

GISRS

INFLUENZA

SURVEILLANCE
COVID-19



Considerações operacionais
para agilizar o componente de
sequenciamento genômico da
vigilância GISRS do SARS-CoV-2

16 FEVEREIRO 2021

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas

Versão oficial em português da obra original em Inglês
Operational considerations to expedite genomic sequencing component of GISRS surveillance of SARS-CoV-2, 16 February 2021
© World Health Organization 2021
WHO/2019-nCoV/genomic_sequencing/GISRS/2021.1

Considerações operacionais para agilizar o componente de sequenciamento genômico da vigilância GISRS do SARS-CoV-2.

16 de fevereiro 2021

© **Organização Pan-Americana da Saúde, 2021**

OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0024

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-Compartilhável 3.0 OIG de Creative Commons; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.pt>.



De acordo com os termos desta licença, esta obra pode ser copiada, redistribuída e adaptada para fins não comerciais, desde que a nova obra seja publicada com a mesma licença Creative Commons, ou equivalente, e com a referência bibliográfica adequada, como indicado abaixo. Em nenhuma circunstância deve-se dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado.

Adaptação: No caso de adaptação desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta é uma adaptação de uma obra original da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). As perspectivas e opiniões expressadas na adaptação são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es) da adaptação e não têm o endosso da OPAS”.

Tradução: No caso de tradução desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta tradução não foi elaborada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável pelo conteúdo ou rigor desta tradução”.

Referência bibliográfica sugerida. Considerações operacionais para agilizar o componente de sequenciamento genômico da vigilância GISRS do SARS-CoV-2. 16 de fevereiro 2021. Brasília, D.F.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2021. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://iris.paho.org>.

Vendas, direitos e licenças. Para adquirir publicações da OPAS, escrever a sales@paho.org. Para solicitar uso comercial e indagar sobre direitos e licenças, acesse <http://www.paho.org/permissions>.

Materiais de terceiros. Para a utilização de materiais nesta obra atribuídos a terceiros, como tabelas, figuras ou imagens, cabe ao usuário a responsabilidade de determinar a necessidade de autorização e de obtê-la devidamente do titular dos direitos autorais. O risco de indenização decorrente do uso irregular de qualquer material ou componente da autoria de terceiros recai exclusivamente sobre o usuário.

Termo geral de isenção de responsabilidade. As denominações utilizadas e a maneira de apresentar o material nesta publicação não manifestam nenhuma opinião por parte da OPAS com respeito ao estatuto jurídico de qualquer país, território, cidade ou *área*, ou de suas autoridades, nem tampouco a demarcação de suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas e tracejadas nos mapas representam as fronteiras aproximadas para as quais pode ainda não haver acordo definitivo.

A menção a determinadas empresas ou a produtos de certos fabricantes não implica que sejam endossados ou recomendados pela OPAS em detrimento de outros de natureza semelhante não mencionados. Salvo erros ou omissões, os nomes de produtos patenteados são redigidos com a inicial maiúscula.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para verificar as informações constantes desta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem nenhum tipo de garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhum caso a OPAS será responsável por prejuízos decorrentes de sua utilização.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos especialistas da rede GISRS, do Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças e dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos por sua valiosa contribuição na elaboração desta orientação.

Agradecemos às equipes de resposta à gripe e COVID-19 da sede da OMS e dos escritórios regionais por seu apoio no desenvolvimento e na finalização do documento.

Sumário

Introdução	1
Retrospectiva	2
Considerações operacionais para laboratórios GISRS com capacidade de sequenciamento estabelecida	3
1. Seleção de amostras	3
A. Para países que executam a vigilância sentinela de SG/IRA/SRAG	3
B. Para países que não executam vigilância sentinela de SG/IRA/SRAG	4
2. Número de vírus a serem sequenciados	4
Considerações operacionais para laboratórios GISRS sem capacidade de sequenciamento estabelecida	4
Compartilhamento de dados de sequência genética do SARS-CoV-2	5
1. Metadados que acompanham as sequências genômicas	5
2. Momento oportuno para compartilhar DSG por meio das plataformas existentes de compartilhamento de sequências	5
Apoio técnico e outras informações práticas	5
Referências	6

Pontos-chave

- A vigilância genética representativa, de qualidade, oportuna e contínua do SARS-CoV-2 é crítica para a resposta ao surto de COVID-19 a fim de monitorar as variantes genéticas.
- Os locais de vigilância sentinela do GISRS fornecem amostras para amostragem sistemática e padronizada a fim de realizar o sequenciamento para monitoramento das variantes genéticas do SARS-CoV-2.
- Os países são encorajados a agilizar o sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 de no mínimo 15 amostras por semana dos sistemas de vigilância sentinela e a compartilhar os dados de sequência genética por meio de um banco de dados acessível ao público.



