

COVID-19

Revisão Científica Semanal

18 de março a 16 de abril de 2021

Conteúdos

De que modo a vigilância genômica nos ajuda a entender o SARS-CoV-2

Perguntas frequentes: As gestantes devem tomar a vacina contra a COVID-19?

Destaques Semanais de Pesquisa

Esta revisão científica semanal é uma síntese de novas e emergentes evidências científicas sobre a COVID-19 durante o período especificado. Trata-se de uma revisão objetiva de tópicos e artigos importantes, não um guia para a implementação de políticas ou programas. **As descobertas registradas estão sujeitas a alterações à medida que novas informações são disponibilizadas.** Comentários e sugestões são bem-vindos por meio de covid19-eiu@vitalstrategies.org.

De que modo a vigilância genômica nos ajuda a entender o SARS-CoV-2

Mensagem principal

As respostas para algumas das perguntas mais urgentes sobre a pandemia de COVID-19, incluindo de onde o vírus surgiu, como se propaga e como controlá-lo, podem ser encontradas por meio do estudo do código genético do vírus. O sequenciamento genético revela o código genético do vírus; a vigilância genômica em conjunto com as

informações clínicas e epidemiológicas podem informar a saúde pública e as respostas clínicas, podendo dessa forma prevenir doenças e reduzir seus impactos. É necessário um nível suficiente de vigilância genômica que possa rastrear as mutações e seus efeitos, para informar as medidas de resposta da saúde pública, assim como o processamento, a análise e integração oportuna de dados

genômicos e epidemiológicos. Existem razões convincentes para fortalecer a capacidade de vigilância genômica, para a COVID-19 e para muitas outras infecções. O advento de ferramentas mais rápidas e baratas para o sequenciamento genético e a análise de dados genômicos podem permitir que a vigilância genômica se torne uma parte mais integrante dos sistemas de saúde pública; no entanto, os desafios científicos e de recursos continuam.

Por que usamos a vigilância genômica?

A vigilância genômica é amplamente utilizada na saúde pública. Nos Estados Unidos, o [PulseNet Program](#) fornece vigilância genômica de rotina para os patógenos de origem alimentar (por exemplo, *E. coli* e *Salmonella*). Ao ajudar a identificar 1.500 surtos estaduais ou locais e 250 grupos multiestaduais de doenças transmitidas por alimentos a cada ano, o programa tem sido fundamental para melhorar a segurança alimentar. Durante o surto de Ebola de 2014-2016 na África Ocidental, os dados de sequenciamento em conjunto com os dados epidemiológicos esclareceram

se os surtos eram novos ou continuados, e mostrou que o [vírus do Ebola poderia ser transmitido sexualmente](#). Como resultado, [a Organização Mundial da Saúde \(OMS\) recomendou o teste de sêmen para os sobreviventes do Ebola do sexo masculino e que as pessoas praticassem sexo seguro](#). A vigilância genômica também pode informar a tomada de decisão clínica. Por exemplo, [a vigilância genômica dos parasitas da malária pode detectar a disseminação da resistência aos medicamentos](#) e informar as abordagens de prevenção e tratamento.

Durante a pandemia de COVID-19, a vigilância genômica ajudou os cientistas a fazerem descobertas importantes sobre o novo vírus SARS-CoV-2. [A OMS identificou vários objetivos de saúde pública a partir do sequenciamento genômico do SARS-CoV-2](#), estabelecendo as atividades que podem ser alcançadas por meio do sequenciamento ocasional limitado e as atividades que requerem programas de vigilância genômica sustentados, coordenados e mais abrangentes (Tabela).

Tabela 1. Objetivos de saúde pública a partir do sequenciamento genômico do SARS-CoV-2

Atividades que requerem um esforço limitado e uma vez alcançadas podem não precisar de sequenciamento ou podem precisar de sequenciamento ocasional para acompanhamento	Atividades que requerem atividades de sequenciamento sustentadas por um longo período de tempo	
<ul style="list-style-type: none"> - Identificar o SARS-CoV-2 como o agente causador da doença. - Desenvolver diagnósticos para o SARS-CoV-2. - Apoiar o desenvolvimento de terapias e vacinas. - Investigar a data de introdução aos humanos e investigar a origem do SARS-CoV-2 (em andamento). - Reinfecção: <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar e melhorar a compreensão deste fenômeno. • A nível individual, diferenciar entre infecção prolongada e reinfecção. 	<p>Evolução do SARS-CoV-2 e seu impacto sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mudança no comportamento viral (mudança fenotípica), por exemplo, transmissibilidade ou patogenicidade; - Imunidade (por vacinas ou infecção natural); - Diagnóstico (ou seja, molecular, sorologia, testes de antígeno); - Intervenções terapêuticas (por exemplo, anticorpos monoclonais). 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorar o movimento e a atividade viral: - Investigar a disseminação geográfica e as reintroduções entre as populações; - Investigar os surtos em ambientes e populações específicas (por exemplo, em hospitais); - Rastrear a reintrodução zoonótica em ambas as direções através da barreira de espécies; - Monitorar o meio ambiente e o esgoto; - Apoiar a vigilância clássica, quantificando o período de transmissão e avaliando os impulsionadores, e estimando o nível de transmissão na população.

Fonte: [Organização Mundial da Saúde](#)

O cumprimento de tais objetivos requer um planejamento cuidadoso e a coordenação de sistemas de vigilância genômica e outros, bem como enormes investimentos em recursos técnicos, logísticos, humanos e financeiros. A base de qualquer sistema de vigilância genômica é a tecnologia necessária para detectar as mudanças genéticas. Para dar sentido às mudanças detectadas e informar as ações de saúde pública, é necessária uma série de outras ferramentas e recursos. Isso inclui as ferramentas de dados e o conhecimento científico para analisar e interpretar o que as mudanças detectadas significam, bem como a infraestrutura para

fazer um monitoramento suficiente ao longo do tempo e conduzir as investigações epidemiológicas.

De que forma o genoma do SARS-CoV-2 muda e o que essas mudanças podem significar?

