN/CE; Secretaria de Vigilância em Saúde - SEVIG; Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde (COVEP), vem **atualizar as informações** sobre a vigilância genômica, rastreamento e monitoramento de variantes de preocupação no estado do Ceará.

As estratégias e medidas atuais recomendadas pelos órgãos internacionais de saúde - OMS e OPAS - estão voltadas à detecção precoce das variantes de SARS-CoV-2 e ao estudo da dispersão do vírus, pontos fundamentais para se conhecer os padrões globais de circulação do SARS-CoV-2, no presente e no passado.

O sequenciamento genético tem sido uma ferramenta essencial para gerar dados genômicos, impulsionar a resposta laboratorial e proporcionar melhor entendimento dos padrões evolutivos e de dispersão do SARS-CoV-2, além de direcionar medidas terapêuticas, diagnósticas ou ainda contribuir no entendimento do impacto da vacinação.



CEARÁ
GOVERNO DO ESTADO
SECRETARIA DA SAÚDE

INTRODUÇÃO

O Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará é reconhecido por realizar análises laboratoriais de interesse da vigilância em saúde no estado e esteve à frente do diagnóstico molecular da COVID-19 desde o início da pandemia com a realização de mais de 992,8 mil testes de RT-qPCR para pesquisa de SARS-CoV-2. O LACEN-CE também se dedica à busca e emprego de novas metodologias de alta complexidade para diagnóstico laboratorial e pesquisa de patógenos emergentes e re-emergentes, incluindo a tecnologia de sequenciamento de nova geração.

Embora a Organização Mundial de Saúde (OMS) tenha declarado que a Covid-19 não é mais uma Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (Espii), essa doença continua circulando em todos os continentes e, portanto, a pandemia continua.

O SARS-CoV-2 continua circulando no Brasil e no mundo e passou a ser um problema de saúde pública contínuo e que precisa de monitoramento constante, uma vez que ainda há o risco do surgimento de novas variantes de preocupação (VOC, do inglês Variant of Concern), de interesse (VOI, do inglês Variant of Interest) ou sob monitoramento (VUM, do inglês Variant under Monitoring), que podem, a qualquer momento, alterar o cenário epidemiológico da doença. Desta forma, o contínuo monitoramento e a adoção de medidas de prevenção e controle para a diminuição da transmissão do SARS-CoV-2 são de suma importância para a redução da morbimortalidade da doença (MS/2023). Para isso, o sequenciamento genético continua sendo uma ferramenta essencial para gerar dados genômicos, impulsionando a resposta laboratorial e proporcionando melhor entendimento dos padrões evolutivos e de dispersão do SARS-CoV-2.

Nesse contínuo monitoramento, o LACEN/CE foi o primeiro laboratório no Brasil a identificar a sublinhagem JN.1 e BA.2.86.1, descendentes da VOI BA.2.86, através do sequenciamento genético, com dados gerados e liberados no GISAID em 30/11/2023.

Para atender às orientações feitas pelos organismos internacionais de saúde e as demandas governamentais, o LACEN-CE vem por meio deste documento apresentar seus resultados mais recentes nesta seara, obtidos de amostras colhidas entre as semanas epidemiológicas 47 a 49 deste ano.

AMOSTRAGEM

Foram selecionadas e sequenciadas, 47 amostras cuja coleta ocorreu de 21 de novembro a 05 de dezembro, semanas epidemiológicas de 47 a 49 de 2023, com CT (Cycle Threshold) ≤ 27 (critério essencial que indica alta viremia no paciente) e outros critérios de elegibilidade (como amostras de pessoas que foram a óbito ou que estão com sintomas graves da doença), além de um controle negativo. As amostras foram selecionadas de modo a manter a representatividade temporal, além de maximizar a representatividade de municípios do estado. Foi incluída também amostras de pacientes residentes em outros estados, mas que se encontravam no Ceará. Buscou-se englobar perfil epidemiológico heterogêneo, com diferentes faixas etárias, sexo e de diferentes macrorregiões do estado.

O sequenciamento foi feito utilizando a tecnologia Illumina no equipamento MiSeq™, onde 38 dos genomas obtidos possuem cobertura acima de 90%. As sequências genômicas do vírus SARS-CoV-2 foram montadas utilizando o software ViralFlow em sua versão mais atualizada (<https://viralflow.github.io/>, ViralFlow 1.0.0.0 atualizado em 11 de novembro de 2023) (DEZORDI et al., 2022). A classificação das linhagens foi feita com o pangolin através do próprio ViralFlow utilizando a versão mais recente do pangolin e de seu conjunto de dados (pangolin-data (v1.23.1), constellations (v0.1.12), scorpio (v0.3.19).

