

Orientação para vigilância de variantes do SARS-CoV-2

Orientação provisória

9 de agosto de 2021



OPAS

Pontos-chave

- Os riscos para a saúde pública das variantes conhecidas e emergentes de interesse (VOIs) e das variantes de preocupação (VOCs) podem ser categorizados em cinco domínios principais: maior transmissibilidade; evolução clínica mais grave; falha em ser detectada por ensaios diagnósticos; escape da imunidade natural ou derivada da vacina e diminuição da suscetibilidade à terapêutica.
- O sequenciamento genético de rotina é fundamental para acompanhar o surgimento e o impacto das VOIs e VOCs. Os países com capacidade limitada para realizar o sequenciamento são fortemente encorajados a tomar medidas para facilitar o acesso a parcerias regionais e internacionais de sequenciamento, ou aumentar sua capacidade por meio de sistemas de sequenciamento ou redes de laboratórios existentes.
- A amostragem para sequenciamento genético deve levar em consideração todos os seguintes subconjuntos, conforme viável:
 - amostras randomizadas, representativas da distribuição geográfica e demográfica das infecções por SARS-CoV-2;
 - amostragem direcionada com foco em subconjuntos específicos de casos associados a riscos para a saúde pública: falhas de diagnóstico, casos vacinados, reinfecções, casos imunocomprometidos;
 - surtos, alertas ou outros eventos incomuns.
- Tendências inesperadas ou sinais de vigilância epidemiológica de rotina (ou outras fontes), como tendências crescentes no curso da epidemia, com alto impacto na saúde pública, podem ser uma indicação de uma VOI ou VOC em potencial.
- Todas as sequências relatadas devem ser associadas a um conjunto mínimo de informações vinculadas, denominado metadados, e incluir detalhes essenciais. Se possível, devem ser incluídos metadados descritivos e metadados para caracterização.
- Uma combinação de ciência laboratorial, manifestações clínicas e investigações epidemiológicas detalhadas é necessária para caracterizar com precisão e rapidez os riscos para a saúde pública das variantes do SARS-CoV-2.
- O compartilhamento imediato de informações sobre sequências genômicas variantes do SARS-CoV-2 em bancos de dados públicos é parte integrante do entendimento e controle globais do SARS-CoV-2.

Objetivo do documento

Este documento tem como objetivo descrever um conjunto mínimo de atividades de vigilância recomendadas em nível nacional para detectar e monitorar a prevalência relativa de variantes do SARS-CoV-2 e delinear um conjunto de atividades para a caracterização e avaliação do risco apresentado por essas variantes. Também é fornecido um conjunto de indicadores para padronizar o monitoramento e a divulgação pública da circulação de variantes.

O documento destina-se principalmente às autoridades de saúde pública nacionais e subnacionais e aos parceiros que apoiam a implementação da vigilância de variantes do SARS-CoV-2. Orientações adicionais foram publicadas para as partes interessadas laboratoriais sobre testes diagnósticos [para SARS-CoV-2](#) e [sequenciamento para objetivos de saúde pública](#), com um [guia de implementação para sequenciamento do SARS-CoV-2](#).

Retrospectiva

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo com um genoma de 30 quilobases que, como todos os vírus, acumula mutações de nucleotídeos ao longo do tempo. Essas mutações resultam na formação de linhagens virais distintas. Desde sua caracterização, (1) foi realizado o sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 para identificar mutações e quaisquer substituições de aminoácidos correspondentes. Embora o surgimento dessas novas variantes seja esperado e a maioria não tenha impacto no comportamento viral, algumas mutações podem produzir alterações no fenótipo.

Os riscos para a saúde pública das variantes conhecidas e emergentes podem ser amplamente categorizados em cinco domínios principais:

- transmissibilidade aumentada, devido ao aumento da excreção viral, à afinidade de ligação a células hospedeiras ou à estabilidade do vírus;
- evolução clínica atípica (por exemplo, gravidade aumentada, sinais e sintomas atípicos);
- falha de diagnóstico: desempenho reduzido de alguns diagnósticos laboratoriais, particularmente ensaios moleculares, como teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) (2) e testes de diagnóstico rápido de detecção de antígeno aprovados;
- diminuição da efetividade da imunidade natural e derivada da vacina: a capacidade da variante de evitar parcialmente a resposta do anticorpo do hospedeiro e, potencialmente, aumentar a probabilidade de reinfecção ou escape da vacina;
- suscetibilidade diminuída à terapêutica: a capacidade potencial de uma nova variante de escapar de uma terapia com anticorpos é motivo de preocupação (3) e levou a mudanças nas recomendações sobre o uso de algumas terapêuticas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica as “variantes de interesse” (VOIs) ou as “variantes de preocupação” (VOCs) de acordo com o impacto global desses fatores. Em 9 de julho de 2021, a OMS designou sete VOIs e quatro VOCs. (4)

A vigilância genômica global para SARS-CoV-2 é uma função crítica de saúde pública, com o objetivo principal de orientar as decisões nacionais e globais sobre medidas sociais e de saúde pública (PHSMs), diagnósticos, terapêutica e vacinação. A vigilância de variantes pode ser feita por meio da vigilância genômica, bem como por meio da detecção de sinais epidemiológicos e tendências inesperadas. Essas duas vertentes de evidência devem ser reunidas em tempo hábil para fornecer uma ampla compreensão da evolução viral e seu possível impacto no controle da doença, a fim de orientar a resposta de saúde pública.

Apesar dos fenótipos preocupantes das VOIs e VOCs conhecidas, a OMS continua a recomendar a implementação e o ajuste das PHSMs para controlar a transmissão, conforme descrito nas [orientações existentes da OMS](#). No entanto, é necessário monitorar de perto o impacto das variantes atuais na eficácia das PHSMs.

A orientação sobre o teste diagnóstico para SARS-CoV-2 pode ser encontrada [aqui](#), e a orientação específica sobre o uso de testes de diagnóstico rápido de detecção de antígeno pode ser encontrada [aqui](#).

A evidência de que as vacinas podem ser menos protetoras contra uma variante específica pode ser sugerida por estudos de biologia genômica e estrutural, estudos em animais e testes de neutralização in vitro. Entretanto, a menor efetividade de uma vacina na proteção contra infecção e doença causada por uma variante em humanos fornece a evidência mais forte. Os dados epidemiológicos sobre o desempenho da vacina contra novas variantes advirão principalmente de estudos observacionais de efetividade da vacina (EV); ver o [Adendo à Avaliação de efetividade das vacinas contra COVID-19](#).

Mais variantes provavelmente continuarão a surgir à medida que a transmissão prossegue, podendo estar sujeitas a pressões seletivas da imunidade natural, do uso de vacinas e da terapêutica.

Metodologia

Esta orientação provisória da OMS foi redigida pela OMS e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC EUA) em consulta com os Centros Africanos para Controle e Prevenção de Doenças (ACDC), o Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças (ECDC), com feedback adicional de grupos consultivos de especialistas, como o Grupo Consultivo Técnico de Epidemiologia da OMS. A orientação é baseada em uma revisão de evidências emergentes sobre epidemiologia e métodos de caracterização de variantes, cobrindo todas as regiões, usando mecanismos de busca em inglês. Os tópicos de pesquisa incluíram: estratégia de amostragem voltada para a saúde pública, sequenciamento genômico, filogenia, epidemiologia genômica e métodos de vigilância, metadados genômicos e gerenciamento de banco de dados, análise de bancos de dados genômico para fins de saúde pública, bem como evidências de caracterização específicas para mutações específicas e variantes de preocupação e de interesse. As evidências foram sintetizadas seguindo as seções temáticas das orientações. Foram fornecidas referências adicionais por especialistas, e documentos de orientação existentes da OMS e outros parceiros também foram referenciados; ver a tabela a seguir. Este documento estará sujeito a atualizações conforme surgirem novas evidências e metodologias sobre a investigação de variantes.

1 Vigilância de variantes do SARS-CoV-2

1.1 Capacitação para sequenciamento genômico

As capacidades para atividades de sequenciamento do SARS-CoV-2 se expandiram consideravelmente com a evolução da pandemia. No entanto, a capacidade de sequenciamento varia significativamente dentro e entre os países. Como resultado, a quantidade de dados de sequência genética (GSD), a qualidade dos metadados que acompanham o GSD e o período de tempo desde a coleta da amostra até o sequenciamento e o relatório diferem amplamente entre os países. Para ajudar a enfrentar esse desafio, em 8 de janeiro de 2021, a OMS publicou dois documentos de orientação provisórios sobre o sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 para rastrear a propagação geográfica do vírus ao longo do tempo e garantir que as mutações com potencial de influenciar a transmissibilidade, a patogenicidade e que as contramedidas médicas sejam identificadas e avaliadas rapidamente: [Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 para objetivos de saúde pública](#) e [Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2: guia de implementação para máximo impacto na saúde pública](#). Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC EUA) também lançaram um conjunto de ferramentas de epidemiologia genômica da COVID-19. (6)

Os países com capacidade limitada para realizar o sequenciamento são fortemente encorajados a tomar medidas para facilitar o acesso às redes e parcerias de sequenciamento regionais e internacionais existentes. Os países também podem optar por aumentar a capacidade de sequenciamento por meio dos sistemas de vigilância existentes com capacidade de sequenciamento, como o Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe (GISRS) ou redes regionais existentes. O [Projeto de Fundo de Transporte](#) é projetado para apoiar o transporte de amostras para sequenciamento e compartilhamento de dados. As colaborações com laboratórios experientes e outros parceiros em potencial podem incluir departamentos de saúde pública, organizações sem fins lucrativos, centros acadêmicos ou entidades comerciais. Além do sequenciamento genômico completo, os países também podem rastrear mutações conhecidas, utilizando ensaios de detecção de mutação baseados em RT-PCR; os países são incentivados a estabelecer procedimentos claros para seu uso.