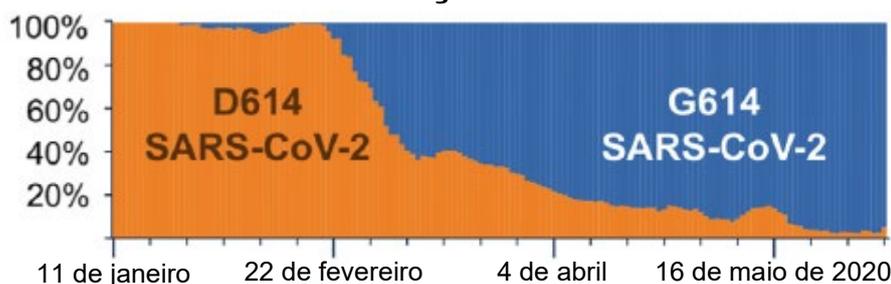
O código genético consiste em uma série de blocos construtores químicos que codificam as proteínas que compõem a estrutura do organismo. Esses blocos construtores são ligados por fitas para formar o DNA ou o RNA. As proteínas denominadas polimerases transcrevem as fitas de DNA ou RNA, criando cópias a partir das fitas-

modelo. Ocasionalmente, todas as polimerases cometem erros substituindo um bloco construtor químico por outro ao transcreverem um novo genoma em vez de replicar perfeitamente o modelo; esta é uma maneira pela qual as mutações podem ocorrer. Os coronavírus têm genomas de RNA e as polimerases de RNA são particularmente propensas a erros. Alguns vírus de RNA sofrem mutação com frequência e têm taxas de mutação mais altas do que os coronavírus. Por exemplo, [o HIV carece de uma enzima de revisão que corrige os erros de replicação](#) e [os vírus da gripe têm genomas segmentados com partes que são regularmente misturadas e combinadas](#). As mutações genéticas, incluindo aquelas que surgem no SARS-CoV-2, podem ou não ter implicações biológicas significativas. Ao longo da pandemia de COVID-19, os pesquisadores documentaram muitas mutações nos genomas do SARS-CoV-2, mas apenas uma pequena fração demonstrou ser biologicamente importante.

Muitas mutações não terão impacto na função do vírus e algumas podem reduzir sua viabilidade. Os vírions (partículas virais individuais) com mutações que não oferecem nenhuma vantagem – e especialmente aqueles que têm

mutações desvantajosas – não vencerão os vírus existentes. Alternativamente, os vírions com mutações que aumentam a viabilidade podem vencer os outros vírions, aumentando a prevalência dessas mutações ao longo do tempo. As mutações no gene do SARS-CoV-2 que codificam a proteína spike (S) podem ser biologicamente significativas porque a proteína S é a parte do vírus que inicia a infecção, ligando-se ao receptor de células humanas ACE-2. Por exemplo, no início de março de 2020, os pesquisadores observaram o aumento da prevalência de isolados de SARS-CoV-2 com uma mutação no gene S que resultou em uma mudança na proteína S (na posição 614, o bloco de construção da proteína notado como “D” mudou para o bloco de construção notado como “G” – daí a substituição “D614G”). Com o tempo, as variantes do SARS-CoV-2 com a substituição D614G se tornaram a forma dominante do SARS-CoV-2 em todo o mundo. Os pesquisadores [levantaram a hipótese de que a substituição D614G resultou na fácil ligação da proteína S com o receptor ACE-2](#), contribuindo para a geração de maiores quantidades do vírus e, portanto, para uma maior transmissibilidade.

Transição Global



G614 surge na Europa



Fonte: [Cell.com](https://www.cell.com)

Como monitoramos as mudanças no genoma do SARS-CoV-2?

A vigilância genômica é o monitoramento dos dados de sequenciamento genômico de um patógeno. A vigilância genômica permite que os cientistas monitorem as mudanças na frequência das mutações, como a mutação D614G, ao longo do tempo, e investiguem como essas mudanças podem afetar a saúde. Para realizar a vigilância genômica é necessário realizar o sequenciamento genético. Em seguida, esses dados devem ser processados, armazenados, combinados com outros tipos de dados, analisados e interpretados

para informar de forma significativa a ação de saúde pública.

O sequenciamento genômico é o processo para determinar a ordem dos blocos de construção químicos dentro de um código genético. O sequenciamento genômico de patógenos é realizado em um laboratório usando uma amostra biológica obtida diretamente de um paciente ou um isolado de um paciente que foi cultivado em laboratório (por exemplo, um isolado viral cultivado a partir da cultura de células). Depois que o material genético é extraído da amostra, uma máquina é usada para "ler" os blocos de construção químicos que

compõem o código genético. As sequências resultantes são representadas como uma série de letras, com cada letra representando um bloco de construção diferente (por exemplo, ATTGGAC).

Os dados de sequenciamento produzidos pela máquina precisam ser processados. As máquinas de sequenciamento normalmente geram um grande número de "leituras" - ou fragmentos de sequência genética - que devem ser aparadas, alinhadas e então combinadas para gerarem uma sequência de consenso baseada na melhor estimativa da letra em cada posição no genoma. As sequências genéticas estranhas que não são do patógeno pretendido também precisam ser removidas (por exemplo, o material genético humano deve ser removido de amostras que contêm uma mistura de material genético humano e patógeno).

Uma vez processados, os dados da sequência de consenso são frequentemente carregados em bancos de dados públicos para orientarem a pesquisa e a resposta da saúde pública em todo o mundo. [A Iniciativa Global sobre o Compartilhamento de Todos os Dados da Influenza](#) (GISAID, na sigla em inglês) é um desses bancos de dados. Esse banco de dados serve como um repositório de dados genômicos, clínicos e epidemiológicos, para auxiliar os pesquisadores a entenderem como os vírus evoluem e se propagam durante os surtos. O GISAID foi inicialmente desenvolvido para a vigilância da influenza, mas tem sido amplamente utilizada para o SARS-CoV-2. As sequências iniciais do genoma do SARS-CoV-2 da China foram postadas no GISAID e muitos

esforços de pesquisa do SARS-CoV-2 continuam a usar essa plataforma.