Introdução

Este documento fornece orientação prática para os laboratórios do Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe (GISRS) (1) e outros laboratórios nacionais relevantes, para que atuem além da detecção de vírus passando, a realizar o sequenciamento genômico de materiais positivos para PCR SARS-CoV-2 obtidos da vigilância sentinela de síndrome gripal (SG), infecção respiratória aguda (IRA) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Os aspectos operacionais abordados incluem a seleção de amostras para sequenciamento, número de vírus a serem sequenciados, metadados, momento oportuno para compartilhamento de dados de sequenciamento genético (DSG) e oportunidades de apoio técnico.

O objetivo é o de que o GISRS e outros laboratórios nacionais relevantes contribuam para a base de evidências essenciais para respostas eficazes à pandemia de COVID-19, alcançando os seguintes objetivos:

- melhorar a representatividade geográfica e demográfica e o momento oportuno dos dados de sequência genética do SARS-CoV-2 em bancos de dados acessíveis ao público, como o *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) (2);
- monitorar a tendência e a prevalência (proporções) de variantes genéticas existentes e emergentes (co-)circulantes (clados) entre as amostras de locais sentinela;
- sempre que possível, contribuir para melhor compreensão das associações entre as características genéticas do SARS-CoV-2 e os cenários de transmissão e gravidade da doença COVID-19.

Além da vigilância sentinela, estudos especiais (3) ou amostragem de conveniência devem ser levados em conta para a obtenção de amostras de vírus para

sequenciamento, (4) a fim de atingir outros objetivos importantes de saúde pública do sequenciamento genômico do SARS-CoV-2, como a detecção precoce e as investigações de surto.

Este documento será útil principalmente para Centros Nacionais de Gripe (NICs) do GISRS e outros laboratórios nacionais, especialmente aqueles que realizam a vigilância do SARS-CoV-2 usando os sistemas de vigilância sentinela SG/IRA/SRAG. Também deve ser do interesse dos gestores do programa nacional da gripe, dos gestores nacionais responsáveis pelo componente laboratorial da resposta à COVID-19 e de outros profissionais de saúde pública envolvidos na vigilância laboratorial e de doenças em nível nacional.

Retrospectiva

O sequenciamento genômico do vírus SARS-CoV-2 por laboratórios da rede GISRS, a partir de amostras obtidas por meio de amostragem sistemática e padronizada de casos que atendem às definições de casos SG, IRA e SRAG, permite o monitoramento contínuo da tendência e das proporções das variantes genéticas existentes e emergentes e melhor representatividade geográfica e demográfica. O GISRS, que atualmente compreende laboratórios em 126 países com mais de 90 laboratórios que compartilham sequências genéticas SARS-CoV-2, está posicionado de forma ímpar para preencher com eficiência a lacuna crítica na vigilância genômica sistemática.

Desde março de 2020, (5) o GISRS incorporou o teste para SARS-CoV-2 em algoritmos laboratoriais para testagem de amostras de vigilância sentinela, a fim de monitorar as tendências correlatas na cocirculação do vírus da gripe e o SARS-CoV-2. (6) Em 15 de janeiro de 2021, o Comitê de Emergência para COVID-19 do 6º Regulamento Sanitário Internacional (2005) (RSI) recomendou a ampliação das capacidades de sequenciamento genômico global, encorajou o compartilhamento rápido de dados de sequência e metadados, e que a OMS apoie ativamente os países no fortalecimento da vigilância genômica sistemática, aproveitando o GISRS e outras redes relevantes. (7) Uma semana antes, a OMS publicou orientações provisórias sobre o sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 para objetivos de saúde pública. (4)

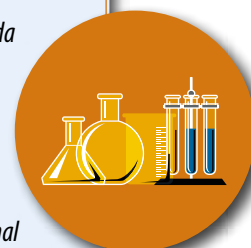
Esta orientação operacional, que foi desenvolvida em resposta às recomendações do Comitê de Emergência, baseia-se na orientação provisória da OMS mencionada para aproveitamento das capacidades e dos mecanismos do GISRS da gripe existentes para vigilância do SARS-CoV-2 por meio de sistemas de vigilância sentinela SG/IRA/SRAG. (6) O documento foi desenvolvido com base em evidências geradas a partir da Consulta da OMS para Adaptação dos Sistemas de Vigilância Sentinela da Gripe, de modo a incluir a COVID-19 em outubro de 2020, da revisão das funções de vigilância sentinela do SARS-CoV-2 e de relatórios dos dados enviados ao FluMart da OMS (8) pelos NICs e outros encarregados nacionais. O tamanho das amostragens para sequenciamento baseia-se em orientações anteriores para vigilância sentinela do SARS-CoV-2 por meio do GISRS, nas taxas de positividade para SARS-CoV-2 nas amostras sentinela, na capacidade de sequenciamento no GISRS, na experiência de campo e em amplas consultas com especialistas nacionais e internacionais, escritórios regionais da OMS e organizações parceiras.