1.2 Definições de variantes

A OMS divulgou definições de casos para as variantes do SARS-CoV-2 de interesse e de preocupação. Elas podem ser atualizadas regularmente. Consulte a [página da internet sobre variantes da OMS](#) para obter as definições mais recentes e a lista das VOIs e VOCs mais recentes.

1.3 Desencadeadores de alerta de variantes

Tendências inesperadas ou sinais de vigilância epidemiológica de rotina (ou outras fontes) que indicam maior impacto do curso da pandemia na saúde pública podem ser uma indicação de uma VOI ou VOC em potencial.

1.3.1 Vigilância epidemiológica de rotina

A OMS recomenda o seguinte conjunto mínimo de variáveis a serem incluídas na **vigilância epidemiológica semanal**.

- Número de casos confirmados.
- Número de casos prováveis.
- Número de mortes confirmadas.
- Número de mortes prováveis.
- Número de indivíduos hospitalizados (confirmados e prováveis).
- Número de altas (confirmado e provável).
- Número de profissionais de saúde infectados (confirmados + prováveis) como um subconjunto da contagem total de casos.
- Número de profissionais de saúde que morreram devido à COVID-19 (confirmado + provável) como um subconjunto da contagem total de mortes.
- Número de pessoas testadas.
- Número de pessoas testadas por PCR.
- Casos confirmados + prováveis por faixa etária e sexo (ver a seguir).
- Mortes confirmadas + prováveis por faixa etária e sexo (ver a seguir).
- Classificação da transmissão.

As seguintes categorias de faixa etária (em anos) são recomendadas: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, e >80.

Além dessas variáveis, o monitoramento da ocupação de UTI e da cobertura vacinal dos subgrupos da população-alvo pode melhorar a vigilância de rotina para alertas.

O monitoramento semanal de indicadores epidemiológicos em uma granularidade geográfica alta permite a detecção oportuna de qualquer desvio das tendências ou sinais inesperados. Isso permite o direcionamento precoce da investigação e amostragem para sequenciamento. A análise deve levar em consideração as medidas sociais e de saúde pública, o índice de rigor (7) e quaisquer outros parâmetros que possam impactar a transmissão (por exemplo, reuniões em massa).

Tabela 1: Exemplos de indicadores de vigilância de doenças, limites de alerta e desencadeadores

Indicadores	Alerta
Casos	Aumento/desvio da tendência
Casos desagregados por idade	Aumento em faixas etárias específicas (menores de 18 anos, menores de 65 anos; a ser determinado localmente)
Casos entre profissionais de saúde e cuidadores	Aumento/desvio da tendência
Razão de letalidade	Aumento/desvio da tendência
Mortes desagregadas por idade	Aumento em faixas etárias específicas
Hospitalizações/admissões na UTI ou taxa de ocupação de leitos	Aumento em faixas etárias específicas
Taxa de positividade do teste	Aumento/desvio da tendência

Esses desencadeadores e limites devem ser adaptados às situações locais, à capacidade de investigação e à sensibilidade desejada.

Se não houver sistemas de vigilância de rotina em vigor para monitorar as admissões em hospitais ou em UTI ou a capacidade dos leitos, a demanda por oxigênio e ventiladores pode indicar um surto de doença grave, que pode ou não ter sido causado por uma variante emergente com aumento da virulência. Esses indicadores podem ser acompanhados com monitoramento conjunto dos fornecedores de suprimentos farmacêuticos e biomédicos.

Da mesma forma, aumentos na transmissão além do que poderia ser esperado, dados os níveis de imunidade da população, também justificam investigações adicionais. Por exemplo, a transmissão comunitária sustentada em áreas em que a cobertura vacinal é alta ou onde há altos níveis de infecção prévia pode indicar a presença de uma variante capaz de escapar da resposta imune. Consulte as [orientações sobre a efetividade da vacina no contexto de novas variantes do SARS-CoV-2](#).

Se uma investigação de casos robusta e os protocolos de rastreamento de contatos estiverem em vigor, uma proporção crescente de contatos que se tornam casos (ou seja, taxa de ataque secundário inesperadamente alta em comparação com estudos realizados em locais semelhantes, como residências) pode fornecer um sinal semelhante.

Tendências na mortalidade no nível administrativo mais baixo disponível podem revelar um aumento na taxa de mortalidade em populações específicas, e a razão de letalidade (CFR, do inglês *case fatality ratio*) pode ser estimada se dados de vigilância baseados em casos que cobrem o mesmo período de tempo e região geográfica também estiverem disponíveis (ver [Informe científico sobre razão de letalidade](#)). Aumentos na CFR podem justificar investigação adicional por meio da caracterização genômica, embora as tendências na mortalidade provavelmente não revelem uma variante com maior gravidade, a menos que haja uma mudança drástica na CFR. Um desacoplamento entre as tendências de mortalidade e incidência (ou seja, mortalidade mais alta do que o esperado para uma determinada incidência) também pode ser um indicador do aumento da gravidade da doença.

1.3.2 Vigilância baseada em eventos

Relatos de surtos que se espalham rapidamente em unidades de saúde ou comunidades podem levantar a preocupação de que esses eventos se devam a uma variante que se espalha mais facilmente de pessoa para pessoa. Relatórios semelhantes de populações com expectativa de alto nível de imunidade (devido à infecção prévia ou alta cobertura vacinal) podem indicar a presença de uma variante capaz de escapar da resposta imune.

Surtos que resultam em níveis inesperadamente altos de morbidade e mortalidade (de outra forma inexplicados pelos dados demográficos e comorbidades da população afetada, manejo de casos clínicos ou capacidade de hospitalização, escassez de suprimentos médicos ou outros fatores) podem ocorrer devido a uma variante que causa doença mais grave.

Dependendo da capacidade, esses relatórios podem desencadear uma investigação de campo. As amostras coletadas durante essas investigações podem justificar a priorização do sequenciamento.

Relatos de *clusters* de doenças respiratórias que atendem à definição de caso suspeito ou provável de COVID-19, mas com teste negativo para SARS-CoV-2 e sem um diagnóstico clínico alternativo, também podem justificar investigação.

1.3.3 Vigilância ambiental

Se houver sistemas de vigilância existentes que foram implementados para monitorar RNA do SARS-CoV-2 em águas de esgoto, eles podem ser aproveitados na vigilância de variantes. O RNA viral pode ser sequenciado diretamente de águas de esgoto, podendo fornecer uma ideia inicial de que uma VOC conhecida esteja sendo transmitida. Existem vários exemplos do mundo real de sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 em águas de esgoto, revelando variantes de preocupação, (8,9), (10) mas a associação temporal e quantitativa com a transmissão na comunidade requer um estudo mais aprofundado. (11)

1.4 Estratégias de amostragem

As estratégias de amostragem vão variar dependendo dos objetivos nacionais de vigilância de variantes. Os objetivos principais podem incluir:

- a) detecção de variantes circulando em níveis baixos;
- b) monitoramento da prevalência relativa de variantes ao longo do tempo e áreas geográficas;
- c) investigação de casos particulares de interesse para a saúde pública.

Em termos gerais, os objetivos (a) e (b) podem ser alcançados por meio da vigilância de rotina de uma amostra randomizada. O objetivo (c) requer amostra direcionada.

Nos países com alta capacidade de sequenciamento, os objetivos prioritários devem ser a) detectar variantes; e b) monitorar a prevalência relativa de variantes. Os países com baixa capacidade de sequenciamento devem se concentrar em b) monitoramento da prevalência relativa de variantes.

1.4.1 Amostragem representativa para vigilância de rotina

A amostragem representativa randomizada pode ser definida como uma seleção de um subconjunto de uma dada população-alvo, representativa da situação da população-alvo. Os critérios que explicam a distribuição representativa de uma amostra devem incluir pelo menos idade, sexo, espectro clínico e distribuição geográfica.

As principais considerações dos sistemas de vigilância delineadas em outros documentos da OMS (por exemplo, [orientação do GISRS](#)) permanecem relevantes, particularmente: coleta sistemática de amostras, amostragem geograficamente relevante e sustentável com frequência regular; amostragem de uma população representativa; e fornecendo sequenciamento e análise de amostra em tempo hábil.

Ao conduzir a vigilância genômica, é importante levar em consideração o intervalo de tempo entre a infecção e a disponibilidade dos dados da sequência. Fatores que contribuem para a falta de um momento oportuno incluem atrasos entre a coleta de amostras e o recebimento das amostras pelo laboratório de sequenciamento; tempo de processamento laboratorial; análise de bioinformática; e o tempo necessário para fornecer dados às autoridades de saúde pública ou para publicar dados de sequência em bancos de dados públicos. Devem ser feitos esforços para melhorar a escolha do momento oportuno dessas ações em todas as fases. A coleta de rotina de amostras de vigilância em um intervalo de tempo fixo e repetitivo garantirá que os dados atrasados sejam atualizados regularmente. Como a prevalência relativa de variantes pode mudar rapidamente, é recomendada uma coleta regular de amostras, de preferência semanalmente. Isso também permite que as séries temporais ofereçam representatividade altamente dinâmica.