O sequenciamento genético das amostras selecionadas teve como objetivo realizar a vigilância genômica laboratorial, continuar avaliando a dispersão das VOCs no Ceará, especialmente a VOC Ômicron e monitorar, nesse momento, a ocorrência e dispersão de linhagens de interesse. Para tanto, foram selecionadas amostras de diferentes municípios do estado (Figuras 1 e 2).

AMOSTRAGEM

Das amostras com critérios elegíveis para o sequenciamento genético, 57,45% provinham de pacientes do sexo feminino (27/47) (Figura 3). Analisando por faixa etária, houve boa distribuição ao longo das diferentes faixas, com a maioria das amostras obtidas de pacientes menores de 1 ano e entre 41 a 60 anos (Figura 4).

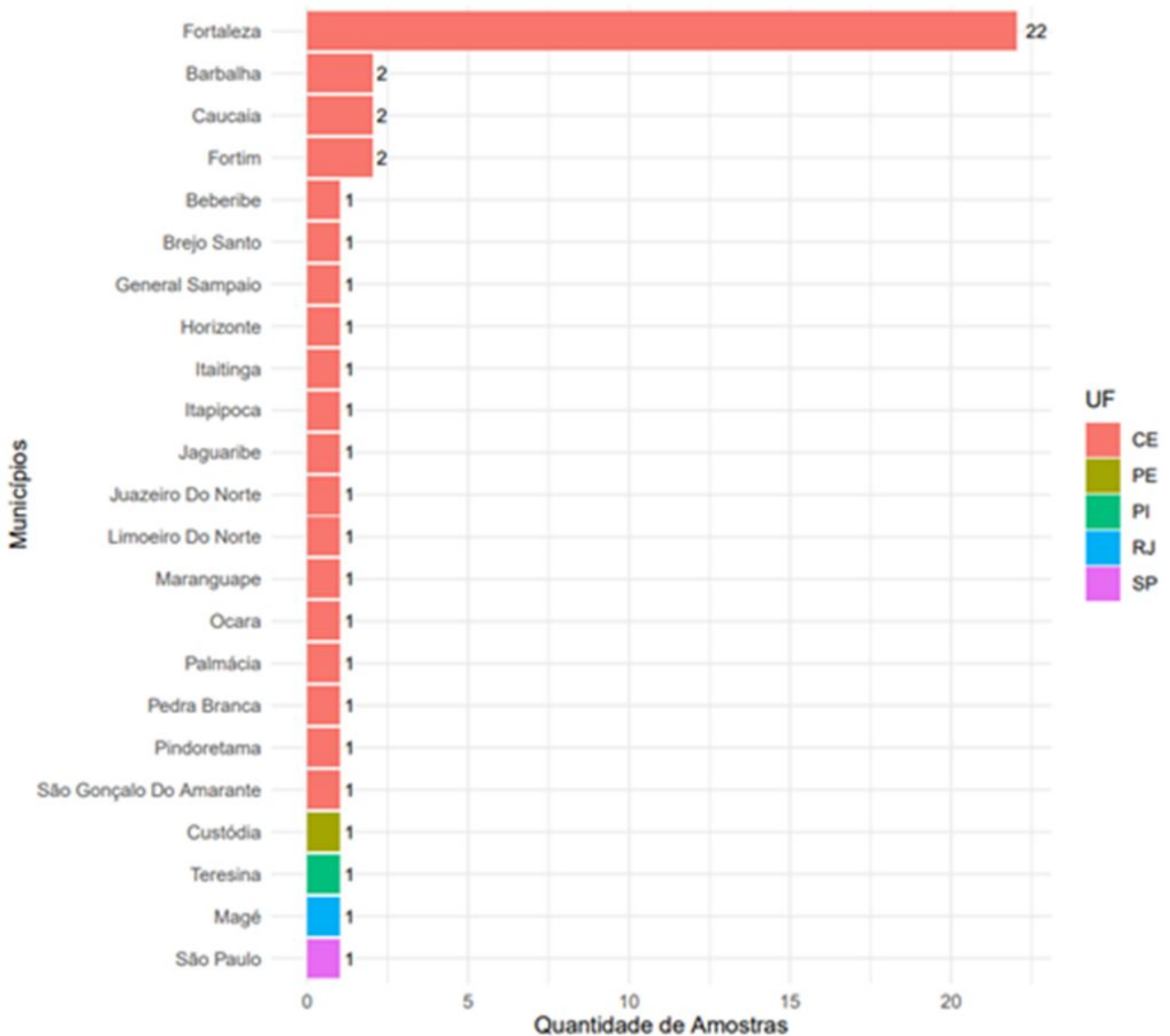


Figura 1: Município de residência dos pacientes cujas amostras foram sequenciadas para SARS-CoV-2.

