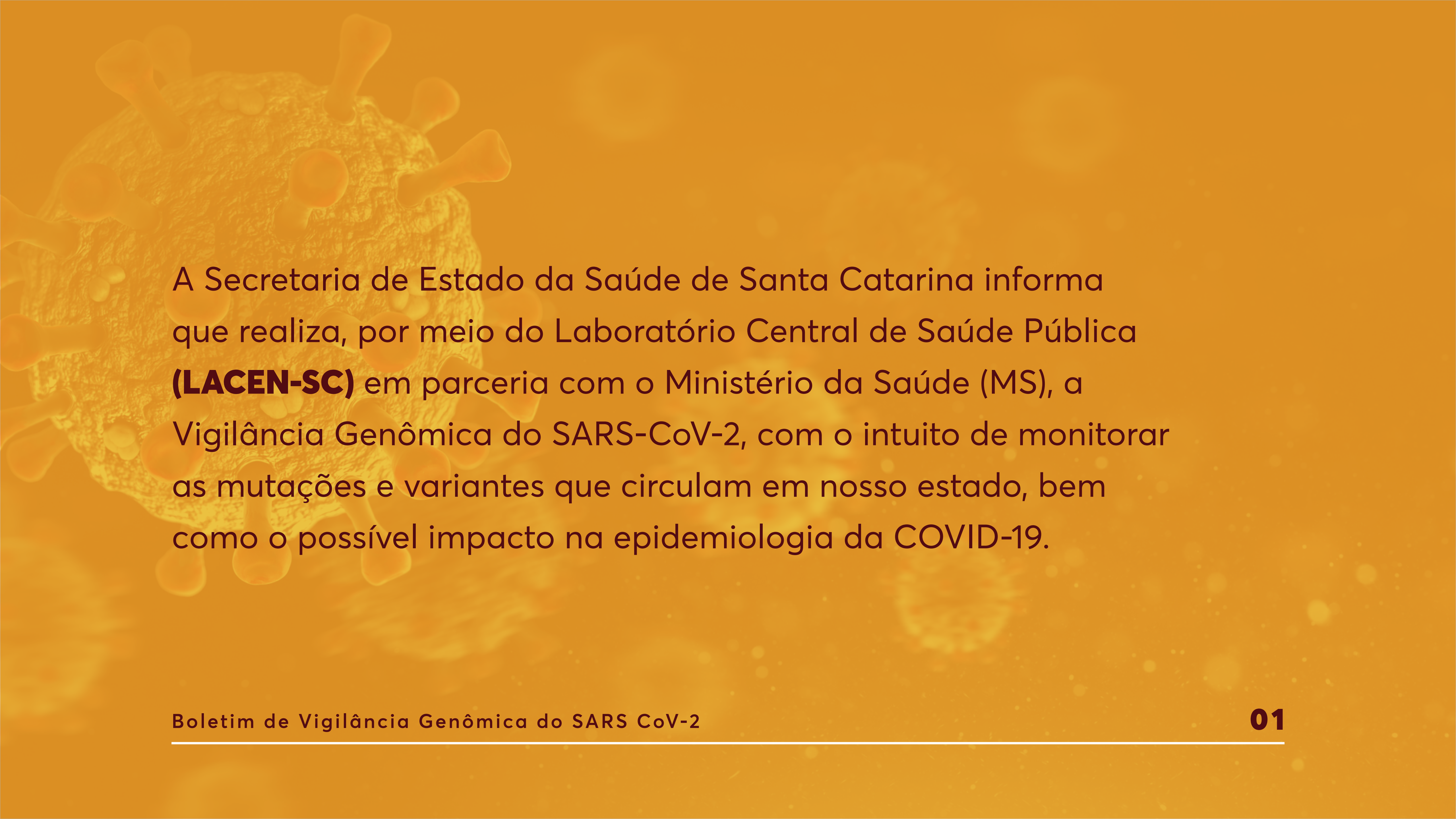




BOLETIM DE VIGILÂNCIA GENÔMICA DO SARS CoV-2

DADOS ATÉ A SEMANA EPIDEMIOLÓGICA Nº 16
ATUALIZADO EM 14/06/2021



A Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina informa que realiza, por meio do Laboratório Central de Saúde Pública **(LACEN-SC)** em parceria com o Ministério da Saúde (MS), a Vigilância Genômica do SARS-CoV-2, com o intuito de monitorar as mutações e variantes que circulam em nosso estado, bem como o possível impacto na epidemiologia da COVID-19.

As análises genômicas contidas neste boletim foram realizadas no Laboratório de Referência Nacional para COVID-19, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ), sendo este responsável por 73% dos resultados. Também colaboraram o Laboratório de Bioinformática/Força Tarefa COVID-19 da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e a Fundação Ezequiel Dias (FUNED) em Minas Gerais, com 20% e 7% das análises, respectivamente.

Foi descoberto que o genoma SARS-CoV-2 relativamente grande e a polimerase de baixa fidelidade são os fatores que contribuem para a maior taxa de mutações adaptativas, levando à evolução viral, variabilidade do genoma e coexistência de cepas virais patogênicas em todo o mundo (PACHETTI, 2020). A vigilância genômica é essencial para uma melhor compreensão dos padrões de dispersão e evolução do SARS-CoV-2 durante a pandemia em curso. Neste sentido, este boletim tem como objetivo informar os resultados parciais referentes às análises genômicas das amostras de SARS-CoV-2 provenientes do Estado de Santa Catarina, no período de março de 2020 até a semana epidemiológica 16 de 2021.