Os métodos de seleção de uma amostra representativa podem variar por país e basear-se em sistemas de vigilância locais, sejam de rotina ou sentinela, como a rede de locais sentinela GISRS para doenças semelhantes à gripe/infecção respiratória aguda grave (ILI/SARI). Como a incidência pode flutuar rapidamente, a amostragem de um número fixo de casos (em oposição a uma proporção fixa de casos) pode ser mais logisticamente viável para o envio e sequenciamento laboratorial de modo a prever as necessidades de recursos e padronizar protocolos.

Tabela 2: Sensibilidade e especificidade das estratégias de sequenciamento

	Prós	Contras
1- Amostragem representativa randomizada	Alta sensibilidade	Grande tamanho de amostra: desafio de capacidade
2- Amostra fixa de locais sentinela	Praticidade operacional; se estável, pode permitir acompanhamento da tendência das variantes circulantes	Sensibilidade baixa Baixa representatividade (geográfica, populacional)

1.4.1.1 Metodologias de amostragem

Os cálculos de tamanho da amostra pressupõem que os espécimes sejam amostrados randomicamente, sendo, portanto, provavelmente representativos, pressupondo que as amostras positivas são em si uma representação verdadeira das taxas de infecção subjacentes. Se os casos diagnosticados forem uma amostra representativa de todos os casos de COVID-19 porque a cobertura diagnóstica é igualmente distribuída por todo o país, uma amostra não ajustada de amostras positivas identificadas por meio do sistema clínico pode ser suficiente para garantir uma representatividade razoável.

No entanto, em muitos países, a cobertura diagnóstica é desigual devido às disparidades no acesso a cuidados de saúde e diagnósticos ou ao uso extensivo de rastreamento de contatos para identificação de casos. Se a cobertura diagnóstica não for distribuída igualmente, a ponderação da amostra pode ajustar isso parcialmente. Isso pode ser

obtido solicitando-se às áreas com cobertura diagnóstica mais baixa que enviem uma proporção maior de amostras do que as áreas com pronto acesso a diagnósticos.

As opções de coleta de amostras representativas podem incluir amostragem sistemática (seleção de amostras em intervalos regulares) e amostragem randomizada (seleção de amostras gerada randomicamente). A escolha dos métodos deve ser validada comparando-se a distribuição dos critérios de representatividade (por exemplo, idade, sexo, espectro clínico e distribuição geográfica) em toda a amostra.

Se uma amostra verdadeiramente representativa for difícil de se obter, a vigilância sentinela de locais já inscritos na vigilância SG, IRA e SRAG pode prover uma plataforma valiosa. A coleta de um número padrão de amostras de locais sentinela, em vez de ter como objetivo o fato de ser “representativo” geograficamente, pode prover maior estabilidade e melhorar a qualidade das amostras e metadados associados, garantindo a comparabilidade ao longo do tempo para permitir o monitoramento de tendências. No entanto, dependendo dos locais sentinela existentes, essa estratégia pode levar a estimativas tendenciosas da prevalência relativa de variantes e da exclusão de algumas populações ou ambientes.

A metodologia de amostragem deve ser documentada e levada em consideração durante a análise e interpretação dos dados.

1.4.1.2 Cálculo de tamanho de amostragem

- **Amostragem representativa randomizada**

Várias calculadoras de tamanho de amostra (12,13) podem ajudar a refinar o número de espécimes de uma amostra representativa que tenha que passar por sequenciamento genômico para detectar variantes que circulam em níveis baixos com um nível de confiança especificado. Dado que a capacidade de sequenciamento é altamente variável entre os países, e os tamanhos de amostra alcançáveis podem ser altamente dependentes da capacidade, é possível usar essas mesmas calculadoras de tamanho de amostra para “calcular retroativamente” o nível de confiança e precisão nos dados de sequência disponíveis.

O ECDC divulgou [orientações detalhadas](#) sobre os cálculos de tamanho de amostra para detectar e monitorar a proporção de variantes que circulam em níveis baixos, incluindo tabelas que mostram o tamanho de amostra necessário em várias situações e os parâmetros e as equações subjacentes para facilitar a replicação. As considerações ao se identificar uma amostra incluem:

- Nível de precisão/sensibilidade de detecção:
 - uma variante que circula em um nível baixo (por exemplo, 1%) exigirá amostra maior do que a necessária para se detectar uma variante que circula em um nível mais alto;
 - a capacidade de detectar uma mudança na prevalência relativa de uma variante de 2,5% a 5% exigirá uma amostra maior do que a necessária para detectar mudança de 2,5% a 10%.
- Nível de confiança necessário (por exemplo, 95% de confiança)
- Nível de transmissão dentro do país (uma amostra maior será necessária quando a incidência for alta e houver muitas pessoas com infecção por SARS-CoV-2)
- Unidade de tempo de amostragem (amostragem regular, rotineira semanal, a cada duas semanas ou a cada mês) é necessária, porque a prevalência relativa das linhagens pode mudar rapidamente.

A sensibilidade necessária para detectar variantes que circulam em níveis baixos, mudanças na prevalência relativa de linhagens variantes e o nível de confiança dos resultados da vigilância são decisões tomadas em nível de país. Em geral, para fins de saúde pública, a sensibilidade para detectar variantes que circulam em níveis baixos pode ser o principal impulsionador das decisões sobre o tamanho da amostra, porque a importância para a saúde pública da detecção de uma variante que não havia sido detectada antes pode ser maior do que a detecção de uma mudança modesta na prevalência relativa de uma determinada linhagem. Além disso, as estimativas do tamanho de amostra necessário para monitorar a prevalência relativa são complicadas pelo número de linhagens diferentes em circulação local.

Tabela 3: Tamanhos de amostra necessários para detectar uma mudança significativa (com 95% de confiança) da prevalência relativa

Número semanal de detecções do SARS-CoV-2	Tamanho da amostra com base na diferença na proporção de uma determinada variante, de uma semana para outra	
	De 2,5% para 5%	De 2,5% para 10%
> 100.000	725	129
10.001–100.000	705–720	129
5.001–10.000	676	128
2.501–5.000	634	126
1.000–2.500	563	123
500–1.000	421	115
<500	296	103

Conforme descrito, é difícil identificar e sequenciar uma amostra verdadeiramente randomizada. No entanto, se os vieses forem bem compreendidos, o ajuste pode ser possível quando os resultados da sequência estiverem disponíveis, possibilitando o fornecimento de estimativas de prevalência menos tendenciosas. Além disso, dado o atraso inevitável entre a coleta das amostras e a disponibilidade de resultados de sequência, as abordagens de modelagem podem projetar um estado atual de prevalência de linhagem relativa com base nos dados de sequência disponíveis e taxas de crescimento de linhagem, ver [CDC MMWR](#) (15) e Galloway *et al.* sobre o surgimento da variante Alfa (B1.1.7.1.7). (16)

- **Tamanhos de amostra fixos**

Nos países com capacidade laboratorial mínima, o sequenciamento de um mínimo de 15 amostras por semana provenientes de locais sentinela fornece uma linha de base para iniciar o trabalho ([WHO GISRS 2021](#)). O CDC da África e a rede Pathogen Genome Initiative (PGI) têm como objetivo coletar uma amostra randomizada de pelo menos 50 espécimes positivos de cada país por semana, com o objetivo de estabelecer uma estrutura de amostragem de rotina sustentável para os países africanos, (14) ao passo que o [Escritório Regional da OMS para as Américas/Organização Pan-Americana da Saúde \(OPAS\) recomenda](#) que os países sequenciem pelo menos 50 amostras positivas por mês. Isso é aproximadamente equivalente à detecção de pelo menos uma amostra de uma variante que tem 5% de prevalência no período de amostragem determinado. Se o tamanho da amostra for fixo, o nível de confiança da não detecção de uma variante específica pode ser “calculado retroativamente”. (12)

1.4.2 Amostragem direcionada

O sequenciamento direcionado de amostras com uma probabilidade pré-teste mais alta de ser uma VOI ou VOC pode ser benéfico, além das estratégias anteriores.

Os possíveis desencadeadores do sequenciamento direcionado para vigilância incluem (ver seção 3.3):

- características de nível de amostra [por exemplo sequenciamento genômico com base em resultados de ensaios de triagem, tais como ensaios de detecção de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) baseados em PCR];
- características de nível individual (por exemplo, características clínicas; pacientes imunocomprometidos e sequenciamento seletivo de escape da vacina);
- características ambientais (por exemplo, evidência de sequências variantes provenientes da vigilância de águas de esgoto).

1.4.2.1 Características de nível de amostra

Uma variedade de primers e sondas RT-PCR específicos de mutações comuns às VOCs estão agora disponíveis. (17) (18) Esses ensaios se baseiam na detecção de polimorfismos de nucleotídeo único ou múltiplos (SNPs) que são

característicos de linhagens específicas ou compartilhados por várias linhagens e que, geralmente, se acredita que contribuam para uma mudança fenotípica. No entanto, essas mutações também podem estar presentes em não VOCs, portanto, a confirmação por sequenciamento genômico é necessária para a atribuição de linhagem definitiva.

As abordagens baseadas em PCR seguidas por sequenciamento do genoma completo (WGS) têm várias vantagens. Em primeiro lugar, o RT-PCR está mais prontamente disponível e exige menos recursos do que o sequenciamento e, portanto, pode ser feito em uma área geográfica mais ampla em maior volume. Em segundo lugar, os resultados do RT-PCR podem fornecer informações mais rapidamente do que o WGS, o que geralmente requer transporte da amostra para um laboratório de referência. Terceiro, se aplicada a um tamanho de amostra maior do que a do WGS, a pré-triagem de PCR pode permitir a detecção de uma linhagem que circula em uma frequência relativa baixa.