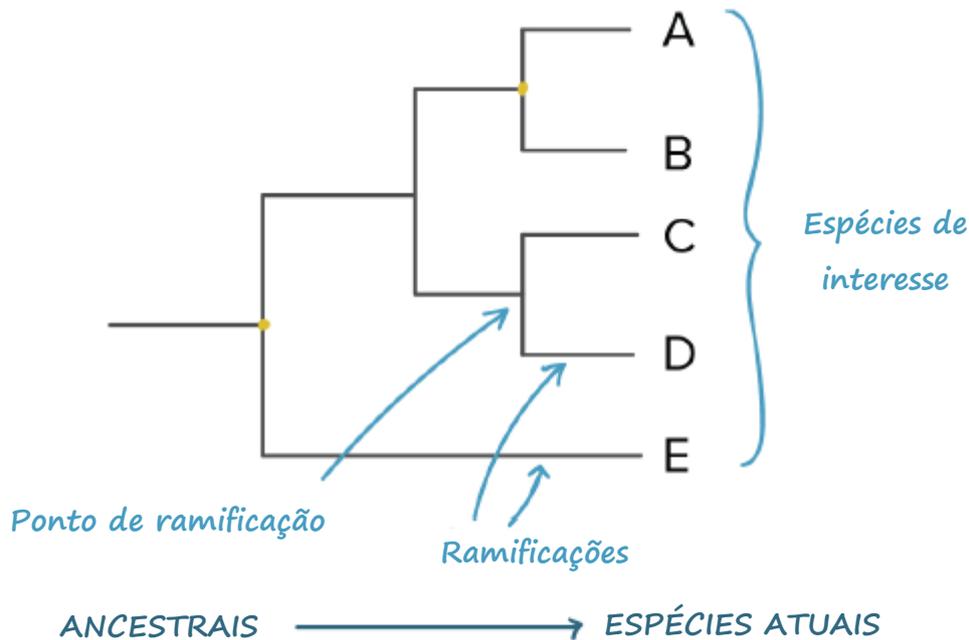
Os dados da sequência genômica são de utilidade limitada, sem estarem acompanhados de "metadados". Os metadados incluem informações sobre o processo usado para derivar a sequência (ou seja, ferramentas de laboratório e analíticas de dados usadas) e informações sobre a amostra e o paciente (por exemplo, data da coleta, localização do paciente). Este último é particularmente importante para a investigação epidemiológica e resposta a um surto. Os metadados também podem incluir os dados demográficos do paciente (idade, sexo), histórico de viagens e contatos com outros casos, juntamente com informações clínicas, como tipos de sintomas, se o paciente foi hospitalizado, histórico de vacinação contra a COVID-19, se possuem comorbidades e o quadro clínico resultante da doença (por exemplo, fatal ou não) e quantos dos seus contatos foram infectados.

Como compreendemos as alterações genéticas do SARS-CoV-2 detectadas pela vigilância genômica?

Um tipo de análise que pode ser realizada usando dados de vigilância genômica é a [análise filogenética](#), que usa sequências genéticas para inferir relações evolutivas. No caso do SARS-CoV-2, os dados da sequência genômica de vários isolados são usados para supor a ordem em que diferentes mutações do SARS-CoV-2 surgiram em uma população ao longo do tempo e estimar como as diferentes variantes estão relacionadas por ancestrais comuns. Os dados são comumente

visualizados como uma "árvore filogenética", com a sequência ancestral como a raiz da árvore e as

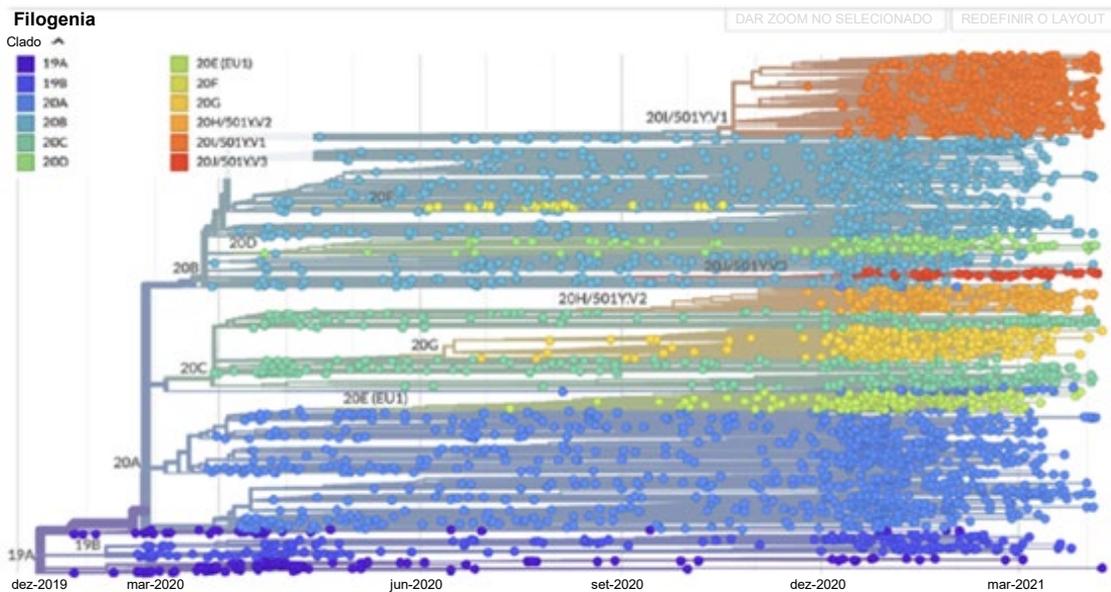
novas mutações aparecendo como ramos.



Fonte: [Khan Academy](#)

A diversidade genética viral pode ser categorizada em "clados" ou "linhagens" distintas, cada um dos quais inclui uma variante de origem e seus descendentes, com cada clado correspondendo a um ramo ou grupo de ramos em uma árvore filogenética. Na árvore filogenética abaixo, os isolados de SARS-CoV-2 são representados como pontos agrupados em ramos de acordo com

sua similaridade genética, com ramos agrupados pelo clado da variante de origem. Considerando que a vigilância genômica fornece dados genéticos essenciais para uma árvore filogenética, os metadados associados sobre a localização geográfica e o momento da coleta da amostra clínica são necessários para construir a árvore.



Fonte: [Nextstrain.org](https://nextstrain.org)

Vale destacar que ainda não há um [consenso sobre a nomenclatura da variante do SARS-CoV-2](#). A árvore filogenética acima mostra a [nomenclatura Nexstrain](#) (os clados são nomeados segundo o ano em que surgiram e recebem uma letra – por exemplo, 19A, 19B, 20A), bem como a [nomenclatura baseada na localização de uma mutação de assinatura](#) (uma mudança para o bloco de construção “Y” na posição 501 é denominada como mutação 501Y). Outro sistema de nomenclatura proposto, [o sistema de nomenclatura Pango](#), atribui às linhagens as letras e os números ascendentes (por exemplo, B.1.1.2, B.1.1.3).