Foi realizado sequenciamento de 542 genomas completos do SARS-CoV-2, sendo 140 amostras coletadas em 2020 e 402 amostras coletadas em 2021, provenientes de pacientes que tiveram confirmação laboratorial por RT-PCR para COVID-19 com carga viral alta de residentes em 113 municípios diferentes do estado de Santa Catarina, de ambos os sexos, com faixa etária variando entre 2 (dois) e 93 anos de idade. A escolha das amostras para o sequenciamento foi baseada na representatividade de todas as regiões geográficas do estado e foram provenientes de indivíduos com sintomas clínicos característicos, como dificuldade de respirar, muito cansaço, síndrome respiratória aguda grave e/ou pneumonia. Adicionalmente, foram analisadas amostras provenientes de óbitos e suspeitas de reinfecção.

Entre a semana epidemiológica 14, quando foi relatado o primeiro Boletim de Vigilância Genômica, e a semana epidemiológica 16 houve um aumento de 27,59% no número de amostras sequenciadas, sendo contemplados 113 municípios de SC.

Os genomas sequenciados, utilizando as tecnologias desenvolvidas pela Illumina e Thermo Fisher Scientific (Ion Torrent PGM), apresentaram em sua grande maioria cobertura superior a 99% do genoma total.

O sistema dinâmico de classificação de linhagens proposto por Rambaut e colaboradores (2020) foi seguido para a liberação dos relatórios utilizando o software Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINages, disponível em <https://github.com/cov-lineages/pangolin>.

As variantes denominadas cientificamente de "variantes de preocupação" (VOCs, do inglês Variants of Concern), reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde. Um grupo de especialistas convocado pela OMS recomendou o uso de letras do alfabeto grego, ou seja, Alpha, Beta, Gamma **(Tabela 01)**, que serão mais fáceis e práticos de serem discutidos por públicos não científicos, esta nomenclatura entrou em vigor em 31 de maio de 2021.

As variantes de preocupação (VOC) demonstraram estar associada a uma ou mais das seguintes alterações em um grau de significância para a saúde pública global:

- Aumento da transmissibilidade ou alteração prejudicial na epidemiologia da COVID-19; ou
- Aumento da virulência ou mudança na apresentação clínica da doença; ou
- Diminuição da eficácia das medidas sociais e de saúde pública ou diagnósticos, vacinas, terapêuticas disponíveis.

As variantes de interesse (VOI, do inglês Variant of Interest) no genoma tem mutações com implicações fenotípicas estabelecidas ou suspeitas e:

- Foi identificado como causador de transmissão na comunidade/múltiplos casos/agrupamentos de COVID-19 ou foi detectado em vários países; ou
- Caso contrário, é avaliado como um VOI pela OMS em consulta com o Grupo de Trabalho de Evolução do Vírus SARS-CoV-2 da OMS.

TABELA 01: Rótulo para variantes de preocupação e variantes de interesse do SARS-CoV-2 segundo Organização Mundial da Saúde

	RÓTULO OMS	LINHAGEM	PRIMEIRA DOCUMENTAÇÃO
VOC	Alfa	B.1.1.7	Reino Unido
VOC	Beta	B.1.351	Africa do Sul
VOC	Gama	P.1	Brasil
VOC	Delta	B.1.617.2	Índia
VOI	Epsilon	B.1.427/B.1.429	Estados Unidos
VOI	Zeta	P.2	Brasil
VOI	Eta	B.1.525	Vários Países
VOI	Theta	P.3	Filipinas
VOI	Iota	B.1.526	Estados Unidos
VOI	Kappa	B.1.627.1	Índia

Dos 542 genomas completos sequenciados foram identificadas 20 linhagens diferentes do SARS-CoV-2 no estado ao longo do tempo (**Figura 1**). Os resultados preliminares sugerem que o número de linhagens circulantes mudou com o tempo, com prevalência das linhagens P.1 e P.2 respectivamente, seguido da B.1.1.28 e B.1.1.33 como demonstra a **Figura 03**. Ambas as linhagens, P.1 e P.2, são descendentes da linhagem B.1.1.28 em circulação no país desde março de 2020 (RESENDE, 2021a). Janeiro e fevereiro foram os meses os quais mais linhagens diferentes circularam o estado, sendo 9 e 7 linhagens, respectivamente. Entretanto, nos meses de março e abril pode-se notar o predomínio da cepa P.1 na população (93%), e a presença das cepas P.2 (5,9%) e B.1.1.28 (0,9%) dentre as amostras analisadas.

FIGURA 01: Distribuição das diferentes linhagens nos diferentes meses de coleta das amostras

