



NOTA TÉCNICA Nº 84/2021/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.900003/2021-29

Coronavírus: informações sobre o impacto da variante Ômicron frente aos ensaios de diagnóstico *in vitro*

1. A variante Ômicron

Desde o início da pandemia, no ano de 2020, o vírus SARS-CoV-2 vem sofrendo mutações que alteram seu perfil genético e, conseqüentemente, podem impactar nas medidas de prevenção e combate adotadas mundialmente. Por isso, o acompanhamento das variantes vem ocorrendo de forma contínua e com atuação colaborativa de autoridades sanitárias, instituições de saúde e pesquisadores a nível mundial para conhecer as características das variantes e o potencial impacto no contexto clínico, epidemiológico, incluindo o diagnóstico, tratamento e as vacinas.

Como reflexo deste monitoramento, em 26 de novembro de 2021, a Organização Mundial de Saúde anunciou a classificação da Ômicron (B.1.1.529) como uma variante de atenção, identificada como VOC (*Variant of concern*)¹. Esta variante se diferencia das demais (Alfa, Beta, Gama e Delta) pelo alto número de mutações, sendo a maior parte delas (26-32) na proteína *Spike*.

Apesar dos dados epidemiológicos indicarem a variante Delta como a predominante atualmente no mundo, a variante Ômicron já foi reportada em todos os continentes em curto espaço de tempo, estando confirmada em 57 países, incluindo o Brasil, até 07 de Dezembro de 2021, segundo o Boletim Epidemiológico da OMS². Estes dados sugerem um alto potencial de transmissibilidade³ no entanto, estudos vem sendo feitos para avaliar diferentes aspectos, como o potencial de transmissão, alterações na perspectiva da gravidade clínica da doença e na capacidade de escape dos mecanismos de defesa do organismo.

A vigilância genômica é de grande importância para o monitoramento da propagação e da mutabilidade genética do SARS-CoV-2 e para o acompanhamento do cenário pandêmico, sendo orientadora nas tomadas de decisões estratégicas para implementação de medidas de prevenção e controle da epidemia. O Brasil monitora as variantes circulantes no país por meio do sequenciamento genômico através da rede laboratorial de referência para vírus respiratórios do Ministério da Saúde (Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ, Instituto Evandro Chagas – IEC/ PA e Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP)⁵. Além desses, outros laboratórios públicos e privados também realizam o sequenciamento nas suas linhas de pesquisa.

As alterações no genoma do vírus podem resultar na mudança de proteínas virais e impactar o desempenho de testes sorológicos, de antígeno e moleculares. Estes ensaios podem ser afetados de maneiras diferentes considerando as características de cada teste, a sequência da variante e sua prevalência na população. Como os testes são produzidos com base em porções específicas do vírus, há risco de resultados falso negativos se o produto tiver sido desenvolvido orientado para a sequência do genoma viral que sofreu mutação.

Ensaio moleculares que detectam múltiplos alvos sofrem menor risco de serem impactados com o surgimento de variantes e, permanecem sendo recomendados para detectar infecção pelo SARS-Cov-2, incluindo a variante Ômicron.

2. Os ensaios diagnósticos no Brasil

Existem diferentes tipos de testes para o coronavírus, dentre os quais, os ensaios moleculares e de antígenos são indicados para identificação da infecção pelo SARS-CoV-2. Os ensaios sorológicos são voltados a verificação de anticorpos não devem ser usados para fins diagnóstico do coronavírus.

Os ensaios moleculares (PCR - reação de cadeia de polimerase) voltados a diferentes alvos são menos afetados pelas variantes e devem continuar a ser usados na detecção da infecção pelo SARS-CoV-2.

Após o resultado positivo em ensaio molecular, é possível fazer a caracterização genômica do vírus por meio do sequenciamento genético. Esta técnica não é um método de diagnóstico do coronavírus. Trata-se de uma ferramenta laboratorial para conhecer a diversidade genética do vírus circulante no país em resultados positivos de ensaios moleculares (PCR) conforme critérios adotados pela rede de vigilância genômica nacional.

No caso da variante Ômicron, uma deleção específica no gene S ($\Delta 69-70$) resulta na falha de identificação deste alvo (S), internacionalmente apontada como SGTF - *S-gene target failure*. Entretanto, a sensibilidade total de ensaios moleculares voltados a múltiplos alvos não deve ser impactada na identificação do SARS-CoV-2, mesmo para esta variante.

Destaca-se que a falha na identificação do gene S (SGTF) não é específica da Ômicron, estando presente também em outras variantes. Portanto, os ensaios moleculares de múltiplos alvos são capazes de identificar o SARS-CoV-2, mas a ocorrência de SGTF não deve ser usada como ferramenta para identificar a variante Ômicron.

A depender do contexto epidemiológico, esta falha na identificação do gene S pode ser utilizada como critério de seleção ou priorização de amostras para caracterização da variante por sequenciamento genético.