Considerações operacionais para laboratórios GISRS com capacidade de sequenciamento estabelecida

As principais considerações para os laboratórios GISRS são:

- **natureza sistemática** da coleta de amostras;
- **representatividade** dos pacientes amostrados (ou seja, origem geográfica, idade e sexo, gravidade da doença e ponto no tempo durante o surto);
- **qualidade** dos dados de sequenciamento genético (DSG);
- **momento oportuno**, incluindo tempo desde a coleta da amostra até o sequenciamento e compartilhamento dos DSG em um banco de dados acessível ao público;
- **continuidade e sustentabilidade** da atividade de sequenciamento como parte da vigilância nacional contínua.

Para a resposta à pandemia, as considerações acima são bem mais importantes do que o número absoluto de vírus sequenciados no país.



1. Seleção de amostras

A. Para países que executam a vigilância sentinela de SG/IRA/SRAG

Em geral, as amostras com uma reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR) com valor de limiar de ciclo (Ct) ≤ 30 provavelmente permitirão a geração de sequências genéticas de boa qualidade de genomas inteiros.

A menos que os laboratórios realizem o sequenciamento genômico de todas as amostras sentinela positivas para SARS-CoV-2 PCR, a seleção deve levar em consideração a qualidade das amostras e a representatividade dos pacientes amostrados.

A seleção de amostras sentinela positivas para PCR de SARS-CoV-2 deve refletir a representatividade de:

- diferentes faixas etárias (por exemplo, 0 a < 2 anos, 2 a < 5 anos, 5 a < 15 anos, 15 a < 50 anos, 50 a < 65 anos, ≥ 65 anos);
- diferentes localizações geográficas (locais sentinela) dentro do país;
- diferentes pontos de tempo;
- pacientes que representam o espectro de doenças que atendem às definições de caso em uso para SG, IRA ou SRAG;
- casos clinicamente significativos de vigilância sentinela (por exemplo, casos fatais, indivíduos vacinados, indivíduos imunocomprometidos, pacientes que estão recebendo tratamento como antivirais, terapia de plasma ou anticorpos monoclonais), casos reinfectados.

B. Para países que não executam vigilância sentinela de SG/IRA/SRAG

A estratégia de amostragem deve seguir o Capítulo 6.1 do documento técnico da OMS sobre o sequenciamento genômico do SARS-CoV-2: guia de implementação para máximo impacto na saúde pública. (9)

2. Número de vírus a serem sequenciados

Para a vigilância **sentinela** GISRS do SARS-CoV-2, a OMS recomenda, pelo menos, 50 a 100 amostras clínicas e, idealmente, 150 amostras **por semana** a serem coletadas de sistemas sentinela e testadas para SARS-CoV-2 (6).

- Para países que coletam 150 ou menos amostras por semana dos sistemas de vigilância sentinela de SG/IRA/SRAG:
 - ◆ sempre que os recursos permitirem, os laboratórios devem levar em conta o sequenciamento genômico de **todas** as amostras sentinela positivas para SARS-CoV-2 por meio de um RT-PCR com valor de $Ct \leq 30$;
 - ◆ caso contrário, tente manter um **mínimo de 15 amostras** sentinela positivas para SARS-CoV-2 PCR por semana para sequenciamento. Se não houver amostras de qualidade suficientemente boa dos sistemas de vigilância sentinela, pode ser cogitada uma seleção aleatória de amostras das fontes de vigilância não sentinela.
- Para países que coletam mais de 150 amostras **por semana** dos **sistemas de vigilância sentinela de SG/IRA/SRAG**:
 - ◆ dependendo dos recursos disponíveis, cogite sequenciar **todas ou um subconjunto** (idealmente $\geq 10\%$ como indicação), mas no **mínimo 15 amostras sentinela** positivas para SARS-CoV-2 por RT-PCR com valor de $Ct \leq 30$ **por semana**.

Considerações operacionais para laboratórios GISRS sem capacidade de sequenciamento estabelecida

Os países devem considerar o encaminhamento de algumas amostras positivas para SARS-CoV-2 por PCR com valor $Ct \leq 30$ para sequenciamento genômico aos Laboratórios de Referência de COVID-19 da OMS (10) após acordo com eles.