No entanto, a restrição do sequenciamento a amostras que foram pré-selecionadas usando os testes SNP RT-PCR tem limitações. Em primeiro lugar, os ensaios de PCR são tendenciosos no tocante a mutações características das VOCs conhecidas e, portanto, provavelmente não fornecem uma imagem representativa de todas as linhagens circulantes. Da mesma forma, se uma linhagem conhecida adquirir novas mutações que não sejam visadas pelo ensaio SNP PCR específico em uso, elas não serão detectadas. Em segundo lugar, se estiverem sendo usados repositórios públicos para estimar proporções de linhagem e a pré-triagem por PCR estiver gerando viés nas amostras que passam por WGS com subsequente upload para os repositórios, os dados publicamente disponíveis podem ficar mais distorcidos. Terceiro, a pré-triagem de PCR pode atrasar o tempo para se obter os dados da sequência do genoma. Além disso, se o WGS for feito em um subconjunto de amostras que já foram pré-selecionadas usando os ensaios SNP PCR e também usadas para detectar e monitorar outras variantes, o cálculo da prevalência esperada precisará ser descrito e ajustado para viés.

1.4.2.2 Características de nível individual

Algumas variantes têm características fenotípicas que são potencialmente preocupantes devido à sua capacidade de se espalhar mais facilmente de pessoa para pessoa, causar doença mais grave ou diminuir o impacto das medidas sociais e de saúde pública (PHSMs), diagnósticos, terapêuticas e vacinas disponíveis.

As características fenotípicas identificáveis por médicos e agências de saúde pública podem ser usadas para priorizar amostras para sequenciamento genômico. Estas incluem amostras de:

- casos de infecção por SARS-CoV-2 em pessoas que foram totalmente vacinadas;
- casos de infecção por SARS-CoV-2 em pessoas previamente infectadas;
- casos em que há discordância inesperada entre os testes diagnósticos, como em grupos de indivíduos com teste rápido de antígeno positivo, mas negativo por RT-PCR (ou vice-versa); exclusão característica e recorrente em um único gene-alvo em um ensaio de PCR multialvo; ou em que os resultados dos testes de compartimento de amostra sejam discrepantes (por exemplo, trato respiratório superior versus inferior);
- grupos de pacientes com comorbidades que aumentam a probabilidade de replicação e excreção viral prolongada, como pacientes imunocomprometidos (19-21);
- *clusters* de casos com quadro clínico incomum (por exemplo, doença excepcionalmente grave, sintomas incomuns);
- *clusters* de casos sugestivos de transmissão zoonótica (por exemplo, em meio a pessoas que trabalham com animais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2);
- casos que inesperadamente apresentam má resposta à terapêutica.

Alternativamente, um direcionamento com base em características epidemiológicas, como histórico de viagens, principalmente viagens recentes a uma área com alta incidência de uma VOC conhecida, pode ser usado para priorizar as amostras. (22)

1.4.2.3 Características ambientais

A detecção de sequências variantes em águas de esgoto pode sinalizar a circulação de uma variante e ajudar a direcionar mais investigações e sequenciamento para uma determinada área geográfica (por exemplo, assentamento

informal) ou local (por exemplo, prisão, instituição de longa permanência, navio de passageiros) em que o sequenciamento randômico seja difícil.

1.5 Metadados para vigilância genômica

Todas as sequências devem ser associadas a um conjunto mínimo de informações vinculadas, denominado metadados, que são descritos no [Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2: guia de implementação para máximo impacto na saúde pública](#), da OMS.

Além dos metadados descritos no documento citado, outras variáveis são valiosas nas análises epidemiológicas aprofundadas para caracterizar as variantes e o seu risco para a saúde pública. A identificação dessas variáveis provavelmente exigirá o envolvimento de diferentes partes interessadas em sistemas díspares de saúde pública e clínica (por exemplo, prontuários, laboratório de diagnóstico, serviços de vacinação), e provavelmente nem todas as amostras terão todos os metadados associados. No entanto, o compartilhamento de dados publicamente entre os sistemas facilitará a avaliação rápida e abrangente das variantes do SARS-CoV-2.

A Tabela 4 a seguir descreve três camadas de metadados, com prioridade decrescente:

- **Prioridade máxima:** Os metadados básicos devem sempre incluir pelo menos a data e o local da coleta da amostra (país e estado ou província). São necessárias informações sobre o local e a hora da coleta das amostras para rastrear a disseminação das variantes. O laboratório de diagnóstico de origem, o laboratório que realiza o sequenciamento e a espécie hospedeira (humano versus animal) também são requisitos mínimos.
- **Segunda prioridade:** A segunda camada de metadados – que é a chave para desencadear investigações adicionais sobre a caracterização – é descritiva. Traz contexto para as informações de sequência do genoma e os objetivos de sequenciamento. Independentemente da estratégia de amostragem usada, a segunda camada de metadados inclui as características do paciente (idade, gênero, raça e etnia, conforme relevante) e características epidemiológicas (por exemplo, data de exposição e início) associadas a uma VOC ou VOI.
- **Terceira prioridade:** A terceira camada, que é de metadados para caracterização, é mais útil para o trabalho analítico para caracterizar o risco à saúde pública de uma variante específica. Exemplos de variáveis aqui podem incluir o ensaio de diagnóstico usado para identificar um caso confirmado por laboratório, valor de limite de ciclo (Ct), marcadores de gravidade clínica, situação de vacinação, comorbidades do paciente, o número de casos secundários por caso, histórico de viagens, associação com um surto conhecido ou grupo ou local de exposição, exposição a animais potencialmente ou conhecidos infectados, história anterior de infecção por SARS-CoV-2 e ocupação como profissional de saúde. Esses metadados aprimorados podem somente estar disponíveis em alguns lugares, mas aumentarão muito a capacidade de caracterização do risco.

Ao enviar metadados relevantes para repositórios públicos de dados de sequência, deve-se ter cuidado para não compartilhar metadados que permitirão a identificação dos indivíduos. Pode ser apropriado compartilhar menos dados em bancos de dados públicos do que em bancos de dados seguros que são mantidos e analisados por agências de saúde pública.

Tabela 4: Padrões de metadados recomendados a serem coletados para dados de sequenciamento do SARS-CoV-2

Metadados	Rótulo	Detalhes	Possíveis análises
Camada 1: Metadados principais	Número de identificação da amostra		
	Tipo de amostra	Exemplos: "escarro", "sangue", "soro", "saliva", "fezes", "swab nasofaríngeo", "águas de esgoto"	
	Data de coleta da amostra		Taxas de evolução e introdução
	País da coleta		Rotas de introdução e transmissão, usando BEAST (Árvore de amostragem de análise evolucionária bayesiana, do inglês <i>Bayesian Evolutionary Analysis Sampling Tree</i>)
	Estado/província da coleta		
	Laboratório de diagnóstico de origem	Onde a amostra clínica ou isolado de vírus foi obtido pela primeira vez	
	Laboratório de envio da sequência	Onde foram gerados os dados da sequência	Avaliação da capacidade de sequenciamento
	Método de amostragem	Parte da vigilância de rotina ou amostragem focada, amostragem representativa ou direcionada	
	Hospedeiro	Por exemplo: humano, animal (especificação), meio ambiente, desconhecido	Rotas de transmissão
Camada 2: Metadados descritivos	Idade		Fatores de risco
	Sexo	Por exemplo: masculino, feminino, outro, desconhecido	Fatores de risco
	Raça e/ou etnia*		Fatores de risco
	Condição de profissional da saúde	Por exemplo: sim, não, desconhecido. Consulte a definição de profissional de saúde no protocolo de vigilância para profissionais de saúde	Rotas de transmissão, fatores de risco
	História de viagem	Localização(ões) e tempo	Introdução e rotas de transmissão
Camada 3: Metadados para caracterização	Ensaio RT-PCR usado (se houver)		
	Valor Ct RT-PCR (se houver)		
	Sintomático	Por exemplo: sim, não, desconhecido.	Análise de gravidade
	Situação da vacinação (para humanos)	Data da vacinação (dose 1 e/ou dose 2, conforme necessário), tipo de vacina, fonte de informação (evidência documentada, como registro de vacina ou cartão de vacina versus lembrança)	Falha vacinal
	Data de início dos sintomas		Atraso entre o início e o envio da sequência
	Situação de hospitalização	Por exemplo: já foi hospitalizado, nunca foi hospitalizado, desconhecido	Análise de gravidade
	Admissão em unidade de terapia intensiva (UTI)	Por exemplo: sim não, desconhecido.	Análise de gravidade
	Ventilação mecânica	Por exemplo: sim não, desconhecido.	Análise de gravidade
	Desfecho	Falecido/recuperado	Análise de gravidade
	História progressa de infecção por SARS-CoV-2 e data		Risco de reinfecção
	Terapêutica recebida	Específica para COVID-19	Falha terapêutica
	Local de exposição, ligação com <i>cluster</i> /surto conhecido		Análise de <i>cluster</i> /surto, rotas de transmissão
	Contato com reservatório animal conhecido	Por exemplo: sim, não, desconhecido; e tipo(s) de animal(is)	Rotas de transmissão
Comorbidades	Liste as comorbidades que sabidamente aumentarem a gravidade da COVID-19	Fatores de risco	

*Este item deve ser usado em relação ao contexto local e às leis de coleta de dados individuais

2 Caracterização de variantes do SARS-CoV-2

É necessária uma combinação de ciência laboratorial e investigações epidemiológicas detalhadas para caracterizar com precisão as variantes do SARS-CoV-2. No entanto, esses estudos exigem muitos recursos e geralmente requerem uma combinação de apoio financeiro e conhecimento técnico que nem sempre está disponível. Assim, em locais com recursos limitados, pode ser necessária a priorização desses esforços de caracterização. Isolados de variantes devem ser rapidamente compartilhados com laboratórios de referência para permitir a caracterização molecular e virológica. O compartilhamento oportuno dos resultados dos estudos de caracterização com a OMS e o público é essencial para a compreensão global das variantes emergentes.