Independentemente da nomenclatura usada, diferentes variantes têm diferentes implicações para a saúde pública. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC, na sigla em inglês) usam os resultados de estudos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais para [classificar as variantes por seu impacto potencial nas contramedidas pandêmicas](#). Uma variante pode ser classificada como “variante de interesse”, “variante de preocupação” ou “variante de alta consequência” se tiver um ou mais dos atributos listados nas colunas da tabela abaixo.

	Variante de interesse	Variante de preocupação	Variante de alta consequência*
Prevista para ser mais contagiosa	Sim	Sim	Sim
Prevista para ser mais difícil de detectar	Sim	Sim	Sim
Evidência de mais casos ou grupos únicos de surtos	Sim	Sim	Sim
As evidências mostram que esta variante pode exigir tratamentos alternativos e as vacinas podem ser menos eficazes	Não	Sim	Sim
As evidências mostram que esta variante se espalha mais facilmente de pessoa para pessoa	Não	Sim	Sim
As evidências mostram que esta variante causa doenças mais graves	Não	Sim	Sim
Requer notificação à Organização Mundial da Saúde e aos CDC	Não	Sim	Sim
A evidência mostra falhas significativas nos testes de diagnóstico	Não	Não	Sim
As evidências mostram que as vacinas são significativamente menos eficazes na prevenção de doenças graves	Não	Não	Sim
O tratamento é significativamente menos eficaz	Não	Não	Sim

Fonte: [CDC](#)

Atualmente, os CDC [identificaram três variantes de interesse e cinco variantes de preocupação que circulam nos Estados Unidos](#). Por exemplo, a variante da linhagem Pango P.2 é considerada uma variante de interesse porque tem mutações que [podem conferir resistência a anticorpos neutralizantes](#), enquanto a variante da linhagem Pango B.1.1.7 é uma variante preocupante porque as evidências mostram que é [mais transmissível](#) e [mais mortal](#). Essas classificações ilustram que, embora a vigilância genômica seja essencial para identificar o surgimento e a disseminação de novas variantes, a análise e interpretação dos dados genômicos também requerem outros tipos de informações de estudos epidemiológicos, laboratoriais e clínicos.

Quais são alguns dos exemplos de como a vigilância genômica foi usada durante a pandemia de COVID-19?

1) Identificar o novo patógeno

A equipe de resposta rápida enviada a Wuhan, na China, em dezembro de 2020, para investigar um grupo de pacientes com pneumonia de causa desconhecida, [usou o sequenciamento genômico para identificar o vírus SARS-CoV-2](#). Os cientistas aplicaram uma técnica chamada sequenciamento imparcial de alto rendimento a amostras respiratórias inferiores de três pacientes hospitalizados no Hospital Wuhan Jinyintan. Essa abordagem sequencia todo o material genético presente nas amostras, facilitando a descoberta de patógenos

completamente novos, como o SARS-CoV-2. Os cientistas submeteram a nova sequência ao GISAID. Em janeiro de 2020, a comparação de sequências de [12 isolados de SARS-CoV-2 da China ajudou os cientistas a identificarem que a transmissão do vírus entre humanos era provável.](#)

2) Rastrear a transmissão e informar as medidas de controle da doença

Integrado com os dados epidemiológicos, os dados genômicos do SARS-CoV-2 foram usados para identificar os locais onde a transmissão está ocorrendo, mapear os padrões espaço-temporais na disseminação da doença e informar o controle da doença. [Um estudo de dados de sequenciamento genômico de 772 casos de COVID-19 em Boston de março a maio de 2020](#) ajudou a demonstrar a importância dos eventos de superpropagação na transmissão da COVID-19. A investigação epidemiológica identificou pelo menos 100 casos ligados a uma conferência de negócios em Boston no final de fevereiro. Dados de sequenciamento estavam disponíveis para 28 desses casos e foram identificadas mutações específicas que caracterizaram os casos associados à conferência. Os pesquisadores procuraram essas mutações em sequências genômicas disponíveis em todos os Estados Unidos e estimaram que o evento de superpropagação na conferência de Boston estava ligado à disseminação na comunidade que deu origem a até 50.000 casos relatados em vários estados até o final de maio de 2020, e potencialmente para mais de 300.000 casos até 1º de novembro de 2020. Mais recentemente, o

sequenciamento genômico ajudou a [demonstrar que a quarentena insuficiente de pessoas encarceradas recém-transferidas gerou um surto de COVID-19 em uma prisão de Wisconsin.](#) Descobertas como essas ressaltam a importância de políticas para limitar as grandes reuniões internas e garantir os recursos adequados para o teste e para a quarentena em ambientes de alto risco.

A vigilância genômica também informou decisões a nível político sobre as medidas de mitigação da pandemia em [Victoria, na Austrália](#), onde os dados de sequenciamento estavam disponíveis para 80% dos casos. Os funcionários da saúde pública usaram os dados genômicos do SARS-CoV-2 para identificarem as ligações entre os casos sem conexão epidemiológica aparente. Por exemplo, foi descoberto que quatro grupos de casos e vários casos não vinculados, todos da mesma área metropolitana, formavam um agrupamento genético. Essa evidência de transmissão na comunidade (que não era aparente nas informações de rastreamento de contatos) apoiava a implementação de restrições sociais a nível da comunidade. Após a implementação dessas restrições, nenhum outro caso foi associado ao agrupamento genético, o que sugere que a transmissão foi efetivamente interrompida.

Além disso, o sequenciamento genômico foi usado para rastrear a disseminação geográfica do SARS-CoV-2. Isso inclui determinar se novos casos são descendentes de casos anteriores detectados no país, o que indica uma transmissão contínua - ou se os novos casos são geneticamente diferentes, o que

indica um novo incidente da doença sendo importado de uma região geográfica diferente. [Por exemplo, autoridades de saúde pública em Minnesota usaram vigilância genômica para detectar a primeira instância da variante P.1 nos EUA](#) em 25 de janeiro de 2021, apenas 19 dias após a variante ter sido [isolada pela primeira vez em viajantes que retornavam do Brasil](#) ao Japão. Isso refletiu um padrão de disseminação internacional rápida e contínua da COVID-19.

3) Informar as estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento

Uma função cada vez mais importante da vigilância genômica é [apoiar o desenvolvimento de vacinas](#). Um excelente exemplo é o [desenvolvimento de vacinas contra a gripe sazonal](#). Devido à alta taxa de mutação do vírus influenza, uma nova vacina sazonal contra a influenza deve ser produzida a cada ano. Ao longo do ano, centros de atendimento à saúde e laboratórios conduziram a vigilância da influenza, coletando amostras de pacientes e testando-os para detectar a influenza. A cada ano, os resultados da vigilância genômica desses isolados informam o desenvolvimento das vacinas contra a gripe sazonal daquele ano.