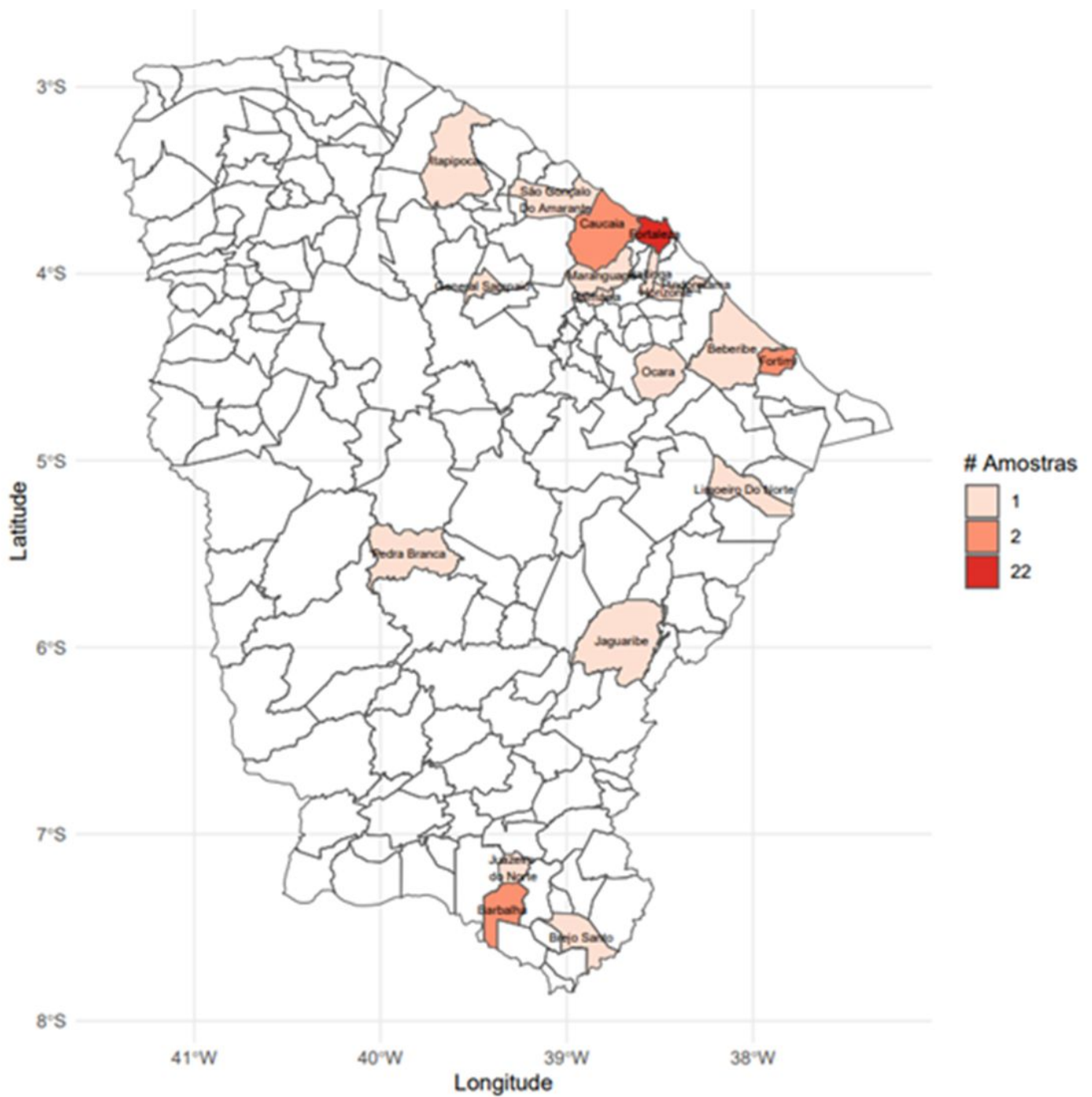


Figura 2: Mapa dos municípios de residência dos pacientes cujas amostras foram sequenciadas para SARS-CoV-2 no Ceará.