Em locais com recursos limitados, o maior rendimento na caracterização é provido por meio de sistemas de vigilância de rotina.

Estudos especiais também podem trazer evidências valiosas além da inferência com base em dados de vigilância, incluindo estudos laboratoriais.

A Tabela 5 lista os métodos existentes para investigação especializada e caracterização de variantes, tais como análise da atividade de neutralização ou estudo em modelos animais, estudos epidemiológicos de transmissibilidade dentro das famílias e estudos da evolução da doença. Esta tabela visa ajudar os estados-membros a priorizar os estudos de caracterização em relação ao risco para a saúde pública.

Tabela 5: Métodos para investigar e caracterizar variantes emergentes, com os estudos de maior prioridade destacados em azul

Domínio de risco de saúde pública	Características	Investigações epidemiológicas		Investigações laboratoriais	
		Evidência de vigilância	Estudos epidemiológicos	In vitro	In vivo
Transmissibilidade	Risco de infecção	Tendências de vigilância comparando variantes (Rt), dados de rastreamento de contatos (taxa de infecção secundária)	Estudos de transmissão doméstica	Afinidade de ligação (ACE-2)	Modelos animais
	Reservatório animal* e suscetibilidade à infecção		Os primeiros poucos X casos (FFX), vigilância animal e investigações		Modelos animais
	Evolução da doença (incubação, início, excreção viral, recuperação, sintomático versus assintomático)	Rastreamento de contatos (tempo desde a exposição até o início dos sintomas/transmissão)	Os primeiros poucos X casos (FFX): acompanhamento clínico, Estudos de coorte	Teste de RT-PCR recorrente ao longo do curso da doença Cultura viral	Modelos animais
Evolução clínica	Sinais e sintomas (relação com a definição de caso)		Casos FFX: sinais e sintomas, Sensibilidade e especificidade dos clusters de sintomas	Compare a detecção no trato respiratório superior (TRS) com as amostras do trato respiratório inferior (TRI)	Modelos animais
	Gravidade	Razões de letalidade desagregadas por idade Índices de hospitalização	Acompanhamento dos primeiros casos: hospitalização, CFR		Modelos animais
Falha de confirmação de diagnóstico de laboratório	Detecção de diagnóstico			Falha do alvo RT-PCR ou falha de outros diagnósticos	
Neutralização	(Pseudo)neutralização do vírus por tratamentos com anticorpos monoclonais			Neutralização por anticorpos monoclonais e coquetel de anticorpos	
	(Pseudo)neutralização do vírus por anticorpos policlonais (soros)		Estudos de efetividade da vacina (teste de caso-controle negativo)	Soros vacinais convalescentes	
	Duração da imunidade		Acompanhamento de casos FFX Estudos sorológicos		

Importante: Alguns desses estudos exigirão a construção de parcerias (inter)nacionais de saúde pública-comunidade acadêmica. Nem todas as agências/laboratórios de saúde pública devem desenvolver todas essas capacidades.

*estes se concentrariam no papel do reservatório animal para a transmissão humana

2.1 Estudos laboratoriais

2.1.1 Mutações e evidências de efeitos fenotípicos associados

O sequenciamento genômico extensivo em todo o mundo revelou várias novas variantes do SARS-CoV-2 que compartilham mutações ou constelações comuns (ou seja, combinações de mutações) que surgiram independentemente. Algumas dessas mutações podem conferir uma vantagem fenotípica ao vírus, e sua emergência independente pode representar evolução convergente. Várias iniciativas foram estabelecidas para rastrear e visualizar as variantes e/ou mutações do SARS-CoV-2 e seus efeitos, conforme referenciado no Anexo 2.

À medida que novas variantes são descobertas, alguns aspectos de seu fenótipo e risco de saúde pública associado podem ser inferidos com base em sua sequência genômica, ou seja, a presença ou ausência de mutações específicas.

A estimativa final do risco de saúde pública das variantes deve envolver uma revisão completa de todas as evidências laboratoriais e epidemiológicas disponíveis, porém mais estudos de caracterização podem ser priorizados de acordo com o impacto esperado das mutações conhecidas. O Anexo 3 resume a base de evidências atual em torno de algumas mutações importantes e seu impacto fenotípico.

2.1.2 Resumo das investigações laboratoriais

Investigações laboratoriais relevantes enfocam a compreensão de como determinadas variantes se comportam, especialmente quaisquer alterações em sua replicação ou detecção pelo sistema imunológico. Elas incluem:

1. avaliar a efetividade dos anticorpos (de indivíduos previamente infectados com SARS-CoV-2 ou vacinados contra o vírus, ou daqueles que estão sendo cogitados para aplicações terapêuticas) na neutralização da entrada celular da variante;
2. determinar a afinidade de ligação de uma variante ao receptor ACE-2, que é necessária para a entrada e replicação celular; ou
3. monitorar a quantidade de vírus (carga viral) em diferentes tipos de amostras ou ao longo do tempo durante a infecção natural. Da mesma forma, laboratórios especializados podem investigar a replicação viral, transmissão e morbidade e mortalidade geral usando modelos animais.

Por fim, e mais fácil de monitorar, seria entender até que ponto os testes diagnósticos atuais são precisos na detecção de uma determinada variante. Os laboratórios de saúde pública são incentivados a monitorar falhas na detecção do gene alvo por RT-PCR ou outras mudanças inesperadas no desempenho do teste, o que pode indicar a circulação de uma variante.

2.2 Evidência epidemiológica

As principais fontes de evidências epidemiológicas são os dados de vigilância de rotina; e, se os dados de vigilância forem insuficientes, os estudos epidemiológicos de campo.

2.2.1 Dados de vigilância de rotina

Os dados de vigilância de rotina, se combinados com os dados de vigilância genômica, podem fornecer informações valiosas sobre o possível fenótipo das variantes. A OMS recomenda um conjunto de variáveis iniciais a ser relatado semanalmente em um **formato agregado** como parte da **vigilância de saúde pública da COVID-19** (ver seção 3.3).

Juntamente com esse formato agregado, a coleta de muitas características epidemiológicas valiosas como parte de um relatório de caso pode ser capturada no **Formulário de notificação de caso de vigilância de COVID-19 da OMS** ou no **Formulário de notificação de caso clínico da OMS**. A disponibilidade e integridade dos dados de vigilância relevantes e a capacidade resultante de caracterizar as variantes emergentes variam entre os países. Se os sistemas de vigilância capturarem rotineiramente as informações recomendadas, esses dados podem ser vinculados às informações da sequência. Posteriormente, a comparação dos dados dos pacientes, clínicos e epidemiológicos entre os casos variantes e não variantes pode permitir a estimativa das características fenotípicas.

Mesmo quando as informações de linhagem não estejam disponíveis em nível individual, as associações geográficas e demográficas entre a incidência e a proporção da linhagem podem ser usadas para inferir as características virais se a prevalência relativa de linhagens diferentes for conhecida em nível da população. Se a proporção relativa de linhagens diferentes for conhecida, podem ser usados modelos matemáticos para estimar mudanças na transmissibilidade e gravidade usando dados de vigilância. (35)

A correspondência das informações da variante com a situação de vacinação (incluindo o tipo de vacina) ou um registro de infecção(ões) anterior(es) – ou a realização de amostragem focada de casos de escape da vacina e reinfeção para comparar as informações de linhagem entre casos e não casos – pode fornecer uma indicação da capacidade de uma variante para evitar a resposta do sistema imunológico. Se sistemas de vigilância baseados em casos e registros de vacinas estiverem em uso, a correspondência entre as fontes de dados pode permitir essas análises.

2.2.2 Estudos epidemiológicos de campo

Embora as evidências epidemiológicas mais oportunas sejam obtidas por meio dos dados de vigilância existentes, as investigações epidemiológicas de campo podem fornecer evidências valiosas. Há uma escassez de dados epidemiológicos e clínicos de campo de alta qualidade sobre variantes emergentes, mas esses dados são vitais para avaliação do impacto no mundo real. Os estudos epidemiológicos das variantes devem ser priorizados para locais (por exemplo, essas variantes ou essas populações) em que haja um alto grau de generalização e os resultados, portanto, tenham provavelmente ampla relevância.

A maioria dos estudos de caracterização epidemiológica tem melhor desempenho quando os dados de uma variante emergente do SARS-CoV-2 são comparados diretamente às linhagens existentes circulantes (ou seja, antes que a variante emergente se torne dominante), caso a última tenha uma vantagem de aptidão. Se os estudos de caracterização forem realizados depois que a variante sob investigação se tornar dominante e, conseqüentemente, seja difícil inscrever casos não variantes, os dados históricos podem servir como um comparador apropriado, embora possam ser confundidos por mudanças temporais nas estratégias de saúde pública (por exemplo, investigação de caso alterada e esquemas de rastreamento de contatos ou diferentes PHSMs).