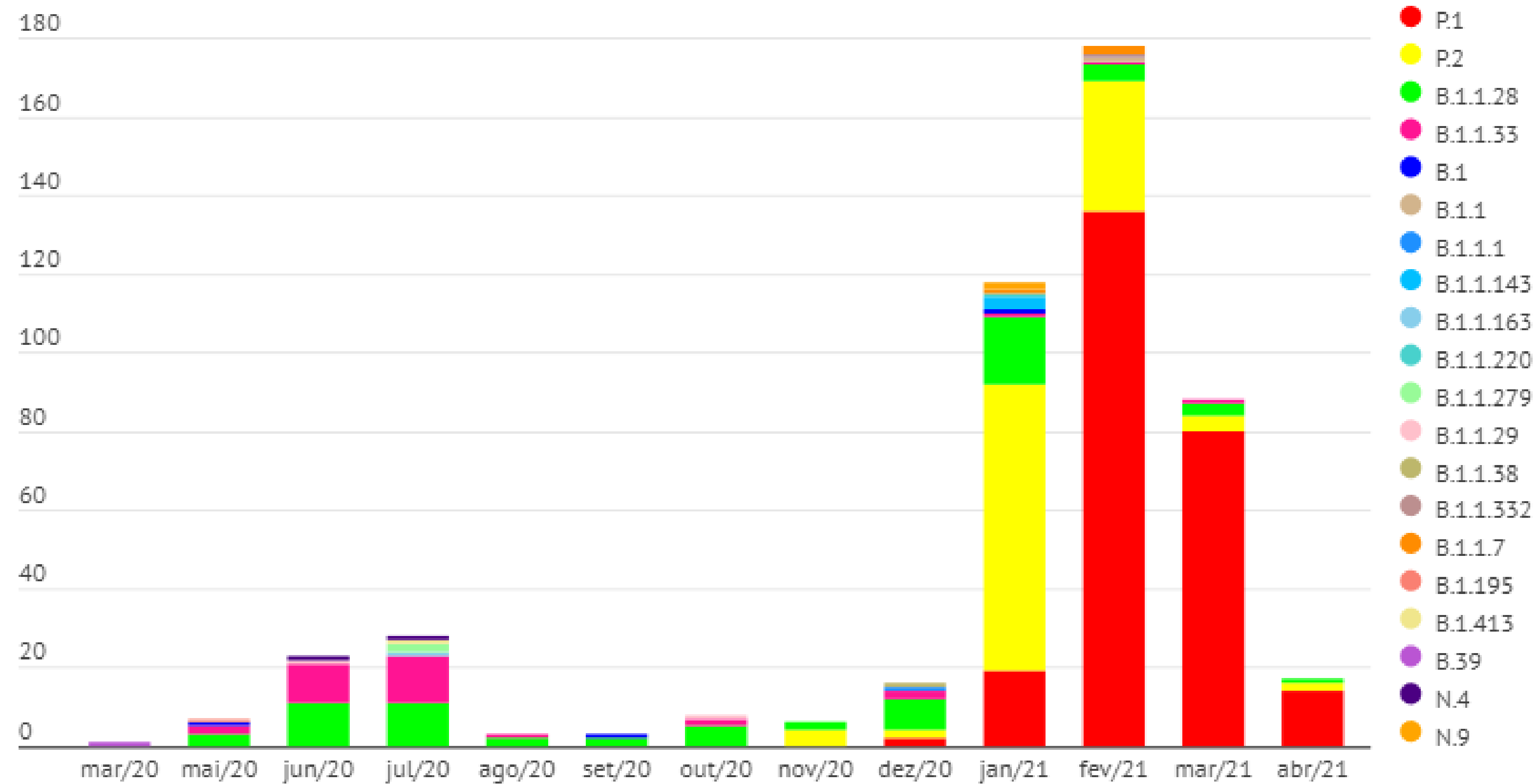


FIGURA 02: Frequência das 04 linhagens mais frequentes em Santa Catarina

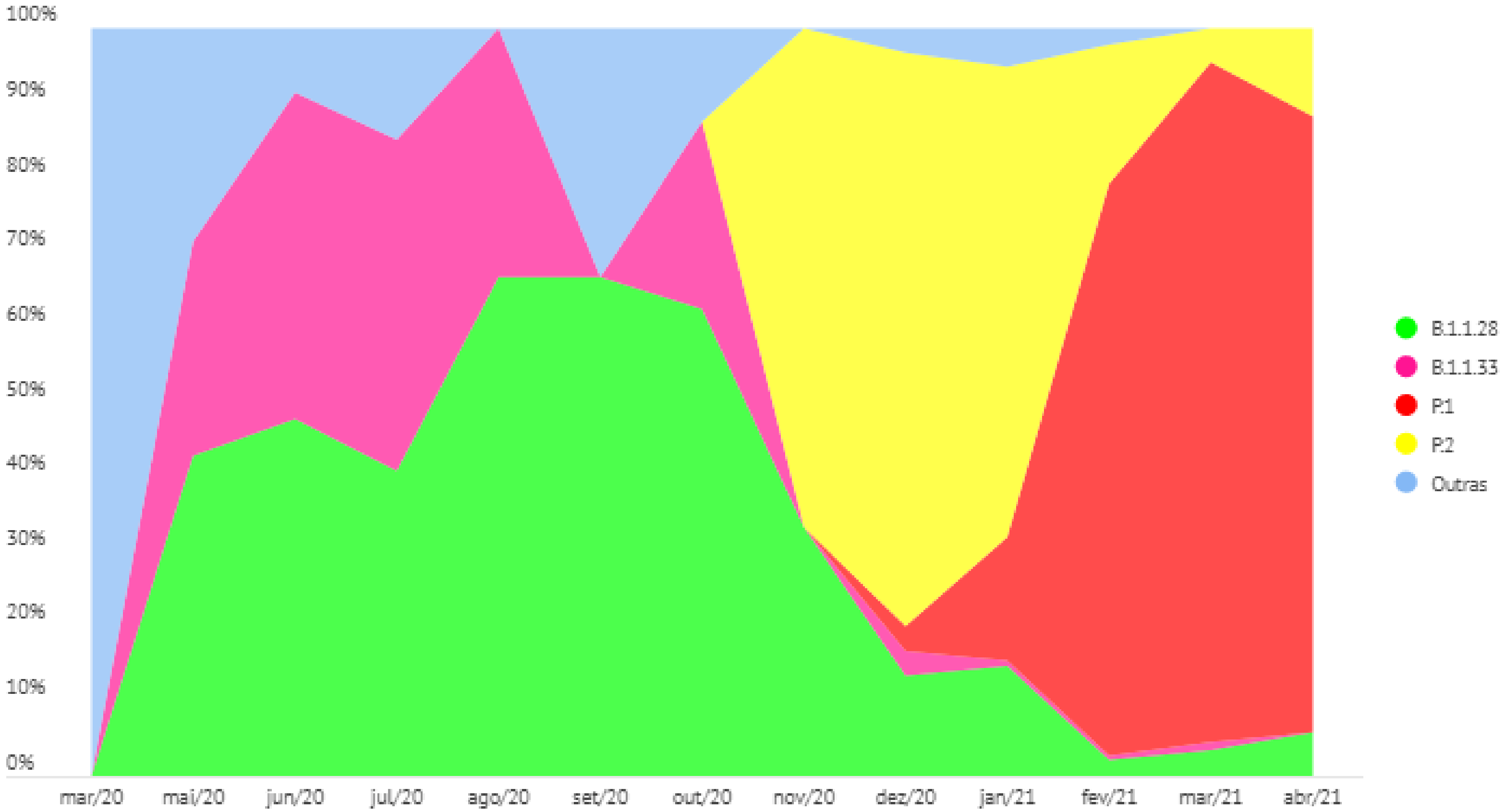
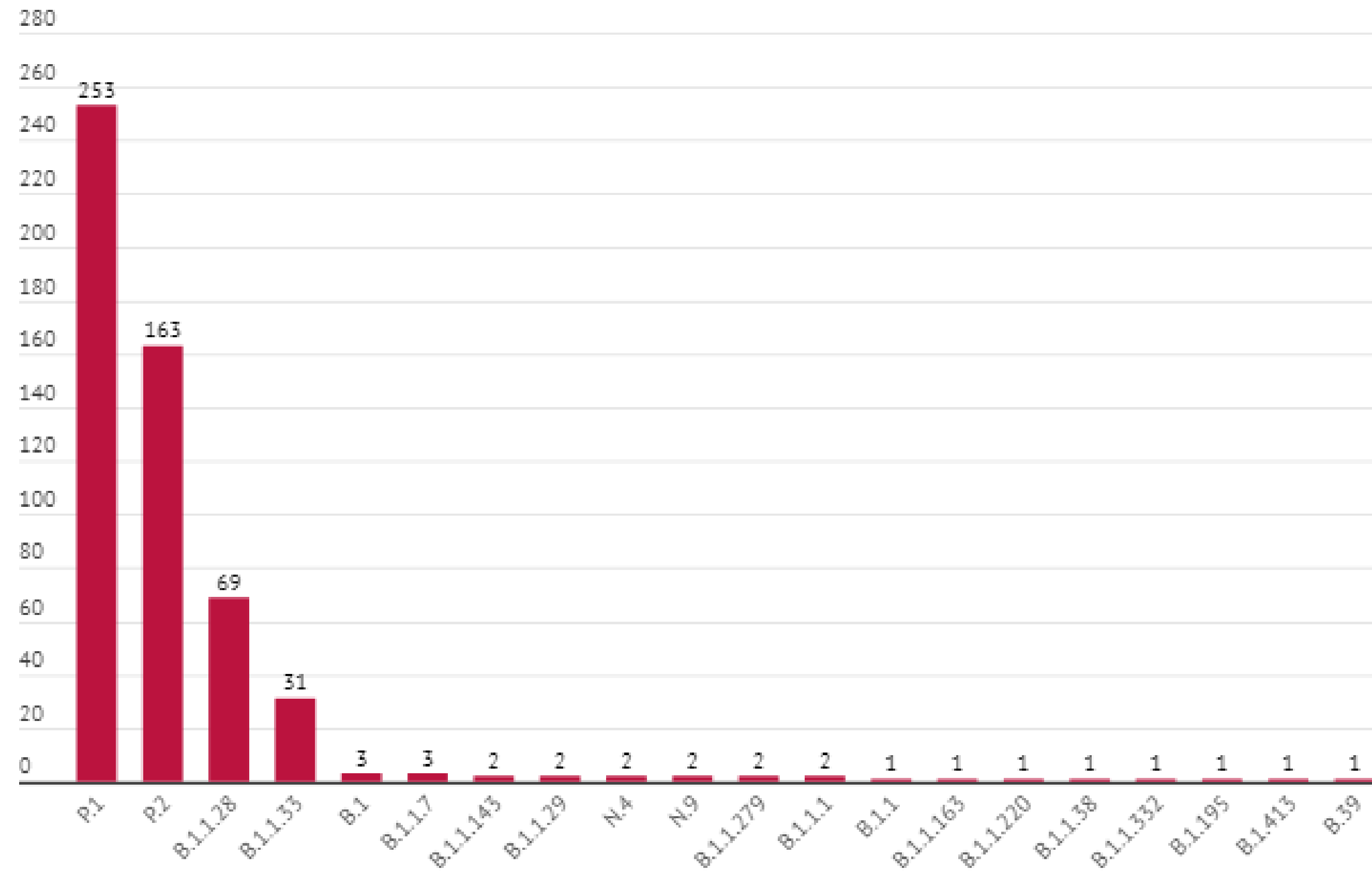


FIGURA 03: Proporção das diferentes linhagens do vírus SARS-CoV-2 circulantes no Estado



Doze amostras positivas para SARS-CoV-2 eram de pessoas residentes fora de Santa Catarina (Manaus/AM = 3, Curitiba/PR = 2, Almeirim/PA = 1, Belém/PA = 1, Capelinha/MG = 1, São Paulo/SP = 1, Palmas/PR = 1, Porto Velho/RO = 1, Paulo Frontin/PR = 1), mas que utilizaram o sistema de saúde do estado.