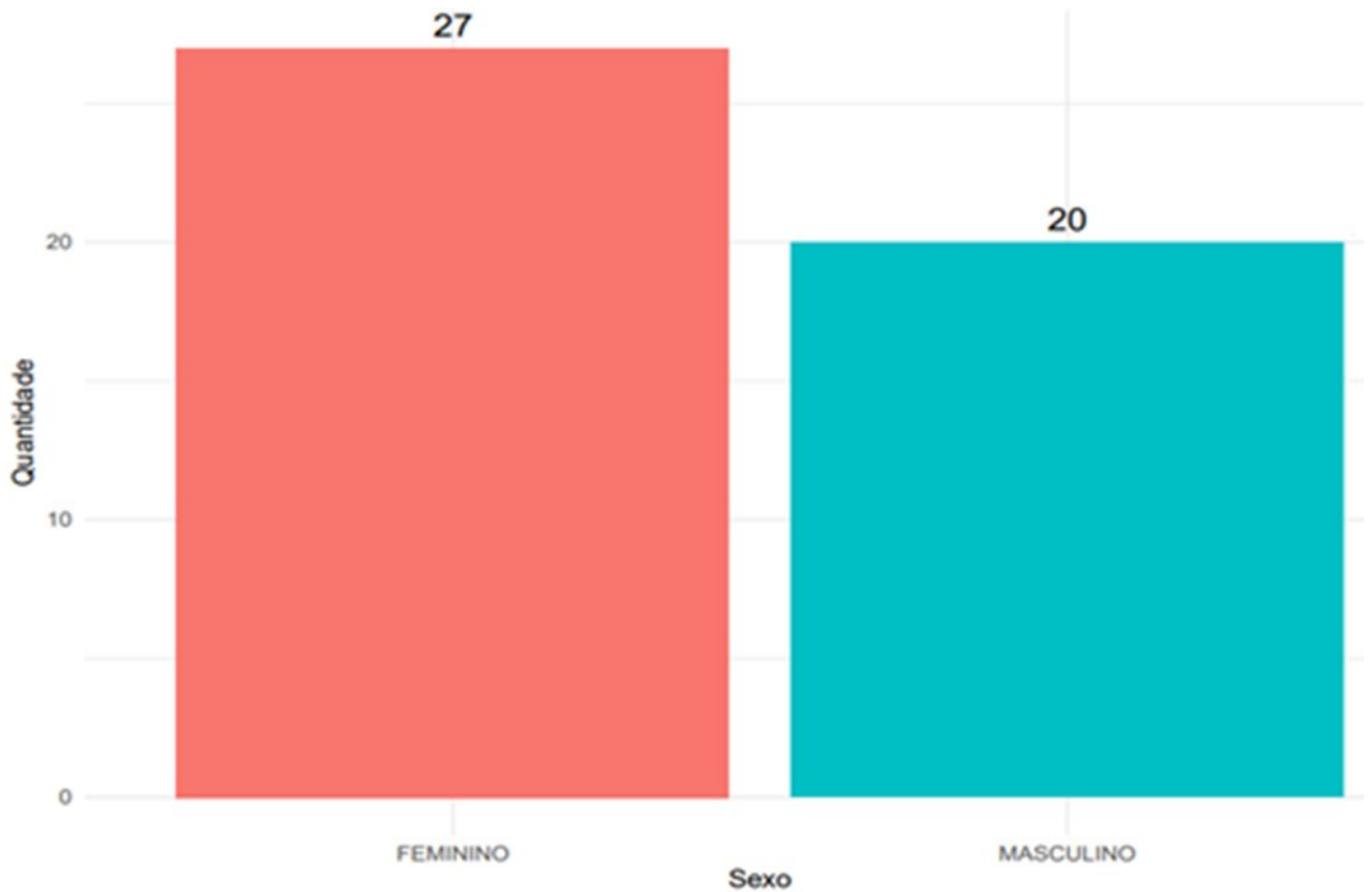


Figura 3: Sexo dos pacientes cujas amostras foram sequenciadas.