A Anvisa disponibiliza em seu portal (<https://bit.ly/FilaCompletaDiagnosticoCovid-19>) a consulta aos pedidos de registro de produtos IVD para Covid-19 com informações quanto ao status das análises, metodologia e alvos, dentre outras. Este link pode ser utilizado para verificar também maiores informações sobre os produtos registrados.

Com o surgimento de novas variantes, há aumento do risco de resultados falso negativos em ensaios moleculares voltados a um único alvo, portanto, apresentamos abaixo a relação de produtos registrados na Anvisa, até 12/12/2021, que apresentam esta característica:

EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO	NOME COMERCIAL DO PRODUTO	Nº REGISTRO	METODOLOGIA	ALVO	FABRICANTE LEGAL
ABBOTT DIAGNOSTICOS RAPIDOS S.A.	Família ID NOW COVID-19	10071770914	RT-LAMP	Gene RdRp	ABBOTT DIAGNOSTICS SCARBOROUGH, INC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
ADVAGEN BIOTECH LTDA	ADVA Covid-19 RT-LAMP	81472060032	RT-LAMP	Gene N	ADVAGEN BIOTECH LTDA - BRASIL
ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA	GSD NovaPrime® SARS-CoV-2 (COVID-19) RT-PCR	80464810699	RT-PCR	Gene N	NOVATEC IMMUNDIAGNOSTICA GMBH - ALEMANHA
BECTON DICKINSON INDÚSTRIAS CIRÚRGICAS LTDA	SARS-CoV-2 S gene for BD Max	10033430795	RT-PCR	Gene S	CERTEST BIOTEC S.L. - ESPANHA
BECTON DICKINSON INDÚSTRIAS CIRÚRGICAS LTDA	BD SARS-CoV-2 Reagents for BD MAX System IVD	10033430822	RT-PCR	Gene N (N1 e N2)	BECTON, DICKINSON AND COMPANY - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
BECTON DICKINSON INDÚSTRIAS CIRÚRGICAS LTDA	BD SARS-CoV-2 Reagents for BD MAX System	10033430798	RT-PCR	Gene N (N1 e N2)	BECTON, DICKINSON AND COMPANY - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
BIOMÉDICA EQUIPAMENTOS E SUPRIMENTOS HOSPITALARES LTDA	Kit de Detecção por PCR em Tempo Real VIASURE SARS-CoV-2 (N1 + N2)	10355870405	RT-PCR	Gene N (N1 e N2)	CERTEST BIOTEC S.L. - ESPANHA

BIOMÉDICA EQUIPAMENTOS E SUPRIMENTOS HOSPITALARES LTDA	Kit HiberGene COVID-19	10355870401	RT-LAMP	Gene N	HIBERGENE DIAGNOSTICS - IRLANDA
DATAMED LTDA	Real-time fluorescent RT-PCR kit for detecting 2019-nCoV	10361530018	RT-PCR	Gene ORF1ab	BGI BIOTECHNOLOGY (WUHAN) CO,LTD - CHINA
D-MED MATERIAL MÉDICO LABORATORIAL LTDA	CLART® COVID-19	10327810070	RT-PCR	Gene N	GENOMICA, S.A.U. - ESPANHA
EMERGO BRAZIL IMPORT IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES LTDA	Real-time fluorescent RT-PCR kit for detecting 2019-nCoV	80117580935	RT-PCR	Gene ORF1ab	BGI BIOTECHNOLOGY (WUHAN) CO,LTD - CHINA
EMERGO BRAZIL IMPORT IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES LTDA	AccuraDTect SARS- CoV-2 RT-qPCR Kit	80117580918	RT-PCR	Gene N	GENOMICTREE, INC - CORÉIA DO SUL
EQUILIBRIO COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI EPP	Logix Smart Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Test Kit	80589510018	RT-PCR	Gene RdRp	CO-DIAGNOSTICS, INC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
KHAYROS DIAGNOSTICA FABRICACAO, COMERCIALIZACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS LTDA	LAMP COVID 19	80105220115	RT-LAMP	Gene N	KHAYROS DIAGNOSTICA FABRICACAO, COMERCIALIZACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS LTDA - BRASIL
ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA	Família cobas SARS- CoV-2	10287411491	RT-PCR	Gene ORF1	ROCHE MOLECULAR SYSTEM, INC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA	Kit de Detecção de Ácido Nucléico SARS-CoV-2 (Fluorescência de RT- PCR)	80102512610	RT-PCR	Gene ORF1ab	REDPHARM (CHANGCHUN) BIOTECHNOLOGYCO., LTD. - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA	Allplex™ SARS-CoV- 2 Master Assay	80102512693	RT-PCR	Gene S (HV69/70 del, Y144 del, E484K, N501Y, P681H)	SEEGENE INC. - CORÉIA DO SUL

Na suspeita de um caso de Covid-19 com resultado de ensaio IVD negativo, considere a repetição do teste utilizando ensaios voltados a outros alvos. Resultados negativos devem levar em consideração o histórico paciente, observações clínicas e o contexto epidemiológico.