As linhagens P.1, P.2, B.1.1.28 e B.1.1.38 foram encontradas em todas as regiões do estado, sendo elas, Grande Florianópolis, Vale do Itajaí, Norte, Oeste, Serrana e Sul (**Figura 04**). É possível observar na **Figura 05** a proporção das amostras que foram sequenciadas por mesorregiões do estado e também por regiões de saúde.

FIGURA 04: Distribuição das diferentes linhagens de SARS-CoV-2 nas seis regiões de Santa Catarina

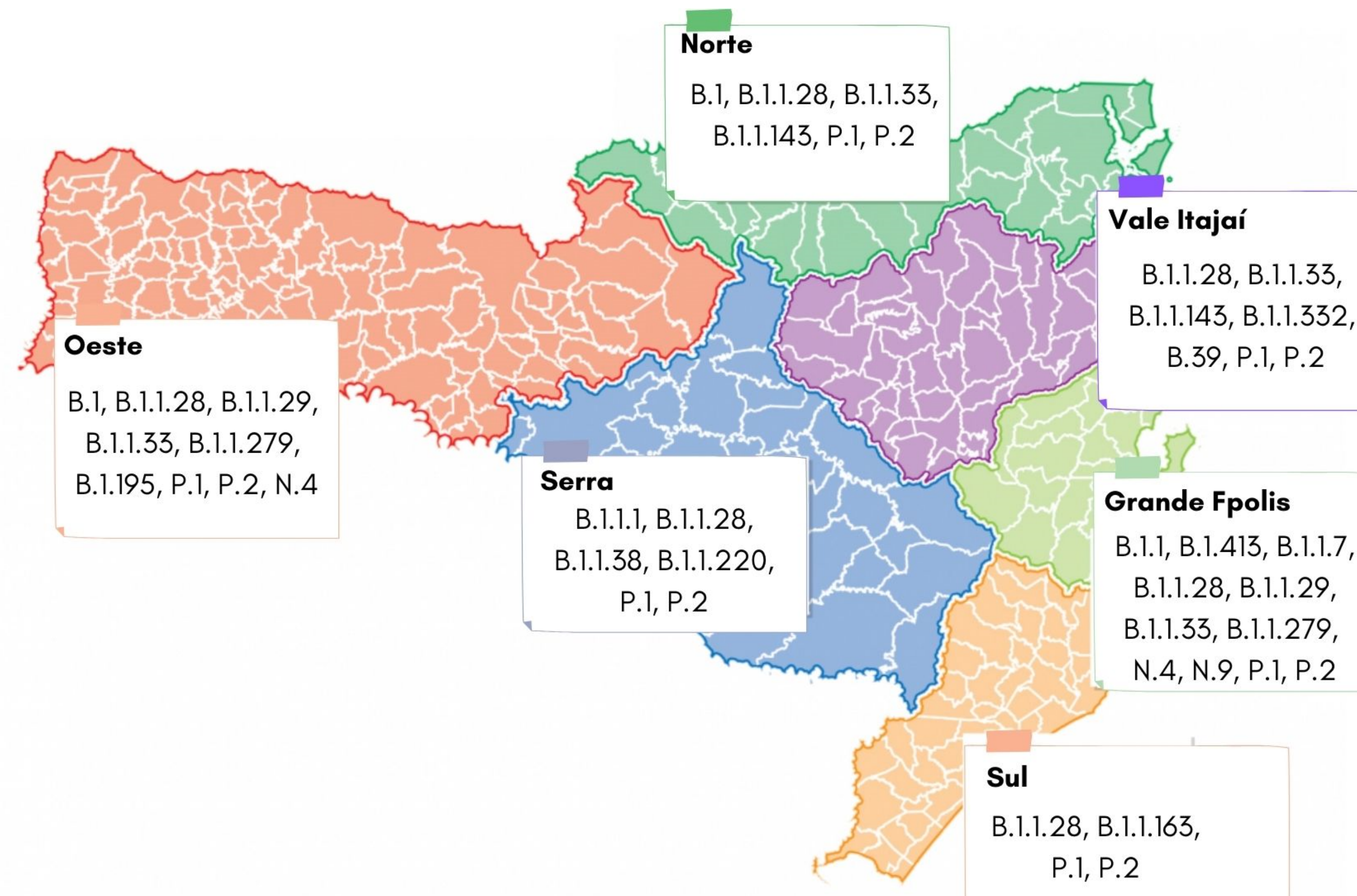
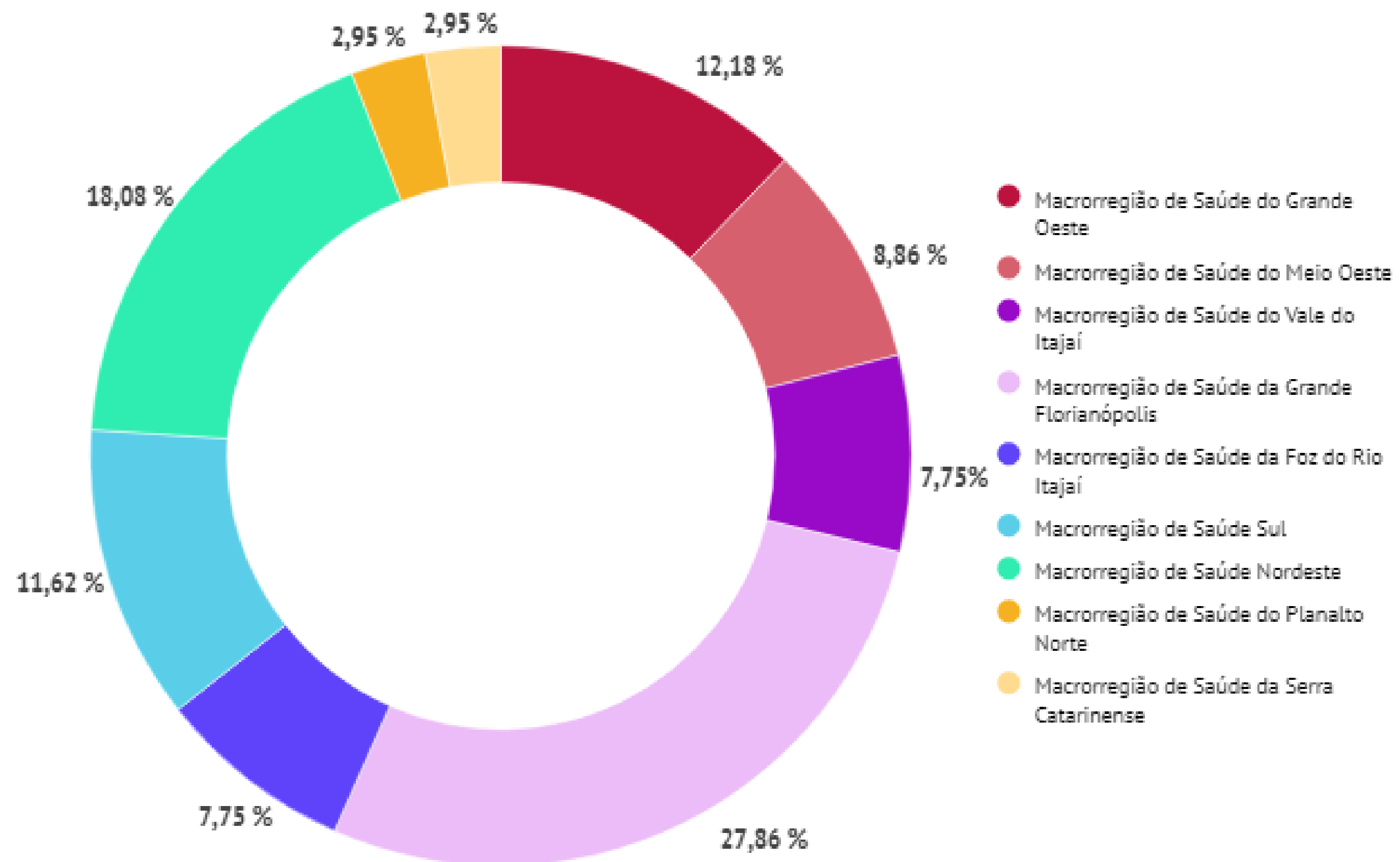