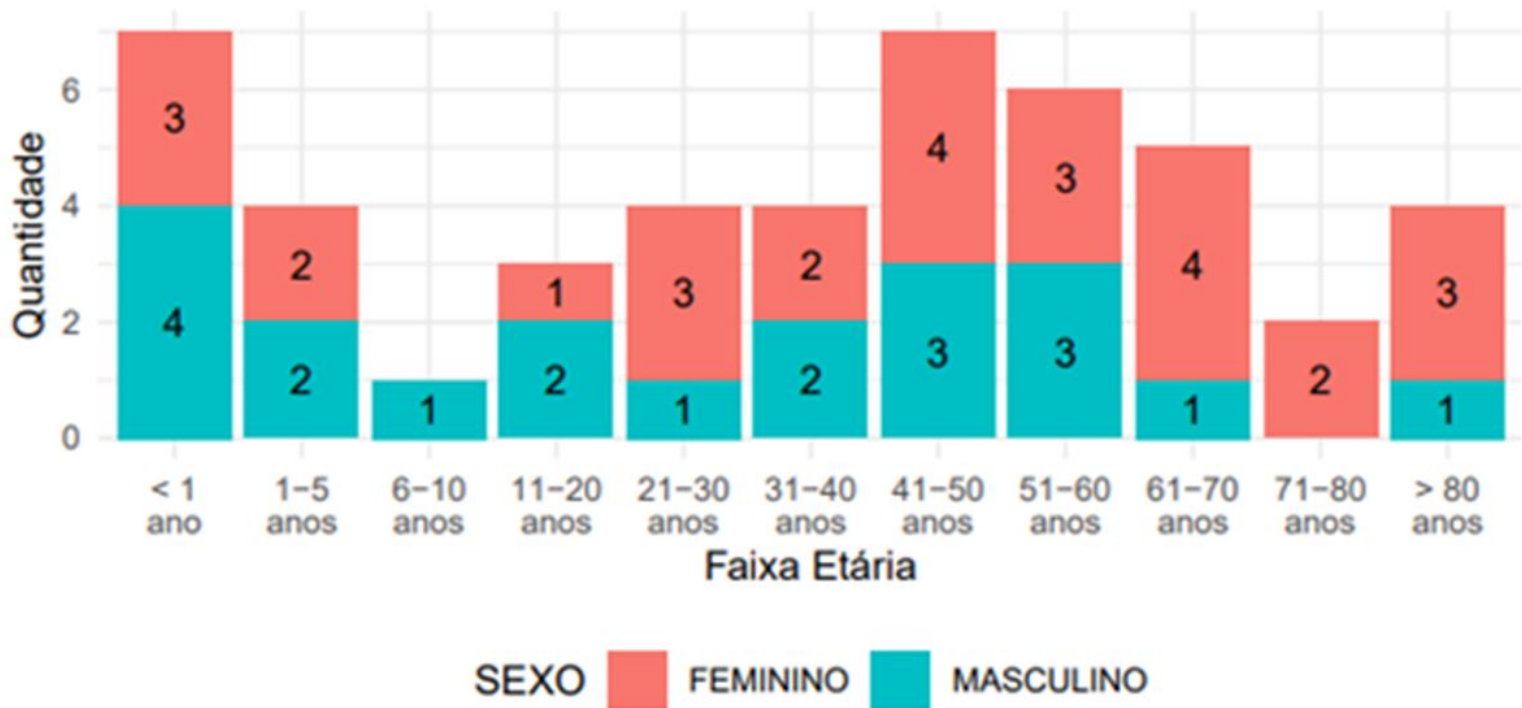


Figura 4: Idade dos pacientes cujas amostras foram sequenciadas.

As cores das barras indicam o sexo dos pacientes, seguindo a mesma legenda da figura 3.

RESULTADOS

Das 47 amostras sequenciadas, 38 apresentaram cobertura superior a 90% do genoma total. A linhagem encontrada em maior quantidade foi a JN.1 (33), seguida da linhagem JD.1.1.1 (4) e BA.2.86.1 (1).