As primeiras vacinas contra a COVID-19 autorizadas para uso nos Estados Unidos, vacinas de mRNA, foram concebidas usando os dados genômicos do SARS-CoV-2 obtidos dos primeiros pacientes com COVID-19 na China que foram enviados ao GISAID. As novas [variantes de preocupação](#), incluindo as variantes B.1.1.7, B.1.351 e P.1, surgiram após o desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 que

estão atualmente em uso. A maioria dessas vacinas, incluindo as vacinas da Johnson & Johnson, Moderna, Oxford-AstraZeneca e Pfizer-BioNTech, são concebidas para induzirem respostas imunes à proteína S. Existe a preocupação de que essas vacinas possam ser menos protetoras contra as variantes com mutações no gene S. Até agora, as evidências de estudos de neutralização de anticorpos em laboratório, testes de eficácia de vacinas e estudos de eficácia de vacinas no mundo real, sugerem que várias das vacinas acima mencionadas oferecem uma excelente proteção contra as doenças graves causadas pelas variantes B.1.1.7 e B.1.351, embora seja necessária mais investigação e faltam dados sobre a variante P.1. É esperada a ocorrência de alguns casos de descoberta sobre a COVID-19 (ocorrências de infecção apesar da vacinação), incluindo as infecções causadas por variantes do SARS-CoV-2 que não apresentam novas mutações. É fundamental que os [dados de vigilância genômica sejam vinculados aos dados desses casos de descoberta](#), para que os motivos para a falha da vacina sejam explorados e, se necessário, possam ser feitos ajustes nas formulações ou nos esquemas de vacinação. [Esforços estão em andamento para desenvolver e testar vacinas](#) de reforço que podem oferecer uma melhor proteção contra as variantes específicas do SARS-CoV-2.

Um objetivo adicional da vigilância genômica é detectar as variantes que podem reduzir a precisão dos testes de diagnóstico que detectam os genes do SARS-CoV-2 (testes de PCR) ou suas proteínas (testes de antígenos). Por exemplo, as variantes podem não ser detectadas por testes

de PCR que visam o gene mutado. De fato, quando a variante B.1.1.7 surgiu no Reino Unido, foi observado que os testes de PCR direcionados tanto ao S quanto a outros genes forneceram um resultado negativo para o gene-alvo S e um resultado positivo para o alvo alternativo, um fenômeno conhecido como “falha do gene-alvo S”. Felizmente, os testes de PCR que têm como alvo apenas o gene S não são amplamente usados em ambientes clínicos e de saúde pública; em vez disso, a maioria dos testes de PCR autorizados tem como alvo vários genes, em parte para evitar a falha de um único alvo no caso de ocorrer uma mutação. Nesse caso, a falha do gene-alvo S em um teste de PCR multialvo, o qual sugere a presença de uma variante com uma mutação do gene S, serviu como uma [ferramenta de vigilância útil](#). Os pesquisadores usaram taxas de falha do gene-alvo S [para estimar que o B.1.1.7 é mais transmissível e provavelmente mais mortal do que as outras variantes](#).

Mutações genéticas também podem ter implicações terapêuticas. Existem numerosos exemplos de patógenos para os quais mutações genéticas específicas foram associadas a sucessos e fracassos do tratamento. Os dados de sequenciamento viral ajudam a orientar a [seleção dos regimes de tratamento do HIV](#). O teste genético pode ser usado para orientar a seleção do tratamento para certas infecções bacterianas, como [tuberculose](#) e [gonorreia](#), que requerem tratamento imediato, mas podem ser resistentes aos medicamentos e podem ser difíceis ou lentas de crescer e serem testadas em laboratório. Como escrevemos anteriormente, algumas das mutações do gene S de variantes

conhecidas do SARS-CoV-2 [foram associadas à neutralização reduzida por terapias com anticorpos monoclonais e anticorpos no plasma convalescente](#). As implicações clínicas desses achados não são bem descritas, e a vigilância genômica continuará a informar a pesquisa nesta área. Algum dia, pode haver um papel clínico definido para a análise genética do SARS-CoV-2 para orientar as decisões de seu tratamento.

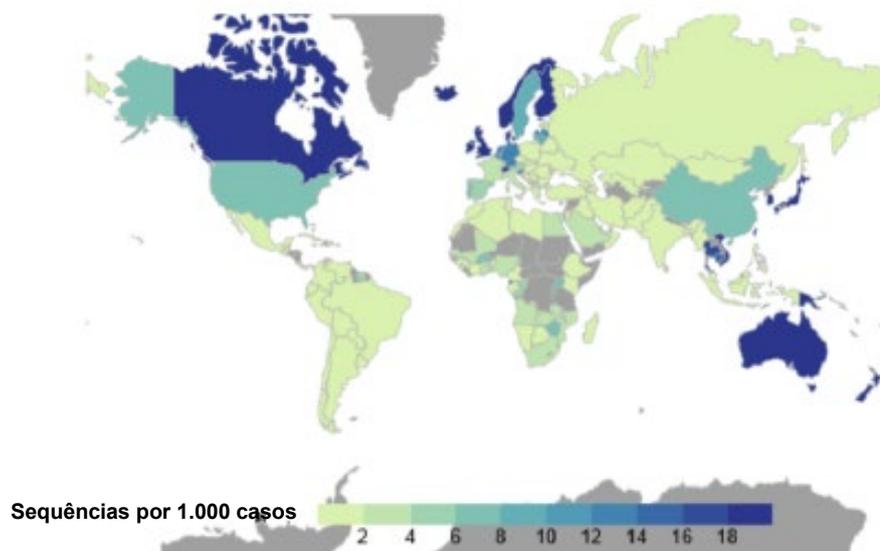
Dados de sequenciamento também foram usados para confirmar a ocorrência de reinfeção por SARS-CoV-2. Por exemplo, um homem de [25 anos em Nevada testou positivo para a COVID-19 em abril e junho de 2020](#). As evidências que apoiavam a reinfeção incluíam dados de sequenciamento genético que mostravam que as infecções em abril e junho foram causadas por vírus SARS-CoV-2 que eram geneticamente distintos. Esta e outras instâncias de reinfeção reforçam a importância da adesão às precauções para prevenir a COVID-19, como uso de máscara e distanciamento social, e também enfatizam as recomendações de que os indivíduos previamente infectados sejam vacinados.