- Para os países que realizam vigilância sentinela de SG/IRA/SRAG: considere a possibilidade de encaminhar **todas ou um subconjunto**, mas idealmente, **no mínimo 15 amostras sentinela** positivas para SARS-CoV-2 por PCR com valor de $Ct \leq 30$ **a cada semana** para sequenciamento genômico.
- Para os países que não realizam vigilância sentinela de SG/IRA/SRAG: a estratégia de sequenciamento genômico deve seguir a orientação do documento técnico da OMS: Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2: guia de implementação para máximo impacto na saúde pública. (9)

Os envios de amostras positivas para os Laboratórios de Referência de COVID-19 da OMS podem ser apressados por meio de um mecanismo de envio da OMS, com orientação operacional fornecida. (11)

Para os países que planejam estabelecer a capacidade nacional de sequenciamento genômico, (9,12) recomenda-se cogitar o desenvolvimento da capacidade de seus NICs, que poderão então atender às necessidades atuais para SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios de importância para a saúde pública, como, por exemplo, o da gripe e o vírus sincicial respiratório.

Compartilhamento de dados de sequência genética do SARS-CoV-2

1. Metadados que acompanham as sequências genômicas

Os metadados são essenciais para permitir o melhor uso dos DSG do SARS-CoV-2 para a resposta à pandemia. Sempre que possível, os laboratórios devem incluir metadados ao compartilhar ou publicar DSG, incluindo data, localização e fonte (sentinela/não sentinela) da coleta de amostras; idade, sexo e estado clínico do paciente; e outras informações sobre surto/manejo clínico/contexto de vacinação.

2. Momento oportuno para compartilhar DSG por meio das plataformas existentes de compartilhamento de sequências

A OMS incentiva os laboratórios GISRS a sequenciar amostras positivas para SARS-CoV-2 em tempo hábil e compartilhar os DSG com os metadados que os acompanham por meio de bancos de dados de acesso público, como o banco de dados GISAID EpiCoV. (2) O compartilhamento de DSG deve ocorrer o mais rápido e regularmente possível (considere a possibilidade de realizar um upload de lotes semanais ou quinzenais) e de modo condizente com as orientações nacionais relevantes.

Apoio técnico e outras informações práticas

Os Laboratórios de Referência de COVID-19 da OMS (10) fornecem apoio técnico aos países na implementação do sequenciamento genômico do SARS-CoV-2. O Programa Global da Gripe da OMS (13) coordena o funcionamento do GISRS.

Outras informações práticas podem ser encontradas no site da COVID-19 da OMS (14): <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Sistema global de resposta e vigilância da gripe (GISRS) Genebra: Organização Mundial da Saúde. Disponível em: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/.
2. Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAIID). Disponível em: <https://www.gisaid.org/>.
3. Organização Mundial da Saúde. Estudos Unity: Protocolos de investigações soropidemiológicas da OMS. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations>.
4. Organização Mundial da Saúde. Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 para objetivos de saúde pública: orientação provisória, 8 de janeiro de 2021. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338483>.
5. Organização Mundial da Saúde. Considerações operacionais para a vigilância da COVID-19 usando o GISRS: orientação provisória, 26 de março de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020. Disponível em: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/operational_guide_flu_covid/en/.
6. Organização Mundial da Saúde. Manutenção da vigilância da gripe e monitoramento do SARS-CoV-2: adaptação do Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe (GISRS) e dos sistemas sentinela durante a pandemia da COVID-19, orientação provisória, 8 de novembro de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336689>.
7. Organização Mundial da Saúde. Declaração proferida na segunda reunião do Comitê de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional (2005) em relação à pandemia da doença causada pelo coronavírus (COVID-19). Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/15-01-2021-statement-on-the-sixth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/15-01-2021-statement-on-the-sixth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
8. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/influenza/resources/flumart/en/>.
9. Organização Mundial da Saúde. Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2: guia de implementação para máximo impacto na saúde pública, 8 de janeiro de 2021. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338480>.
10. Organização Mundial da Saúde. Laboratórios de referência da OMS que fornecem testes de confirmação para a COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde. 19 de abril de 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/who-reference-laboratories-providing-confirmatory-testing-for-covid-19>.
11. Organização Mundial da Saúde. Orientação para laboratórios que enviam amostras aos laboratórios de referência da OMS que fornecem testes de confirmação para o vírus da COVID-19, 31 de março de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1273647/retrieve>.
12. Organização Mundial da Saúde. Sequenciamento da nova geração do vírus da gripe — Informações gerais para centros nacionais da gripe. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2019. Disponível em: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/national_influenza_centres/NGS_guidance_for_NICs.pdf.
13. Organização Mundial da Saúde. Programa Global da Gripe (GIP) Genebra: Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/influenza/gip/en/>.
14. Organização Mundial da Saúde. Orientação técnica e do país — Doença causada pelo coronavírus (COVID-19) Genebra: Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas

influenza@who.int