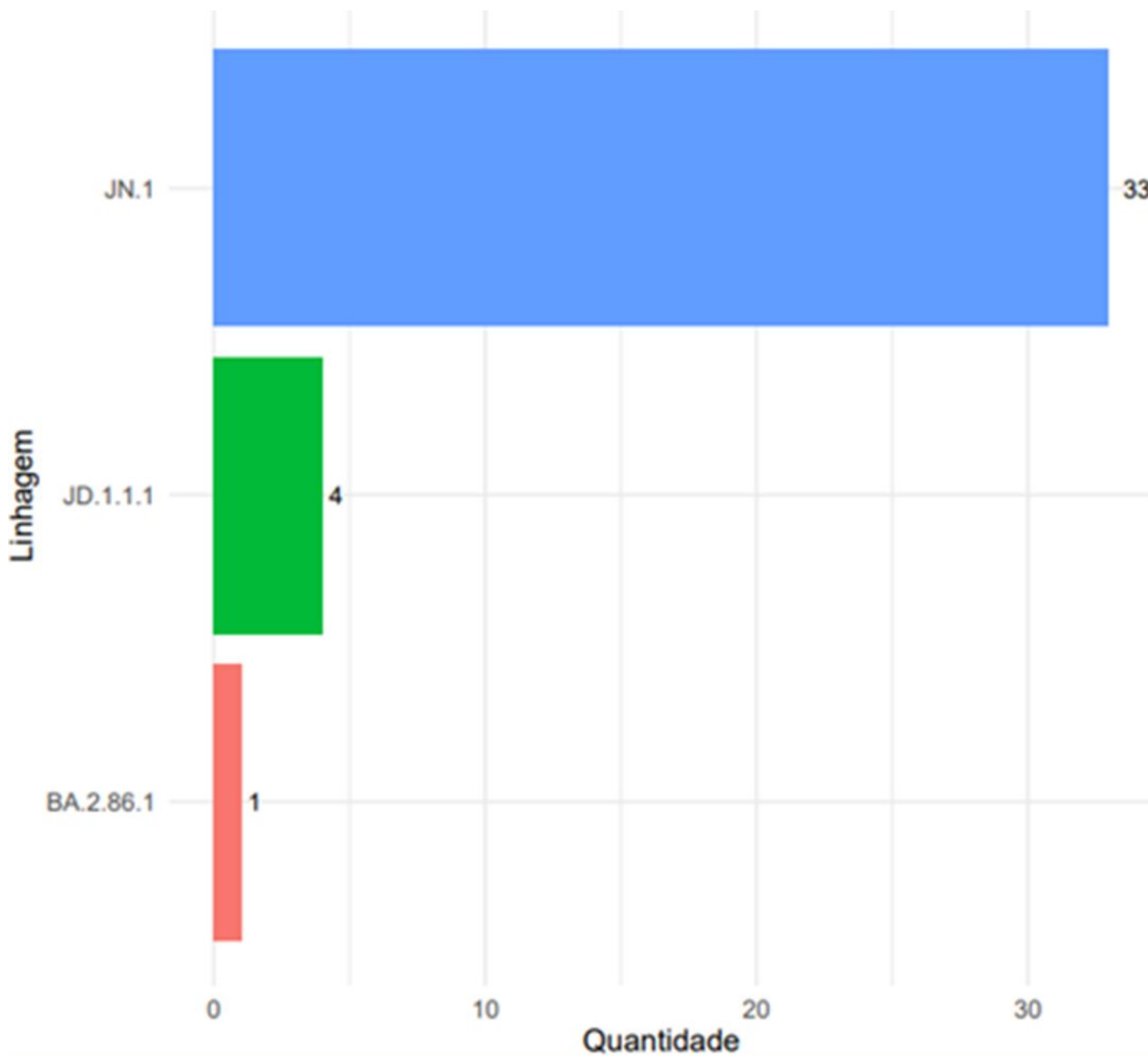


Figura 5: Linhagens identificadas nas amostras sequenciadas em dezembro de 2023.

RESULTADOS

A linhagem JN.1, encontrada em 33 amostras, carrega as mutações S:L455S, ORF1a:R3821K, ORF7b:F19L. Juntamente com a BA.2.86.1 (1 amostra), são descendentes da BA.2.86 que recentemente foram reclassificadas pela OMS como variante de interesse (VOI, *variant of interest*), de acordo com a NOTA TÉCNICA Nº 83/2023-CGVDI/DPNI/SVSA/MS de 21/11/2023. A linhagem JN.1 foi predominante nas semanas epidemiológicas com amostras sequenciadas (Figura 7).

A linhagem JD.1.1.1 (encontrada em 4 amostras) é descendente da linhagem JD.1.1 que se origina da linhagem XBB.1.5. A linhagem JD.1.1.1 tem a mutação de assinatura S:Y248H e foi nomeada em 26 de setembro de 2023 (AVICZHL2, 2023; ROEMER, 2023).

As relações entre as linhagens, suas nomenclaturas e antecessoras podem ser vistas na Figura 6.