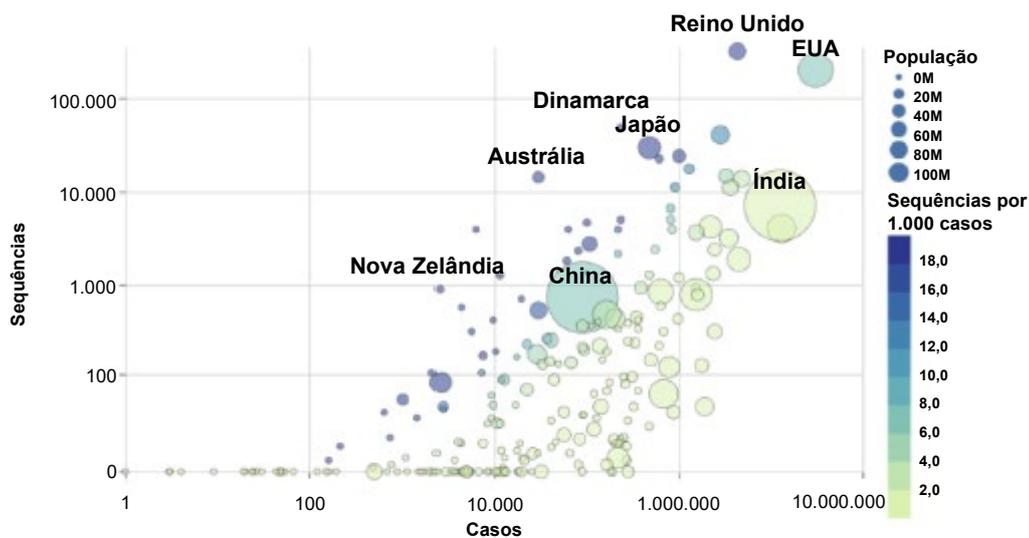
Qual quantidade de vigilância genômica é suficiente para o SARS-CoV-2?

A quantidade de sequenciamento genômico necessária depende do contexto e dos objetivos da vigilância genômica. O sequenciamento mais intensivo é necessário para estabelecer cadeias de transmissão dentro de uma área local em comparação com o sequenciamento de uma amostra representativa

menor de casos para rastrear tendências globais na evolução do patógeno. [Um estudo de modelagem](#), que ainda não foi revisado por colegas e foi realizado por uma empresa de biotecnologia que fabrica tecnologia de sequenciamento, sugeriu que o sequenciamento de isolados de 5% dos casos de COVID-19 é suficiente para detectar novas variantes com uma prevalência de 0,1-1 %. A [Organização Mundial da Saúde recomendou o sequenciamento de pelo menos 15 amostras por semana e até 10% das amostras positivas](#) de alguns locais. A OMS recomenda que as amostras sequenciadas sejam representativas de diferentes grupos populacionais, geografias, espectro de gravidade da doença e períodos de tempo. É particularmente importante sequenciar as amostras de pacientes com doença grave, daqueles que podem ter sido reinfectados e daqueles que desenvolveram a doença, especialmente a doença grave, após a vacinação.

Atualmente, a extensão do sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 varia muito entre os países (Figura). [De acordo com dados do banco de dados GISAID](#), existem mais de 600 sequências disponíveis por 1.000 casos na Islândia e aproximadamente 475 sequências por 1.000 casos na Austrália. No Reino Unido, onde a variante B.1.1.7 foi identificada pela primeira vez, existem cerca de 75 sequências por 1.000 casos (7,5% dos casos são sequenciados). Em contraste, o sequenciamento é muito mais limitado na maioria dos países. Na África do Sul, existem 2 sequências disponíveis por 1.000 casos; apenas 0,3 sequências por 1.000 casos no Brasil; e 0,2 por 1.000 casos na Etiópia. A disponibilidade limitada de dados de sequenciamento [levou a um apelo para a construção de capacidade de sequenciamento em toda a região africana](#) dentro de uma rede existente de laboratórios em sete países estabelecidos pela OMS e pelos Centros de Controle de Doenças da África.





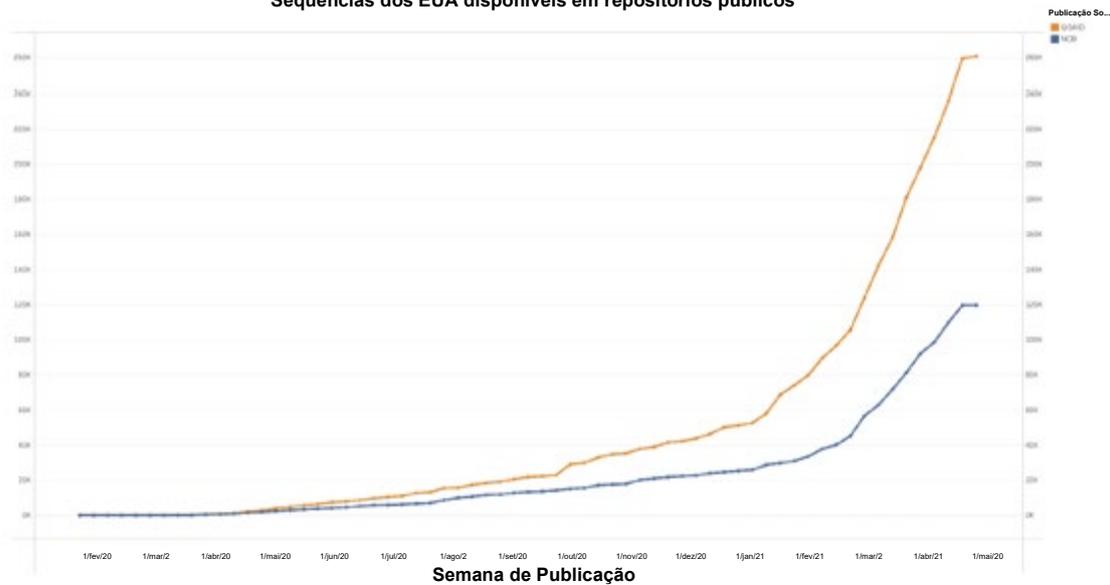
Figuras. Sequências de SARS-CoV-2 por 1.000 casos e média de dias para deposição no GISAID por país.