Como parte do gerenciamento de risco, os fabricantes de produtos IVD devem estar atentos ao surgimento de novas variantes do coronavírus, avaliar o impacto nos seus produtos e comunicar às autoridades sanitárias a ocorrência de qualquer informação que afete o seu desempenho.

A avaliação do impacto nos testes rápidos para antígeno na capacidade de identificação da variante Ômicron está sendo estudada, uma vez que estes ensaios geralmente são desenhados voltados à porção N do SARS-CoV-2. A maioria das sequências da variante Ômicron reportadas incluem mutações G204R e R203K na proteína do nucleocapsídeo (N) que estão presentes em outras variantes circulantes. Não há relatos de que isto afete a precisão dos testes rápidos para antígeno². No entanto, há 3 deleções de aminoácidos nas posições 31-33 e mutação na P13L da proteína N para a maioria das sequências Ômicron reportadas, não havendo até o momento, evidências do impacto dessas mutações no desempenho dos testes rápidos para antígeno.

3. Conclusão

Mais estudos epidemiológicos e laboratoriais são necessários para compreender as implicações das variantes do SARS-CoV-2 em termos de apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de vacinas.

A Anvisa acompanha continuamente as evidências científicas sobre a variante Ômicron, mantém vigilância constante no cenário internacional e atua juntamente com as demais autoridades em saúde para conhecer e divulgar informações relacionadas aos ensaios diagnósticos.

A fim de limitar o impacto sobre as capacidades de detecção do vírus e suas potenciais variantes, recomenda-se o uso de ensaios diagnósticos voltados para diferentes alvos (genes virais).

Devido ao elevado número de mutações da variante Ômicron e alterações nas proteínas virais, pode haver perda na sensibilidade de ensaios de antígeno e sorológicos, voltados a identificação de alvos que sofreram a mutação.

A maioria dos ensaios moleculares do tipo PCR (reação de cadeia de polimerase) regularizados no Brasil utilizam mais de um alvo, reduzindo o impacto ao diagnóstico em relação às variantes e devem continuar a ser usados na detecção da infecção pelo SARS-CoV-2. Os laboratórios devem estar atentos às informações das instruções de uso dos produtos comerciais e àqueles que utilizam metodologia *in house* também devem estar cientes deste potencial problema.

Segundo a OMS^{2,4} o elevado número de mutações presente na variante Ômicron denota um potencial risco de escape ao sistema imunológico e vantagens no aspecto de transmissão, aumentando a probabilidade de espalhamento global. A falha na identificação do gene S em ensaios moleculares de múltiplos alvos não deve ser usada como ferramenta de identificação da Ômicron, mas pode ser usada como estratégia de seleção da amostra para sequenciamento genético, uma vez que há indícios de vantagens desta nova variante frente a mais prevalente (Delta) que tipicamente não apresenta esta falha. No entanto, há outras variantes circulantes e a confirmação deve ser feita por sequenciamento.

O uso de máscaras, lavagem das mãos com água e sabão, utilização regular do álcool em gel, cuidado em manter os ambientes ventilados, evitar aglomerações e manter o distanciamento físico são medidas de prevenção que devem ser adotadas e mantidas na prevenção do coronavírus.

Ressaltamos que no Brasil existem diversos produtos regularizados, seguros e eficazes para fins de diagnóstico do SARS-CoV-2, mesmo na ocorrência da variante Ômicron. Os laboratórios devem estar atentos às informações das instruções de uso e adotar medidas que favoreçam o diagnóstico, como a utilização de produtos voltados a diferentes alvos virais.

4. Referências

1. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. World Health Organization. 26 Novembro 2021. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
2. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 69, published 7 December 2021. World Health Organization. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20211207-weekly-epi-update_69-\(1\).pdf?sfvrsn=9bb5da9d_3&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20211207-weekly-epi-update_69-(1).pdf?sfvrsn=9bb5da9d_3&download=true)
3. Threat Assessment Brief: Implications of the further emergence and spread of the SARS CoV 2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA first update. European Centre for Disease Prevention and Control. 2 Dezembro 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-threat-assessment-spread-omicronfirst-update>
4. Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States. World Health Organization HQ. 28 Novembro 2021. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/technical-brief-and-priority-action-on-omicron.pdf?sfvrsn=50732953_15&download=true
5. Boletim Epidemiológico ESPECIAL: COVID-19. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde - Semana Epidemiológica 47 - 21/11 a 27/11/2021. https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/dezembro/3/boletim_epidemiologico_covid_91_6dez21_final6dez.pdf

Documento assinado eletronicamente por **Marcella Melo Vergne de Abreu, Gerente de Produtos para Diagnósticos In-Vitro**, em 17/12/2021, às 18:38, conforme horário oficial de Brasília, com



fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Augusto Bencke Geyer, Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde Substituto(a)**, em 20/12/2021, às 10:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1715748** e o código CRC **F2C117BB**.