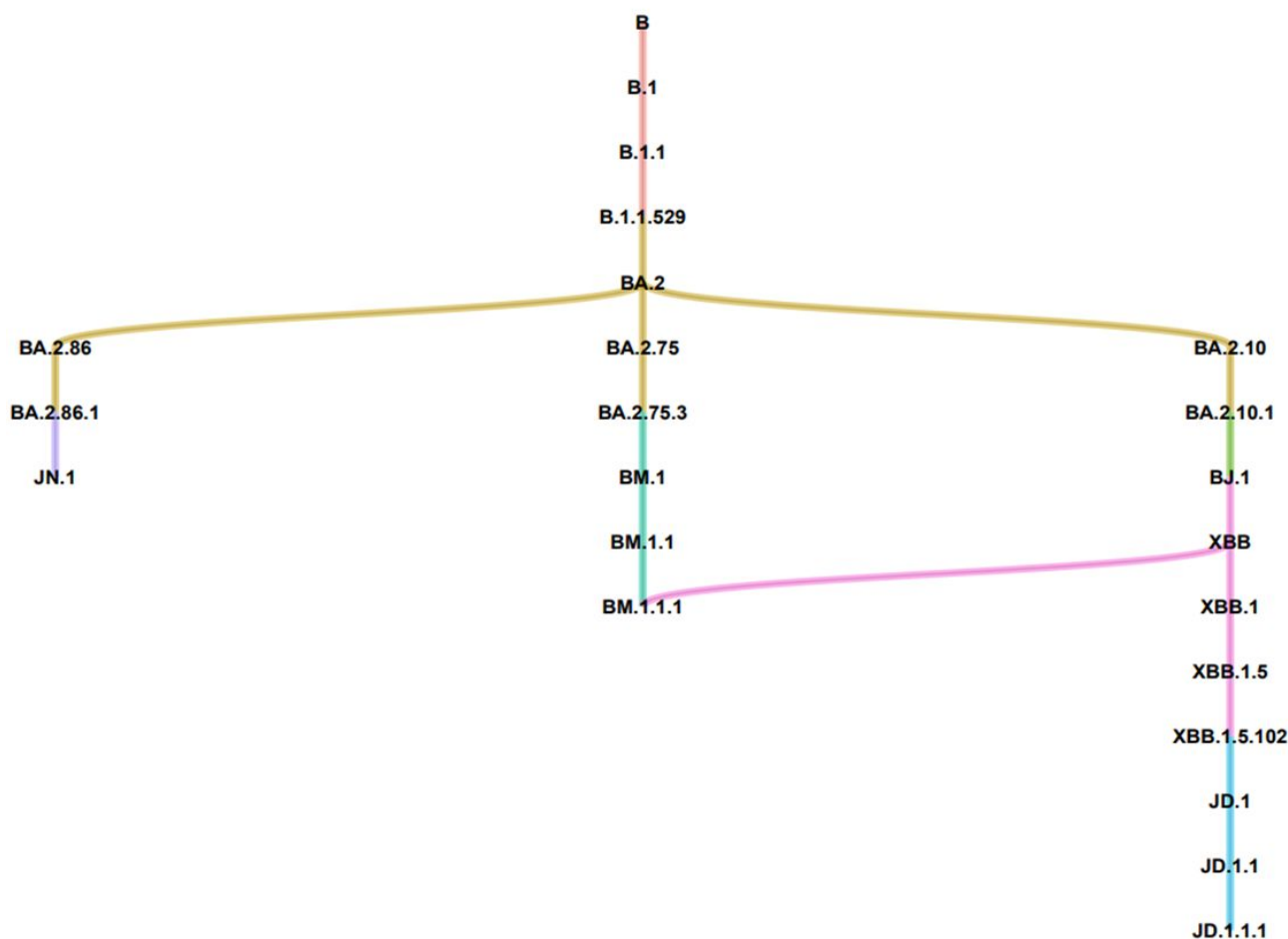


Figura 6: Versão mínima da origem das linhagens identificadas nas amostras sequenciadas em dezembro de 2023.

RESULTADOS

O protocolo para a nomeação de linhagens Pangolin (RAMBAUT et al., 2020) atribui um prefixo com letras e sufixo com números. As exceções estão na base da nomenclatura, em há duas sequências: **A**, representando a sequência Wuhan/WH04/2020 (EPI_ISL_406801) e **B** a sequência de dezembro de 2019 (Wuhan-Hu-1, MN908947). A partir delas, começa a nomenclatura adicionando sufixos numéricos, por exemplo B.1. Cada ponto no sufixo significa 'descendente de' (por exemplo, B.1.1 e B.1.2 descendem de B.1) e cada sufixo só pode ter até três pontos.

Depois disso, caso haja sequências descendentes, uma nova letra é escolhida para a nomear a nova linhagem e a nova letra passa a ser então um 'apelido' para a linhagem da qual descende diretamente. Ao acabarem as letras de A até Z, combinam-se as letras de AA até AZ, BA até BZ e assim sucessivamente. (por exemplo, BA é um apelido para B.1.1.529). No caso de variantes recombinantes, a letra X foi reservada para identificá-las. Qualquer variante que inicie com X se trata de uma recombinante, como é o caso de XBB, recombinante de BM.1.1.1 e BJ.1.