Fonte: [COVID CG](#)

Nos Estados Unidos, aproximadamente 7 sequências estão disponíveis por 1.000 casos cumulativos, com aumentos rápidos na taxa de sequenciamento durante os últimos quatro meses. De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, o número de sequências de SARS-CoV-2 dos EUA disponíveis no GISAID aumentou de 60.000 no final de 2020 para mais de 240.000 no início de abril (Figura). No entanto,

apenas 22 estados sequenciaram mais de 1% dos casos de COVID-19 cumulativos, e apenas Wyoming tem dados de sequenciamento para > 5% dos casos. O sequenciamento genômico nos Estados Unidos é realizado pelos CDC, uma rede de laboratórios de saúde pública, laboratórios comerciais e centros acadêmicos e médicos. Dados sobre a prevalência de linhagens do SARS-CoV-2 entre isolados sequenciados nos EUA estão [disponíveis nos CDC](#).

Sequências dos EUA disponíveis em repositórios públicos



Fonte: [CDC](#)

Quais são os desafios e oportunidades da vigilância genômica?

Nas últimas duas décadas, [o preço do sequenciamento de um genoma humano caiu de US \\$ 2,7 bilhões para US \\$ 300](#), e dados de sequência de patógenos como o SARS-CoV-2 podem ser obtidos por ainda menos. As máquinas de sequenciamento também se tornaram menores e mais rápidas. Agora é possível realizar o sequenciamento em grande escala e de modo oportuno o suficiente para informar a ação de saúde pública. Enquanto as primeiras aplicações da vigilância genômica eram frequentemente retrospectivas, esses dados agora estão disponíveis em tempo real, mas para serem mais úteis, tempos de resposta ainda mais rápidos – na faixa de 1-2 dias – são necessários. [O sequenciamento genômico é agora amplamente utilizada na saúde pública](#), com aplicações que incluem a identificação e investigação de clusters ou surtos de doenças e o

desenvolvimento e aprimoramento de testes diagnósticos, agentes terapêuticos e vacinas. A pandemia de COVID-19 demonstrou o enorme valor potencial da vigilância genômica.

A pandemia também expôs alguns desafios persistentes da vigilância genômica, particularmente no [desenvolvimento de sistemas robustos para coletar, processar, analisar e interpretar dados de vigilância genômica, vinculados a metadados epidemiológicos e clínicos](#). A vigilância genômica eficaz de doenças infecciosas é uma preocupação global, uma vez que os patógenos não respeitam fronteiras, embora os países tenham recursos muito diferentes para investir no desenvolvimento e na manutenção de sistemas de vigilância genômica. Embora os dados genômicos de isolados de SARS-CoV-2 possam ser obtidos por um preço relativamente baixo, os custos de estabelecer e conduzir a vigilância genômica abrangente podem ser substanciais.

[E não são apenas as restrições financeiras que desafiam o desenvolvimento de uma plataforma robusta de vigilância genômica, mas também as restrições de recursos humanos e técnicos.](#) Sem reagentes de qualidade garantida e experiência de laboratório para ajudar a garantir que as amostras sejam armazenadas e manuseadas adequadamente, a integridade do material genético pode ser comprometida. O processamento de dados de sequenciamento brutos requer ferramentas e experiência em bioinformática, incluindo acesso a poder de computação de alto desempenho e espaço de armazenamento digital para grandes quantidades de dados; globalmente, o volume de dados do SARS-CoV-2 agora é muito grande para muitas das ferramentas de análise de bioinformática atualmente disponíveis. Outro desafio está em vincular dados genômicos a metadados essenciais. Enquanto os genomas virais não são protegidos por regulamentos de confidencialidade, alguns metadados são informações de saúde confidenciais e protegidas. Portanto, foi [sugerido que metadados confidenciais sejam armazenados separadamente das sequências do genoma viral e metadados não confidenciais](#) (por exemplo, informações de estado ou país, informações fenotípicas básicas). As informações de saúde confidenciais e protegidas são usadas apenas para fins clínicos ou de saúde pública específicos por indivíduos

autorizados. Como os dados confidenciais dos pacientes são armazenados separadamente das sequências genéticas virais, vincular sequências virais a dados clínicos e epidemiológicos tem sido um desafio fundamental que pode limitar a utilidade dos dados de sequenciamento genômico.

Apesar desses desafios, a vigilância genômica tem se tornado cada vez mais uma parte valiosa da prática de saúde pública nas últimas décadas. Pode ser uma ferramenta poderosa quando utilizada como parte de uma abordagem abrangente de saúde pública para prevenir e controlar a propagação de doenças infecciosas. Já existem numerosos exemplos de como os dados genômicos do SARS-CoV-2 informaram a resposta à pandemia de COVID-19. Em todo o mundo, à medida que os desafios dos recursos e as questões sobre a implementação e o papel da vigilância genômica do SARS-CoV-2 são resolvidos e as atividades são dimensionadas de forma adequada para os objetivos da vigilância em qualquer contexto, a vigilância genômica direcionada pode ser incrivelmente informativa. Já melhoramos e continuaremos a melhorar as medidas de mitigação quando informados por dados de sequenciamento genômico de surtos, pacientes com doença grave, pessoas que foram reinfectadas e pessoas que desenvolveram COVID-19 após a vacinação.

Perguntas frequentes: As gestantes devem tomar a vacina da COVID-19?

As gestantes não foram incluídas nos testes originais de vacinas para as três vacinas atualmente autorizadas para uso nos Estados Unidos: Pfizer-BioNTech, Moderna e Johnson & Johnson. Embora a Pfizer tenha [começado a recrutar pessoas entre 24 e 34 semanas de gravidez para um estudo de fase 2/3 em fevereiro](#) e as acompanhará durante os primeiros seis meses de vida de seus bebês, esses dados não estarão disponíveis este ano. Como não existem dados de longo prazo sobre os potenciais efeitos da vacina em bebês cujas mães foram vacinadas durante a gravidez, as grávidas precisam pesar os potenciais riscos e os benefícios da vacinação contra a COVID-19 e tomar uma decisão em conjunto com seu médico. Esta seção fornecerá algumas ferramentas para ajudar a informar essa decisão.

Recomendações no momento da autorização

Apesar da falta de inclusão de gestantes nos testes de vacinas, a Autorização de Uso Emergencial da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, na sigla em inglês) dos EUA permite que as gestantes recebam as vacinas aprovadas. Isso está de acordo com as orientações do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologistas (ACOG, na sigla em inglês), que recomenda que as gestantes recebam a vacina contra a COVID-19 e tenham a oportunidade de fazer sua própria escolha. A recomendação do ACOG foi feita com base no que era conhecido sobre a segurança da vacina na época e nos potenciais perigos da COVID-19 na gravidez.