A OMS, em colaboração com parceiros técnicos, desenvolveu vários protocolos de investigação epidemiológica genéricos e padronizados chamados **estudos Unity**. Esses estudos visam apoiar medidas nacionais de saúde pública e sociais, promover a comparabilidade internacional da pesquisa e abordar as lacunas no conhecimento atual sobre a pandemia da COVID-19. Vários estudos Unity podem ser úteis na investigação das variantes emergentes.

Os primeiros e poucos X casos (FFX)

Os objetivos principais de uma investigação FFX em meio a casos e contatos próximos são fornecer descrições ou estimativas de:

- quadro clínico da infecção por SARS-CoV-2 e evolução da doença associada;
- taxa de infecção secundária (SIR) e taxa de ataque clínico secundário da infecção por SARS-CoV-2 em meio a contatos próximos;
- intervalo serial de infecção por SARS-CoV-2;
- proporção de casos sintomáticos de COVID-19 (por meio de rastreamento de contatos e testes laboratoriais);
- identificação de possíveis rotas de transmissão.

A investigação pode continuar enquanto for considerada viável pelo país implementador. O impacto das variantes emergentes nos estudos em andamento precisará ser avaliado caso a caso. No contexto de variantes emergentes, os casos confirmados por laboratório podem ser inscritos retrospectivamente assim que os resultados do WGS estiverem disponíveis e uma sequência variante for confirmada, ou podem ser identificados com base no resultado de um teste diagnóstico característico (como falhas na detecção do gene alvo S no ensaio TaqPath sugerindo a variante Alfa (B.1.1.7), ou um RT-PCR específico da variante, se disponível). Como alternativa, os casos podem ser inscritos sem que se conheça a linhagem do vírus e alocados a uma coorte variante assim que os resultados do WGS estiverem disponíveis. O protocolo pode ser encontrado [aqui](#).

Estudos de transmissão doméstica

Uma investigação de transmissão domiciliar é um estudo prospectivo de caso verificado de todos os contatos domiciliares identificados de uma infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório. O objetivo é fornecer informações rápidas e precoces sobre as características clínicas, epidemiológicas e virológicas do SARS-CoV-2. Dado o atraso no recebimento dos resultados do WGS e na atribuição das informações de linhagem, os estudos de transmissão domiciliar de variantes do SARS-CoV-2 se deparam com muitos dos mesmos desafios que os estudos FFX. As opções incluem inscrição presumida com base na localização, com coorte variante atribuída assim que os resultados do WGS estiverem disponíveis; inscrição com base em um resultado de teste diagnóstico característico; ou inscrição retrospectiva de casos variantes, uma vez que os dados do WGS estiverem disponíveis. Além disso, devido ao tempo necessário para concluir o estudo e o sequenciamento genômico associado, a utilidade desses estudos pode ser tanto para documentar o mecanismo de quaisquer alterações fenotípicas quanto para documentar as próprias alterações.

Os principais objetivos de um estudo de transmissão domiciliar são fornecer dados epidemiológicos essenciais para complementar e reforçar os achados de FFX, incluindo dados sobre:

- proporção de casos assintomáticos e casos sintomáticos;
- período de incubação da COVID-19 e duração da infecciosidade e da excreção detectável;
- intervalo serial de infecção pelo SARS-CoV-2;
- números de reprodução: R_0 e R do SARS-CoV-2;
- fatores de risco clínicos para COVID-19, e evolução clínica e gravidade da doença;
- subgrupos populacionais de alto risco;
- taxa de infecção secundária e taxa de ataque clínico secundário da infecção por SARS-CoV-2 em meio a contatos domiciliares;
- padrões de comportamento de busca de cuidados de saúde.

A duração da coleta de dados entre a inclusão e o final dos protocolos de estudo disponíveis publicamente é de 28 dias, mas os resultados iniciais podem ser produzidos em alguns dias a semanas. Os estágios iniciais do desenho e implementação da pesquisa podem levar algum tempo e exigem muitos recursos. Os países são encorajados a estabelecer capacidade de pico de demanda para essas pesquisas domiciliares antes da detecção de variantes. O protocolo pode ser encontrado [aqui](#).

Foi publicado um exemplo de protocolo de estudo que vem sendo utilizado nos Estados Unidos da América e adaptado para o Brasil. (36)

3 Relatório de dados de vigilância de variantes do SARS-CoV-2

O compartilhamento imediato de informações sobre as variantes do SARS-CoV-2 faz parte integrante do entendimento e controle global do SARS-CoV-2. A OMS divulgou orientações sobre como relatar VOCs e VOIs. (37)

As principais ações de um estado-membro, caso uma possível VOI for identificada, incluem:

- Informar a OMS por meio dos canais de notificação estabelecidos no Escritório Regional ou Nacional da OMS com informações de apoio sobre casos associados a VOI (pessoa, local, horário, clínica e outras características relevantes).
- Enviar sequências genômicas de consenso completas e os metadados associados para um banco de dados disponível publicamente, como o [GISAID](#).
- Realize investigações de campo para melhorar a compreensão dos possíveis impactos da VOI na epidemiologia da COVID-19, gravidade, efetividade das medidas sociais e de saúde pública ou outras características relevantes.
- Realize avaliações laboratoriais ou entre em contato com a OMS para obter suporte para conduzir avaliações laboratoriais sobre o impacto da VOI nos métodos de diagnóstico, respostas imunológicas, neutralização de anticorpos ou outras características relevantes.

Principais ações a serem tomadas por um estado-membro se uma VOC for identificada:

- É necessário relatar à OMS os primeiros casos/*clusters* identificados em um estado-membro associado a qualquer VOC usando mecanismos do Regulamento Sanitário Internacional (RSI).
- Enviar sequências completas do genoma e os metadados associados para um banco de dados disponível publicamente, como o GISAID.
- Quando houver capacidade e em coordenação com a comunidade regional e internacional, realizar investigações de campo para melhorar a compreensão dos possíveis impactos da VOC na epidemiologia, na gravidade, na efetividade das medidas de saúde pública e sociais ou outras características relevantes.
- Realizar avaliações laboratoriais de acordo com a capacidade do país ou entrar em contato com a OMS para obter apoio para conduzir avaliações laboratoriais sobre o impacto da VOC nos métodos de diagnóstico, respostas imunológicas, neutralização de anticorpos ou outras características relevantes.

Em geral, no tocante a todas as sequências, os estados-membros são convidados a:

- Compartilhar as sequências genômicas em bancos de dados públicos (por exemplo, o GISAID).
- Publicar regularmente os achados, incluindo informações contextuais sobre os casos.
- Reportar à OMS, por meio do mecanismo do RSI, os primeiros casos/*clusters* identificados associados a uma VOC.
- Informar a OMS sobre possíveis novas VOIs/VOCs por meio dos canais/redes dos escritórios do país e dos escritórios regionais da OMS.
- Incluir o máximo de detalhes possível para apoiar as avaliações (por exemplo, pessoa, lugar, tempo, clínica e evidências de impactos fenotípicos).

Os seguintes indicadores são recomendados para relatórios nacionais e compartilhamento internacional de cada VOI ou VOC e variantes de interesse nacional:

Tabela 6: Indicadores recomendados para relatórios de VOC/VOI

Rótulo	Descrição	Método
Data da notificação à OMS	Data em que a cepa variante foi notificada à OMS por meio de canais oficiais, como a notificação do RSI, o Sistema de Alerta e Resposta de Emergência, anúncios oficiais ou sinal de vigilância não oficial baseado em eventos	Veja acima as diferenças nas notificações de VOI versus VOC
Data do primeiro caso no país	Data em que o primeiro caso da cepa variante foi notificado no país (data de início, se possível, ou data da confirmação do sequenciamento)	
Método de quantificação para variante	Amostragem de subconjunto do sequenciamento do genoma completo ou triagem com PCR alvo	
Número de variantes em amostras sequenciadas (numerador)	Proporção da cepa variante identificada a partir da amostra total sequenciada	Isso também pode ser feito por meio de PCR alvo: número de amostras positivas para PCR alvo
Número de amostras sequenciadas (denominador)	Número de amostras sequenciadas	Se fo feito por meio de PCR alvo, esse deve ser o número de casos triados

A **prevalência relativa de cada linhagem** é calculada como o **número de sequências dessa linhagem (numerador)** dividido pelo **número total de sequências geradas por meio de vigilância de rotina (denominador)** na **mesma unidade de tempo**.

Embora a presença e a prevalência relativa de linhagens virais com essas características tenham valor significativo para a saúde pública, é importante também considerar como elas se encaixam no contexto epidemiológico mais amplo. Por exemplo, se a *proporção* de casos incidentes devido a uma determinada VOC está aumentando rapidamente, embora a contagem geral de casos incidentes esteja diminuindo, a incidência real da VOC no nível da população pode não estar aumentando. Da mesma forma, numa situação de aumento da incidência geral de casos, o número de casos devido a uma VOC pode na verdade estar aumentando, mesmo que sua proporção esteja diminuindo.