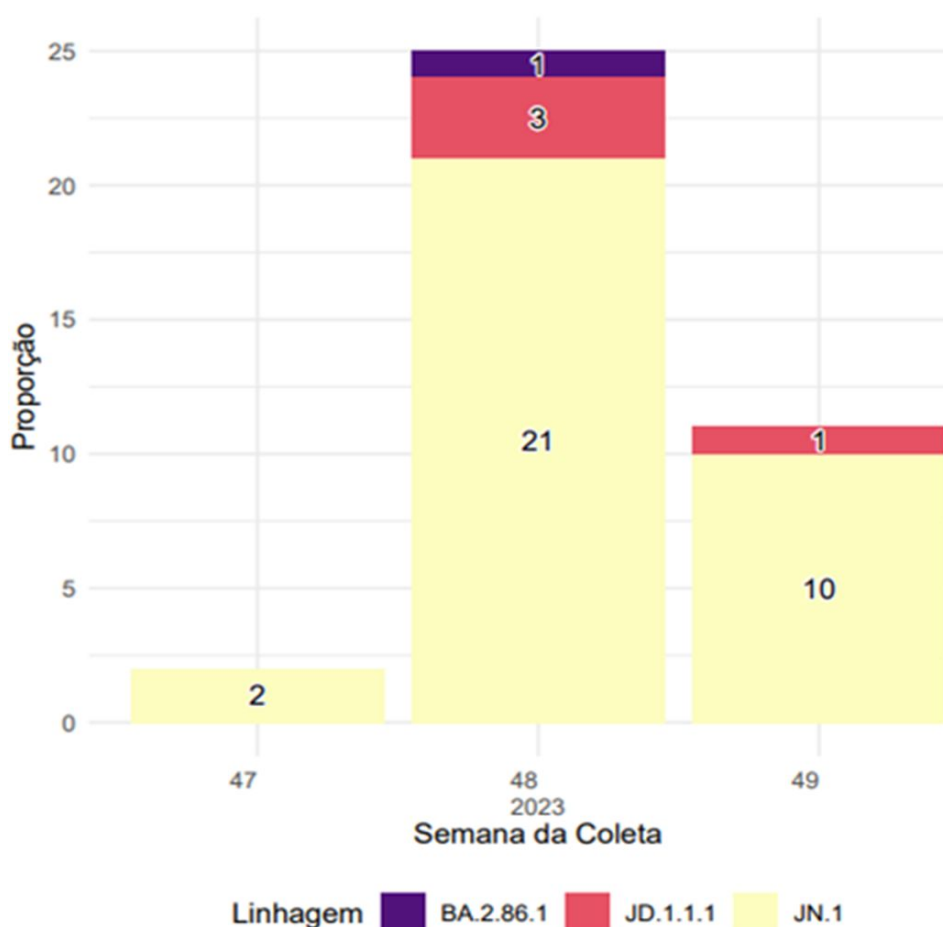


Figura 7: Linhagens identificadas por semana epidemiológica da coleta, Lacen, Ceará.

CONCLUSÃO

Em consonância com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o LACEN-CE está monitorando continuamente as subvariantes da Ômicron (SARS-CoV-2) e suas linhagens, realizando a vigilância genômica em amostras que contemplam os critérios de elegibilidade para a metodologia.

Nesse sequenciamento, realizado em 10 de dezembro de 2023, referente às semanas epidemiológicas (SE) 47 a 49 de 2023, foram encontradas no Ceará as linhagens **JN.1** (33 amostras); **JD.1.1.1** (4 amostras) e **BA.2.86.1** (1 amostra).

A OMS reclassificou a BA.2.86 e suas sublinhagens (incluindo JN.1, entre outras) como variante de interesse (VOI), considerando o número elevado de mutações identificadas na proteína Spike e o aumento do número de casos identificados com essa variante em vários países (47 países) em todo o mundo.

A OMS ainda menciona que, com base nas evidências limitadas disponíveis, o risco para a saúde pública representado pela BA.2.86 e suas sublinhagens é atualmente avaliado como baixo a nível global. Entretanto, diante dos últimos relatórios, estamos realizando análise dos nossos dados para melhor compreensão do impacto epidemiológico que a subvariante JN.1 pode ter em detrimento a sua prevalência no nosso estado.

RECOMENDAÇÕES

- Minimização dos riscos através do uso de máscaras, ventilação de ambientes e higienização das mãos.
- Busca ativa para a conclusão esquema vacinal básico, incluindo a dose de reforço, para todas as idades.
- Mobilização pela continuação do esquema vacinal atualizado com a vacina bivalente.
- Monitoramento contínuo do SARS-CoV2, por meio da testagem por RT-qPCR, independente da utilização de testes imunocromatográficos, pois possibilita a realização da Vigilância Genômica no Estado do Ceará.

Dessa forma, o sequenciamento genético torna-se um instrumento imprescindível para o monitoramento do padrão de circulação das VOCs, VOIs e VUMs de SARS-CoV-2, o entendimento da sua dispersão no passado, bem como detecção da introdução de novas sublinhagens no estado do Ceará.

Em parceria com a SESA-CE, o LACEN-CE segue em vigilância genômica investigando os casos suspeitos e realizando busca ativa sobre a dispersão e circulação do SARS-CoV-2 no estado do Ceará por meio de sequenciamento genético.

REFERÊNCIAS

AVICZHL2, X. Z. . JD.1.1+S:Y248H(8 seqs, 8 countries, first sample from traveller from Ethiopia). 2023. Disponível em: <<https://github.com/sars-cov-2-variants/lineage-proposals/issues/864>>.

DEZORDI, F. Z. et al. Viralflo: a versatile automated workflow for sars-cov-2 genome assembly, lineage assignment, mutations and intrahost variant detection. *Viruses*, MDPI, v. 14, n. 2, p. 217, 2022.

RAMBAUT, A. et al. A dynamic nomenclature proposal for sars-cov-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature microbiology*, Nature Publishing Group, v. 5, n. 11, p. 1403–1407, 2020.

ROEMER, C.-L. C. Designate JD.1.1.1 (XBB.1.5.102.1.1.1, S:Y248H) with 6 seqs. 2023. Disponível em > <<https://github.com/cov-lineages/pangodesignation/commit/1c2e370a4d265264a714efbebabc8360b9bb5c61>>.

TAG-VE, W. T. A. G. o. S.-C.-. V. E. W. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. 2023. [Accessado em: 13 de abril de 2023]. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-theupdate-of-who-s-working-d-efinitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variantsof-concern-and-variants-of-interest>>

WHO. Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest. 2023. [Accessado em: 13 de abril de 2023]. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-worki-ng-definitions-and-tracking-system-forsars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-inte-rest>>.



CEARÁ
GOVERNO DO ESTADO
SECRETARIA DA SAÚDE