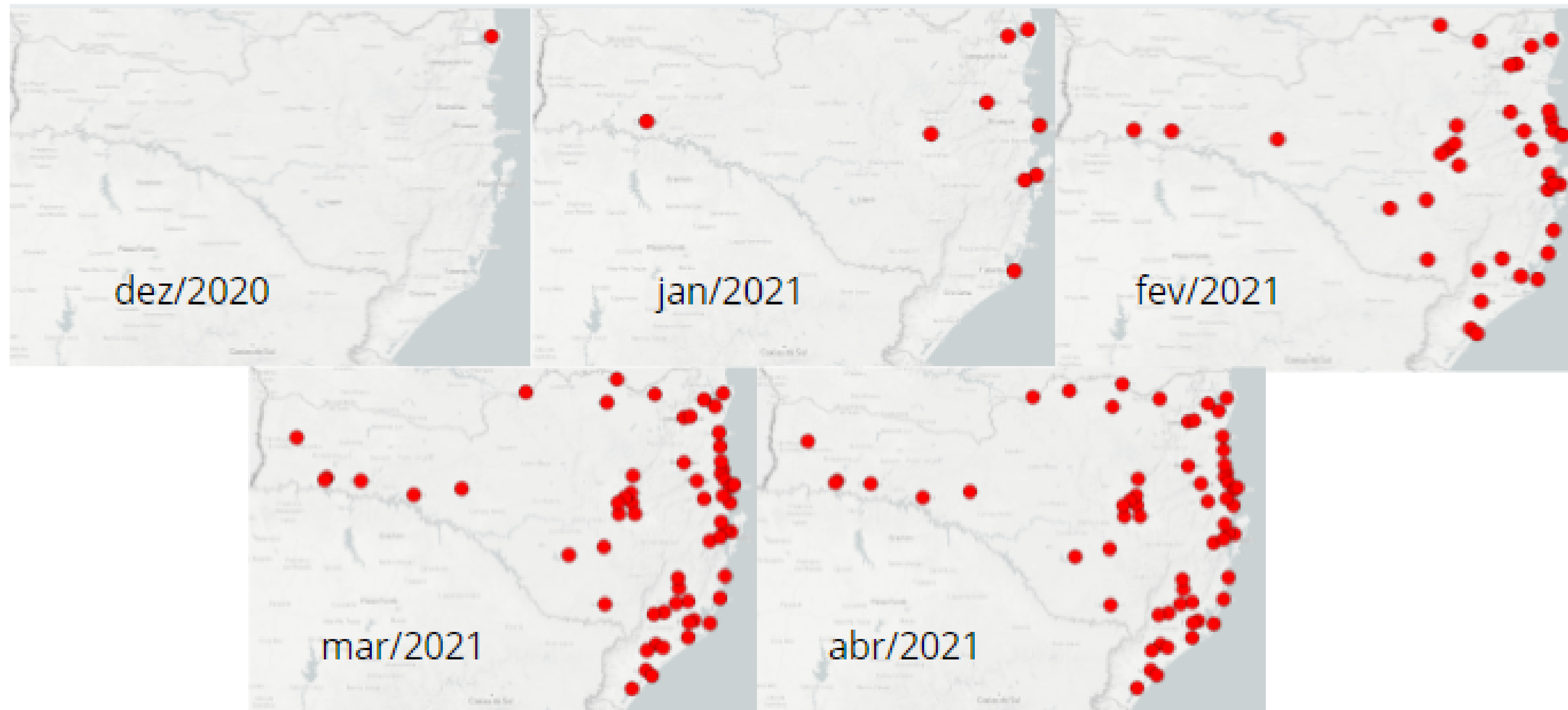
FIGURA 05: Proporção de amostras sequenciadas por macrorregiões de saúde