Anexo 1: Sequenciamento existente do SARS-CoV-2 e orientação de vigilância de várias agências

Autor	Título	Principais tópicos abordados	Laboratório	Enquete	Política
OMS	Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 para objetivos de saúde pública: Orientação provisória, 8 de janeiro de 2021	Orientação para formuladores de políticas e partes interessadas em nível nacional sobre como maximizar os benefícios para a saúde pública do sequenciamento genômico do SARS-CoV-2	x	x	x
OMS	Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2: guia de implementação para máximo impacto na saúde pública	Guia de implementação abrangente sobre o sequenciamento do SARS-CoV-2 para aqueles que implementam programas de sequenciamento	x		
OMS	Considerações operacionais para agilizar o componente de sequenciamento genômico da vigilância GISRS do SARS-CoV-2	Orientação prática para GISRS e outros laboratórios nacionais para expandir além da detecção de vírus para o sequenciamento genômico de materiais SARS-CoV-2 positivos de programas de vigilância sentinela.	x	x	
OMS	Atualização Epidemiológica Semanal – Edição Especial: Definições operacionais propostas das variantes de interesse e variantes de preocupação do SARS-CoV-2	Especifica as definições de trabalho de VOIs e VOCs. Descreve o apoio da OMS aos estados-membros e as ações recomendadas aos estados-membros em relação a VOIs e VOCs.		x	x
CDC EUA	Como o CDC está respondendo às variantes do SARS-CoV-2 globalmente	Destaca a resposta global do CDC às variantes do SARS-CoV-2, atualizações contínuas com novas informações.	x	x	
CDC EUA	Variantes emergentes do SARS-CoV-2	Fornece atualizações científicas sobre as variantes emergentes do SARS-CoV-2.	x	x	
ECDC/OMS EURO	Métodos para a detecção e identificação de variantes do SARS-CoV-2	Fornece métodos para detectar variantes	x	x	
ECDC	Sequenciamento do SARS-CoV-2 - primeira atualização	Orientação técnica que fornece diretrizes para a tomada de decisões sobre o estabelecimento de recursos de sequenciamento. Aborda tecnologias de sequenciamento com um processo de padronização para analisar/relatar achados.	x		
ECDC	Capacidade e aptidão de detecção e caracterização de variantes do SARS-CoV-2 na UE/EEE	Notifica a capacidade de sequenciamento de detecção e caracterização, desafios e recomendações em países da UE.	x	x	
ECDC	Avaliação de risco: Risco relacionado com a propagação de novas variantes de preocupação do SARS-CoV-2 na UE/EEE- primeira atualização	Informações sobre os riscos das variantes do SARS-CoV-2 e opções para as respostas dos países, incluindo recomendações de políticas e PSHMs.		x	x
ECDC	Avaliação de risco: O SARS-CoV-2 aumentou a circulação de variantes de preocupação e o lançamento de vacinas na EU/EEA, 14a atualização	Atualização sobre o documento acima com orientações adicionais de PSHMs e implantação de vacinas.		x	x
ECDC	Orientação sobre monitoramento genômico representativo e direcionado do SARS-CoV-2	Orientação sobre métodos e tamanhos de amostra		x	
Genome Canada	CanCOGeN Interim Recommendations for Naming, Identifying, and Reporting SARS-CoV-2 Variants of Concern	Contém informações sobre nomenclatura de variantes, convenções para identificação e convenções para notificação de VOCs.	x		
OMS OPAS	Orientação da OPAS para seleção de amostras de SARS-CoV-2 para caracterização e vigilância genômica	Fornece informações para os países da OPAS sobre a resposta laboratorial para SARS-CoV-2, incluindo critérios de amostragem para caracterização genômica e vigilância.	x	x	
CDC África	CDC África Novas variantes do SARS-CoV-2 na África	Informações para países africanos sobre as variantes do SARS-CoV-2 na África e esboço de como as VOCs afetam testes diagnósticos específicos.	x		
APHL	Resposta à pandemia da doença causada pelo Coronavírus (COVID-19)	Fornece continuamente orientações atualizadas laboratoriais e de informática sobre COVID-19.	x		
Centro Johns Hopkins de Segurança em Saúde	Estar à frente das variantes: Recomendações de política para identificar e gerenciar as atuais e futuras variantes de preocupação	Avalia a situação da vigilância, sequenciamento, caracterização das variantes do SARS-CoV-2 nos EUA e fornece recomendações para aumentar a capacidade de resposta às VOCs.		x	x

Anexo 2: Variante/rastreadores de mutação/ferramentas

Várias iniciativas foram estabelecidas para rastrear e visualizar as variantes e/ou mutações do SARS-CoV-2 e seus efeitos, tais como em ensaios diagnósticos.

Nome	Tipo de informação	Nomenclatura	URL
Linhagens PANGO	Relatório global de novos haplótipos do coronavírus, incluindo mapas de disseminação global, frequências, primeira detecção	Pango	https://cov-lineages.org/
CoVarians	Mutações e variantes de interesse/preocupação e literatura relevante	Nextstrain	https://covarians.org/
CovMT	Mutações e variantes com foco em variantes críticas, principal linha do tempo de mutação de RBD (classificação GISAID)	GISAID	https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/
CoV-GLUE	Banco de dados de substituições, inserções e exclusões de aminoácidos	Pango	http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/ - /home
BV-VRC	Rastreamento de variantes de preocupação e fornece navegador de genoma	Pango	https://bv-brc.org/
Portal ENA de dados sobre COVID-19	Conjuntos de dados relevantes que contêm leituras de sequência viral bruta, sequências de hospedeiros e mais, e está desenvolvendo ferramentas de visualização	NA	https://www.covid19dataportal.org/
Relatórios de situação de mutação Outbreak.info	Relatórios de linhagem de VOC/VOI, incluindo visualização de mutações no genoma e comparação entre variantes, disseminação global e prevalência diária	Pango	https://outbreak.info/situation-reports
Ferramenta de verificação do Viroscience Primer	Ferramenta de verificação de primers	NA	https://viroscience-emc.shinyapps.io/primer-check/
Pha4ge	Protocolos de sequenciamento e ferramentas de análise	NA	https://pha4ge.org/resources/

Anexo 3: Exemplos das principais mutações comuns do SARS-CoV-2 na proteína da espícula e evidências do efeito fenotípico associado

Mutação principal	Domínio de risco de saúde pública	Efeitos fenotípicos documentados até o momento	Variante de preocupação/variante de interesse
L452R	<i>Transmissibilidade</i>	Pode aumentar a infecciosidade ao estabilizar a interação com o receptor da enzima conversora da angiotensina-2 (ACE-2) da espícula e evoluiu independentemente em várias linhagens (23)	VOC Gama VOI Iota, Kappa, Lambda
	<i>Escape de anticorpos</i>	Neutralização reduzida por plasma convalescente e anticorpos monoclonais (mAbs); especificamente, escape da neutralização pelo anticorpo que forma a base do bamlanivimabe, um mAb terapêutico específico (24)	
E484K	<i>Transmissibilidade</i>	Aumento da afinidade de ligação ao receptor (ACE-2), e a ligação pode ser estabilizada pela presença de K417N. Tem profundo impacto na mudança do principal local de contato entre o domínio de ligação do receptor viral (RBD) e os resíduos de ACE-2; a evolução in vitro para selecionar uma maior ligação ao receptor ACE-2 resultou nas mutações S:E484K, S:N501Y e S:S477N estarem entre as primeiras selecionadas (25,26)	VOC VOI Alfa Beta Gama Eta Iota Kappa
	<i>Escape de anticorpos</i>	E484K foi relatado como uma mutação de escape de um anticorpo monoclonal que neutraliza o SARS-CoV-2; a combinação de E484K, K417N e N501Y (encontrada em B.1.351 e P.1) induz mudança conformacional maior do que N501Y sozinho; selecionado quando o vírus da estomatite vesicular recombinante (rVSV)/SARS-CoV-2 S foi cultivado na presença de mAbs induzidos pela vacina (27,28)	
N501Y	<i>Transmissibilidade</i>	Receptor ACE-2 com afinidade de ligação aumentada. A evolução in vitro para selecionar maior ligação ao receptor ACE-2 resultou nas mutações S:E484K, S:N501Y e S:S477N estarem entre as primeiras selecionadas (25,26,29)	VOC Alfa Beta Gama VOI
	<i>Escape de anticorpos</i>	O surgimento e a evolução convergente contínua das linhagens N501Y coincidem com uma grande mudança global no cenário seletivo do SARS-CoV-2. A causa precisa dessa mudança seletiva é desconhecida, mas aumentos na soropositividade e/ou o relaxamento das medidas de prevenção da transmissão são identificados como candidatos óbvios. Selecionado quando o vírus da estomatite vesicular recombinante (rVSV)/SARS-CoV-2 S foi cultivado na presença de mAbs induzidos pela vacina (29)	
K417N	<i>Escape de anticorpos</i>	No estudo do mapa de escape, mostrou-se uma das mutações que poderia escapar do reconhecimento pelo anticorpo; selecionado quando o vírus da estomatite vesicular recombinante (rVSV)/SARS-CoV-2 S foi cultivado na presença de mAbs desencadeados pela vacina; a combinação de E484K, K417N e N501Y (encontrado em B.1.351 e P.1) induz mudança conformacional maior do que N501Y sozinho (25,27,30,31)	VOC Beta Delta Gama
P681H/R	<i>Transmissibilidade</i>	Imediatamente adjacente ao local de clivagem da furina identificado no local de ligação S1/S2. Aumenta a infecção sistêmica e a fusão da membrana. No estudo de ensaio funcional, espículas que continham mutações P681H e P681R estavam sendo clivadas de forma mais eficiente, sendo hipotetizada uma função no aumento da transmissibilidade e patogenicidade (32,33)	VOC VOI Alfa Delta Kappa

Referências Página da OMS sobre variantes, página do CDC na Internet: Mutações com impacto na terapêutica de MoABs, covariantes e informações sobre surtos