Pessoas que estão grávidas [correm um risco elevado de doença grave e morte por COVID-19](#) em comparação com aquelas que não estão, e podem estar em risco de resultados adversos da gravidez (por exemplo, parto prematuro) se contraírem a COVID-19.

Além disso, gestantes com comorbidades como diabetes, hipertensão ou obesidade podem ter um risco ainda maior de doenças graves devido à COVID-19.

Dados de gestantes que foram vacinadas até o momento

Desde a autorização inicial, novos dados sobre as vacinas da Moderna e Pfizer surgiram, fornecendo evidências adicionais de que as vacinações contra a COVID-19 na gravidez são provavelmente seguras e eficazes (a vacina da Johnson e Johnson foi lançada muito recentemente para ser incluída nos dados de segurança). Os CDC têm monitorado a segurança da vacina em gestantes desde dezembro. Em meados de fevereiro, mais de 30.000 gestantes registraram sua vacinação nos CDC, das quais 1.815 foram inscritas no registro de gravidez v-safe (232 tiveram um nascido vivo). Até agora, os [CDC](#) descobriram que:

- Não há diferença nos efeitos colaterais entre gestantes e não gestantes vacinadas.
- As mulheres vacinadas não parecem ter taxas elevadas de resultados adversos na gravidez, como aborto espontâneo e natimorto, complicações como diabetes

gestacional ou restrição de crescimento intrauterino ou problemas neonatais, como parto prematuro ou anomalias congênitas.

- Embora o aborto espontâneo tenha sido o evento adverso relatado com mais frequência, ocorreu com menos frequência entre as mulheres vacinadas do que na população em geral.

Um estudo recente publicado por [Gray et al. no American Journal of Obstetrics and Gynecology](#) inscreveu 84 gestantes, 34 lactantes e 16 não gestantes no momento da vacinação. O estudo descobriu que as vacinas de mRNA (por exemplo, da Moderna e Pfizer) funcionam bem em gestantes, criando respostas de anticorpos semelhantes para mulheres não gestantes e lactantes. Além disso, as vacinas não parecem apenas proteger as gestantes, mas

também potencialmente proteger seus bebês. Os anticorpos em mulheres grávidas vacinadas parecem ser transferidos por meio da placenta para o bebê (com base na avaliação de anticorpos no sangue do cordão umbilical no momento do parto). Eles também foram encontrados no leite materno de mulheres vacinadas durante a lactação. Semelhante aos dados de segurança dos CDC, o estudo também não encontrou nenhuma diferença nos efeitos colaterais entre gestantes e não gestantes.

Atualmente, não há evidências de que quaisquer vacinas, incluindo as vacinas contra a COVID-19, causem problemas de fertilidade. Os CDC recomendam que as pessoas que estão tentando engravidar agora ou desejam engravidar no futuro, tomem a vacina contra a COVID-19.

Destaques Semanais de Pesquisa

[O impacto do lockdown por conta da COVID-19 no tratamento do HIV em 65 clínicas de atendimento primário sul-africanas: Uma análise de série temporal interrompida](#)

(The Lancet HIV, março de 2021)

Mensagem principal: Na África do Sul, entre as interrupções mais preocupantes devido às medidas de

controle da COVID-19, está a capacidade de se beneficiar de cuidados de saúde não relacionados à COVID-19 – particularmente à luz do progresso duramente conquistado para mitigar a carga de doenças infecciosas como o HIV. Um estudo de 65 clínicas de saúde primárias na África do Sul mostrou que, embora o tratamento antirretroviral (TARV) fosse geralmente mantido, houve uma diminuição significativa no teste de HIV e no início do TARV durante o período de lockdown entre abril e julho de 2020. Considerando que

interrupções na provisão do TARV são o principal fator de morbidade e mortalidade entre as pessoas com HIV, o sucesso da continuação do TARV para aqueles que já estão vinculados ao atendimento é encorajador. Mesmo assim, o estudo mostrou que as pessoas infectadas com HIV, mas não vinculadas ao atendimento médico, estavam entre as mais gravemente afetadas pelos lockdowns, em especial porque provavelmente apresentam um risco elevado de infecção grave por COVID-19. As interrupções relacionadas à COVID-19 nas cadeias de fornecimento de TARV e os futuros surtos de COVID-19 ainda representam ameaças significativas ao progresso feito pelos programas de HIV, particularmente em países com infraestrutura de saúde mais precária.

- Este estudo analisou dados de 65 clínicas do setor público em KwaZulu-Natal, na África do Sul. Essa província teve o terceiro caso de COVID-19 mais notificado na África do Sul, juntamente com uma prevalência de HIV de 27% entre adultos de 15 a 49 anos.
- Os pesquisadores incluíram dados de pessoas testando para HIV, iniciando o TARV e coletando refis de prescrição

do TARV nas clínicas participantes entre janeiro de 2018 e 31 de julho de 2020. Esta análise de série temporal interrompida comparou o número médio e mediano de testes mensais, iniciações de TARV e refis de prescrição de janeiro de 2018 a março de 2020 (27 meses antes do lockdown por conta da COVID-19) e de abril a julho de 2020 (4 meses durante o lockdown).

- O estudo mostrou uma diminuição de 47,6% no teste mensal de HIV e uma diminuição de 46,2% no início mensal de TARV durante o lockdown por conta da COVID-19 de 2020 em comparação com as taxas pré-lockdown, contabilizando a sazonalidade e as tendências pré-lockdown.
- Não havia dados disponíveis para calcular as tendências semanais de teste, iniciação e refil de prescrição, o que poderia ser mais informativo, dada a natureza dinâmica das medidas do lockdown. Os pesquisadores também não foram capazes de analisar os resultados da carga viral do HIV, o que poderia ajudar a apontar de forma mais definitiva os efeitos do atraso ligados aos cuidados e ao tratamento do HIV.

April 16, 2021. Resolve to Save Lives. 15 de abril de 2021. Disponível em <https://preventepidemics.org/coronavirus/weekly-science-review/>

Para receber as últimas evidências científicas compiladas pela Vital Strategies, [clique aqui](#).

As revisões científicas semanais passadas estão disponíveis em: <https://www.vitalstrategies.org/revisoes-cientificas-semanais-sobre-a-covid-19/>