Dentre as 542 amostras em que foram realizados sequenciamentos genômicos para verificação de linhagens do vírus SARS-CoV-2, 46,5% corresponderam a linhagem P1, variante brasileira circulante desde o final do ano passado no país. Em Santa Catarina essa linhagem surgiu no final de dezembro de 2020 e foi se espalhando do litoral para a região oeste do estado, conforme demonstra a **Figura 06**.

A linhagem P.1 é descendente da linhagem B.1.1.28 e carrega um conjunto de mutações com importante significado biológico, principalmente na região que codifica a proteína spike (E484K, K417T e N501Y) (FARIA, et al. 2021). Estudos recentes indicam que essa linhagem provavelmente possua maior transmissibilidade e a capacidade de evadir da resposta imune de indivíduos previamente infectados pelo SARS-CoV-2.

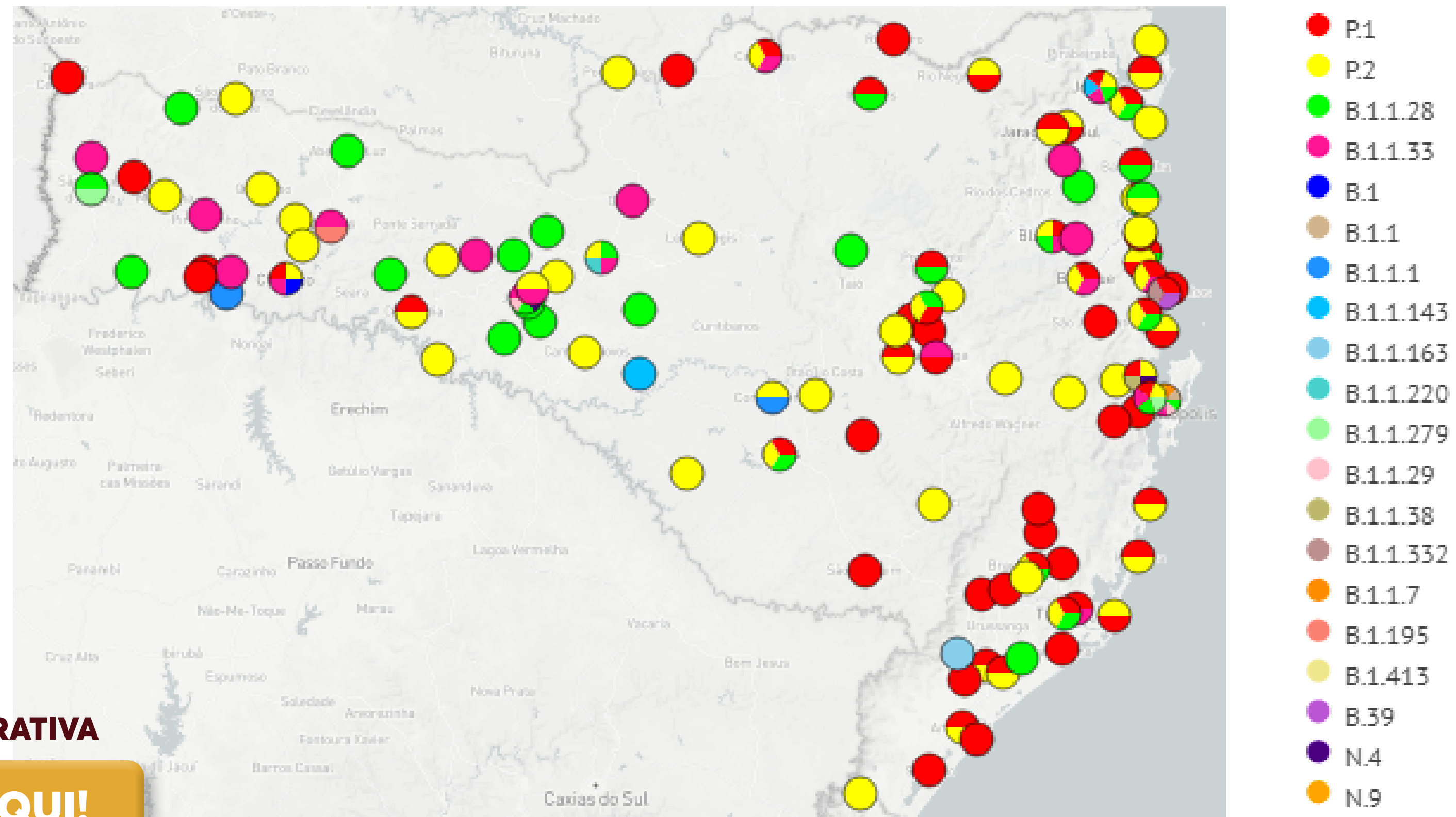
FIGURA 06: Evolução dos casos da variante P.1 no estado de Santa Catarina