Referências

- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 22 de fevereiro de 2020 [citado em 21 de abril de 2021];395(10224):565–74. Disponível em: <https://www.ncbi>.
- Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern – GOV.UK [Internet]. [citado em 21 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
- FDA authorizes revisions to fact sheets to address SARS-CoV-2 variants for monoclonal antibody products under emergency use authorization | FDA [Internet]. [citado em 21 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-fact-sheets-address-sars-cov-2-variants-monoclonal-antibody-products-under>
- Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citado em 3 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- GISAID – Submission Tracker Global [Internet]. [citado em 25 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.gisaid.org/index.php?id=208>

6. COVID-19 Genomic Epidemiology Toolkit | Advanced Molecular Detection (AMD) | CDC [Internet]. [citado em 21 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/amd/training/covid-19-gen-epi-toolkit.html>
7. COVID-19: Stay-at-Home Restrictions – Our World in Data [Internet]. [citado em 25 de maio de 2021]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-stay-home-restrictions>
8. Crits-Christoph A, Kantor RS, Olm MR, Whitney ON, Al-Shayeb B, Lou YC, *et al.* Genome sequencing of sewage detects regionally prevalent SARS-CoV-2 variants. *MBio* [Internet]. 23 de fevereiro de 2021 [citado em 21 de abril de 2021];12(1):1–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mBio>
9. University of Malawi college of medicine. COVID-19 RESEARCH DISSEMINATION CONFERENCE. Blantyre;
10. Jahn K, Dreifuss D, Topolsky I, Kull A, Ganesanandamoorthy P, Fernandez-Cassi X, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 variants in Switzerland by genomic analysis of wastewater samples. *medRxiv* [Internet]. 9 de janeiro de 2021 [citado em 21 de abril de 2021];2021.01.08.21249379. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.21249379>
11. Status of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus: Scientific brief. 2020 [citado em 21 de abril de 2021]; Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67854?locale=en&mode=full>.
12. Influenza Virologic Surveillance Right Size Sample Size Calculators [Internet]. [citado em 21 de abril de 2021]. Disponível em: https://www.aphl.org/programs/infectious_disease/influenza/Influenza-Virologic-Surveillance-Right-Size-Roadmap/Pages/Influenza-Sample-Size-Calculators.aspx
13. Variant Detection Calculator [Internet]. [citado em 21 de abril de 2021]. Disponível em: <https://covid-19.tacc.utexas.edu/dashboards/variants/>
14. Makoni M. Africa's :100-million Pathogen Genomics Initiative. *The Lancet Microbe* [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado em 21 de abril de 2021];1(8):e318. Disponível em: www.thelancet.com/microbe
15. Paul P, France AM, Aoki Y, Batra D, Biggerstaff M, Dugan V, *et al.* Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants Circulating in the United States, dezembro de 2020–maio de 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 11 de junho de 2021 [citado em 2021 Jun 18];70(23):846–50. Disponível em: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023a3.htm?s_cid=mm7023a3_w
16. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — Estados Unidos, 29 de dezembro de 2020–12 de janeiro de 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 22 de janeiro de 2021 [citado em 27 de abril de 2021];70(3):95–9. Disponível em: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e2.htm?s_cid=mm7003e2_w
17. Gand M, Vanneste K, Thomas I, Van Gucht S, Capron A, Herman P, *et al.* Deepening of In Silico Evaluation of SARS- CoV-2 Detection RT-qPCR Assays in the Context of New Variants. *Genes (Basel)* [Internet]. 13 de abril de 2021 [citado em 21 de abril de 2021];12(4):565. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/4/565>
18. Sater FA, Younes M, Nassar H, Nguewa P, Hamze K. A Rapid and Low-Cost protocol for the detection of B.1.1.7 lineage of SARS-CoV-2 by using SYBR Green-Based RT-qPCR. [citado em 2021 Apr 28]; Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250048>
19. Khatamzas E, Rehn A, Muenchhoff M, Hellmuth J, Gaitzsch E, Weiglein T, *et al.* Emergence of multiple SARS-CoV-2 mutations in an immunocompromised host. *medRxiv* [Internet]. 15 de janeiro de 2021 [citado em 21 de abril de 2021];2021.01.10.20248871. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.01.10.20248871>
20. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, *et al.* Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de dezembro de 2020 [citado em 21 de abril de 2021];383(23):2291–3. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2031364>
21. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, *et al.* Case Study: Prolonged Infectious SARS- CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*. 23 de dezembro de 2020;183(7):1901- 1912.e9.

22. COVID-19 diagnostic testing in the context of international travel Scientific brief [Internet]. 2020 [citado em 21 de abril de 2021]. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-international_travel_testing-2020.1
23. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Ikeda T, Seng Tan T, Ngare I, *et al.* An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing 1 viral infectivity 2 3. bioRxiv [Internet]. 5 de abril de 2021 [citado em 22 de julho de 2021];2021.04.02.438288. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.04.02.438288>
24. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, *et al.* The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. Cell [Internet]. 3 de setembro de 2020 [citado em 22 de julho de 2021];182(5):1284-1294.e9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>
25. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, *et al.* Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. Cell. 2020 Sep 3;182(5):1295-1310.e20.
26. Schreiber G, Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, Zoler E, Chiaravalli J, *et al.* SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution parrots and predicts contagious mutation spread. 5 de fevereiro de 2021 [citado em 22 de julho de 2021]; Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-183310/v1>
27. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, *et al.* Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. Cell Host Microbe. 2021 Jan 13;29(1):44-57.e9.
28. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, *et al.* Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS- CoV-2 spike protein variants. Elife. 1º de outubro de 2020;9:1.
29. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z, *et al.* Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Inter- action between COVID-19 and its Receptor ACE2. bioRxiv [Internet]. 18 de fevereiro de 2021 [citado em 22 de julho de 2021];2021.02.14.431117. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.431117>
30. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape [Internet]. Vol. 19, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2021 [citado em 22 de julho de 2021]. p. 409–
31. 24. Disponível em: www.nature.com/nrmicro
32. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, *et al.* mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS- CoV-2 and circulating variants. Nature. 2021;
33. Michael Rajah M, Hubert M, Bishop E, Saunders N, Grzelak L, Planas D, *et al.* B.1.1.7 and B.1.351 SARS-CoV-2 variants display enhanced Spike-mediated fusion. bioRxiv [Internet]. 11 de junho de 2021 [citado em 22 de julho de 2021];2021.06.11.448011. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.448011>
34. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Uriu K, Kosugi Y, *et al.* SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity. bioRxiv [Internet]. 19 de julho de 2021 [citado em 22 de julho de 2021];2021.06.17.448820. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820>
35. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, *et al.* WHO International Standard for anti-SARS- CoV-2 immunoglobulin [Internet]. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021 [citado em 21 de abril de 2021]. p. 1347–8. Disponível em: <https://www.nibsc.org/products/>
36. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, *et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science (80-) [Internet]. 9 de abril de 2021 [citado em 5 de maio de 2021];372(6538):eabg3055. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
37. Lewis NM, Chu VT, Ye D, Connors EE, Gharpure R, Laws RL, *et al.* Household Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 in the United States. Clin Infect Dis [Internet]. 16 de agosto de 2020 [citado em 27 de abril de 2021]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454394>

38. 20210225_weekly_epi_update_voc-special-edition [Internet]. [citado em 21 de abril de 2021]. Disponível em https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225_weekly_epi_update_voc-special-edition.pdf?sfvrsn=1eacfa47_7

Agradecimentos

Este documento foi desenvolvido em consulta com:

Da Organização Mundial da Saúde: Maya Allan, Brett Archer, Armanath Bapu, Lisa Carter, Jane Cunningham, Roger Evans, Daniel Feikin, Julia Fitzner, Masaya Kato, Biaukula Viema Lewagalu, Marco Marklewitz, Piers Mook, Minal Patel, Boris Pavlin, Richard Pebody, Emilie Peron, Mark Perkins, Olivier le Polain, Tika Ram, Lorenzo Subissi, Katelijn Vandemaele, Pushpa Ranjan Wijesinghe, Hattori Yuta, Judith Mandelbaum-Schmid

Da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Escritório Regional das Américas (AMRO) da OMS: Paula Couto, Lidia Redondo, Angel Rodriguez, Gaetano Marrone, Juliana Leite, Jairo Andrea Mendez Rico

Grupo Consultivo Técnico de Epidemiologia da OMS Grupo Consultivo Técnico de Evolução de Vírus da OMS Gestão de Conflitos de Interesse:

Todos os contribuidores externos citados a seguir forneceram uma Declaração de Interesse formal, conforme exigido pela política da OMS. Nenhum conflito foi declarado.

Do CDC EUA como parte do grupo de trabalho técnico conjunto:

Isaac Ghinai, Adam Mac Neil, Adam L. Cohen, Chris Murrill, Keegan Rudmann **CDC África:** Stephanie Saylor

CDC Europeu: Theresa Enkrich, Angeliki Melidou, Cornelia Adloch, Gaetano Marrone, Joana Gomes Dias, Benjamin Bluemel **Fundação Bill e Melinda:** Jordan Tappero, Georgina Murphy

Financiamento: Fundos internos da OMS

A OMS continua a monitorar a situação de perto para identificar quaisquer mudanças que possam afetar esta orientação provisória. Se houver mudança em algum dos fatores, a OMS publicará uma atualização. Caso contrário, este documento de orientação provisória expirará dois anos após sua data de publicação.

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2022.**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/22-0025