A vigilância genômica permite também identificar e confirmar casos de reinfecção, uma possibilidade levantada desde o início da pandemia. Nos genomas analisados de SC foram confirmados três casos de reinfecção, sendo que em todos, a primeira infecção foi pela linhagem B.1.1.28 e a segunda pela variante P.1. Estes casos ocorreram nas cidades de Lages, Itaiópolis e Balneário Piçarras.

A amostragem por conveniência não permite exceder a frequência com a real proporção das linhagens na população. No entanto, isso permite afirmar quais são as linhagens em circulação no estado. Na **Figura 07**, os municípios que tiveram amostras sequenciadas estão apontados.

FIGURA 07: Distribuição das diferentes linhagens de SARS-CoV-2 em Santa Catarina



Segundo Resende e colaboradores (2021c), foi encontrada a linhagem N.9 (VOI) em Santa Catarina em duas amostras sequenciadas pela Fiocruz de residentes de Florianópolis. Esta linhagem tem como ancestral a linhagem B.1.1.33. O VOI N.9 é caracterizado por quatro mutações definidoras de linhagem não sinônimas (NSP3: A1711V, NSP6: F36L, S: E484K e NSP7b: E33A). N.9 provavelmente surgiu em agosto de 2020 e se espalhou por diferentes estados brasileiros das regiões Sudeste, Sul, Norte e Nordeste. A mutação S: E484K foi identificada como uma das substituições mais importantes que podem contribuir para a evasão imunológica, pois confere resistência a vários anticorpos monoclonais e também reduz a potência de neutralização de alguns soros policlonais de indivíduos convalescentes e vacinados.

Esses dados preliminares sugerem que a mobilidade humana representa um fator fundamental para a dispersão do SARS-CoV-2 e das novas variantes, portanto o distanciamento social e medidas de restrições ainda continuam sendo fundamentais para tentarmos minimizar a circulação deste patógeno no Brasil. Mais esforços de sequenciamento são necessários para geração de novos dados genômicos que permitirão realizar inferências filogenéticas mais detalhadas sobre a dispersão do vírus no estado. Para a continuidade e eficiência da vigilância genômica é imperativo que o exame utilizado para diagnóstico seja aqueles que utilizam técnicas moleculares, isto é, que detectam o material genético viral nas secreções do trato respiratório como RTqPCR ou RTLAMP.

Ressaltamos que o número de linhagens, bem como a classificação das mesmas, pode variar entre as diferentes edições deste boletim. O sistema de classificação de linhagens é dinâmico e estas podem ser alteradas futuramente mediante uma nova versão do sistema de classificação.

REFERÊNCIAS

FARIA, N.R., CLARO, I.M., CANDIDO, D., FRANCO, L.A.M et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. Disponível em: <<https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>>. Acesso em: 26 de maio de 2021.

FRANCESCHI, V. B., FERRAREZE, P. A. G., ZIMERMAN, R. A., CYBIS, G. B., THOMPSON, C. E. Mutation hotspots, geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 lineages in Brazil, February 2020 to February 2021: insights and limitations from uneven sequencing efforts. medRxiv. 2021.

PACHETTI, M., MARINI, B., BENEDETTI, F., GIUDICI, F., MAURO, E. et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. Journal of Translational Medicine. v. 18, n. 179, 2020.

RAMBAUT, A., HOLMES, E.C., O'TOOLE, Á., HILL, V., MCCRONE, J.T. et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nature Microbiology. v. 5, n. 11, p. 1403-1407. 2020.

RESENDE, P.C., GRÄF, T., PAIXÃO, A.C.D., APPOLINARIO, L., LOPES, R.S., DA FONSECA MENDONÇA, A.C., DA ROCHA, A.S.B., MOTTA, F.C., NETO, L.G.L., KHOURI, R. et al. A potential SARS-CoV-2 variant of interest (VOI) harboring mutation E484K in the Spike protein was identified within lineage B.1.1.33 circulating in Brazil. bioRxiv. 2021a.

RESENDE, P.C., NAVECA, F.G., LINS, R.D., DEZORDI, F.Z., FERRAZ, M.V.F., MOREIRA, E.G., COÊLHO, D.F., MOTTA, F.C., PAIXÃO, A.C.D., APPOLINARIO, L. et al. The ongoing evolution of variants of concern and interest of SARS-CoV-2 in Brazil revealed by convergent indels in the amino (N)-terminal domain of the Spike protein. medRxiv. 2021b.

RESENDE, P.C., GRAF, T., PAIXAO, A.C.D., APPOLINARIO, L., LOPES, R.S. et al. A potential SARS-CoV-2 variant of interest (VOI) harboring mutation E484K in the Spike protein was identified within lineage B.1.1.33 circulating in Brazil. bioRxiv. 2021c

