

UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL - UNISC

DIREÇÃO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE

**Identificação de variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 na Região do Consórcio
Intermunicipal de Serviços do Vale do Rio Pardo (CISVALE)**

Santa Cruz do Sul, RS, 04 de janeiro de 2022

1. Identificação do Projeto

1.1 Título do projeto

Identificação de variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 na Região do Consórcio Intermunicipal de Serviços do Vale do Rio Pardo (CISVALE)

1.2 Período

Período de março a agosto de 2022.

1.3 Coordenador

Dr. Marcelo Carneiro (Professor Adjunto/Pesquisador da UNISC)

Universidade de Santa Cruz do Sul, Departamento de Ciências da Vida

Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde

Telefone (051) 3717-7519. E-mail: marceloc@unisc.br

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9184452703450134>

1.4 Equipe Técnica do Projeto

EQUIPE EXECUTORA

Dra. Lia Gonçalves Possuelo – PPG Promoção da Saúde, UNISC

Dra. Andreia de Moura Valim - PPG Promoção da Saúde, UNISC

Dr. Marcelo Carneiro - PPG Promoção da Saúde, UNISC

Dra. Richard Steiner Salvato – Laboratório Central do Rio Grande do Sul, LACEN/RS

Dra. Tatiana Schäffer Gregianini - Laboratório Central do Rio Grande do Sul, LACEN/RS

2 RESUMO

A evolução da pandemia ocasionou mudanças em nossos hábitos diários. As variantes genéticas virais trouxeram apreensão sobre o comportamento e possibilidades do espectro de sintomas da COVID-19. Este estudo visa identificar as variantes epidemiológicas em circulação em 16 municípios da região do Vale do Rio Pardo. A metodologia de pesquisa será através de um estudo transversal onde serão incluídas amostras biológicas de pacientes com teste rápido de antígeno positivo. A amostra será do tipo não probabilística em sequência, de forma que serão incluídos todos os casos de teste rápido de antígeno positivo que foram realizados nos municípios de abrangência do CISVALE/AMVARP durante o período de coleta de dados até completar 150 indivíduos. Os pacientes que aceitarem participar do estudo terão nova amostra coletada de swab nasofaríngeo e encaminhado ao Laboratório de Diagnóstico Molecular do TecnoUnisc para realização de exame RT-PCR e posterior sequenciamento para análise das variantes genéticas. Tais resultados visam ampliar o reconhecimento de possíveis fontes transmissoras e situações de risco passíveis de serem bloqueadas a fim de diminuir a circulação viral e o risco de colapso do sistema de saúde regional.

3 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela Covid-19 (Coronavírus Disease 19, Doença pelo Coronavírus) vem gerando importantes impactos biomédicos, epidemiológicos e sócio-econômicos em escala global. Conforme dados da OPAS, até novembro de 2021, foram realizados mais de 175.890 mil sequenciamentos genéticos completos nos países membros, que têm sido compartilhados em bases públicas de dados. A emergência de novas variantes sob vigilância no país torna relevante a necessidade de compreender o que essas mutações podem impactar na situação epidemiológica no aumento da transmissibilidade e opções de respostas que devem ser ajustadas à situação atual (WHO, 2021a).

As mutações entre os vírus são extremamente frequentes e, de forma geral, uma mutação não representa uma alteração no comportamento ou na ação do vírus. As diferentes linhagens do vírus são identificadas pelas combinações entre as mutações que permanecem ao longo do tempo; quando afirmamos que dois vírus pertencem à mesma linhagem, significa que há um ancestral em comum entre eles. Quando essas mutações ocorrem em algumas regiões específicas do vírus, requerem uma maior atenção, pois podem modificar o comportamento do vírus. Uma dessas regiões importantes do SARS-CoV-2 é a região responsável por formar a proteína Spike do vírus.

As proteínas *Spike* são aquelas que ficam na superfície externa do Coronavírus e são responsáveis por reconhecer as células humanas e ajudar o vírus a penetrar nessas células do indivíduo. Além disso, é a proteína *Spike* que os anticorpos produzidos pelo sistema imunológico precisam reconhecer para poder combater o vírus. Com isso, quando ocorrem mutações na proteína Spike do Coronavírus, elas podem conferir ao vírus uma facilidade em se ligar às células humanas e, assim, aumentar a sua transmissibilidade ou, ainda, escapar da resposta imune podendo piorar o quadro da doença.

Dentre as amostras biológicas de pacientes do RS sequenciadas pelo Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS), foi identificada uma cepa pertencente à linhagem P.1 (Gamma) em janeiro de 2021 (SALVATO; GREGIANINI, 2021). Esta linhagem teve origem em Manaus (AM) e está associada a uma maior transmissibilidade. Não houve histórico de viagem ou contato direto com pessoas que viajaram para outros estados; na investigação

epidemiológica se rastreou a cadeia de transmissão desse caso e foi estabelecida a transmissão comunitária da linhagem P.1 na cidade de Gramado (SALVATO, et.al; 2021)

Em 25 de novembro de 2021, cerca de 23 meses desde o primeiro caso relatado de COVID-19 e após uma estimativa global 260 milhões de casos e 5,2 milhões de mortes, uma nova variante de preocupação (VoC) SARS-CoV-2 foi identificada. Embora as VoCs anteriores tenham surgido em um mundo no qual a imunidade natural pelas infecções por COVID-19 era comum, esta quinta VoC (ômicon) surgiu em um momento em que a imunidade à vacina está aumentando no mundo (WHO, 2021b).

O surgimento do alfa, beta e delta como VoCs SARS-CoV-2 foram associados a novas ondas de infecções em todo o mundo. Por exemplo, o aumento da transmissibilidade da VoC delta foi associado, entre outros, a um aumento da carga viral, maior duração da infecciosidade, e altas taxas de reinfeção, devido à sua capacidade de escapar de imunidade natural, que resultou na VoC delta rapidamente se tornando a variante globalmente dominante. A VoC delta continua a gerar novas ondas de infecção e continua sendo a VoC dominante durante a quarta onda em muitos países. Preocupações com a redução da eficácia da vacina por causa de novas variantes mudaram a compreensão sobre a dinâmica de transmissão do Sars Cov-2 no mundo. As VoCs destacaram a importância da vacinação em combinação com as medidas de prevenção existentes (Van Kampen et al., 2021).

O primeiro caso ômicron sequenciado foi relatado de Botswana em 11 de novembro de 2021 e alguns dias depois outro caso sequenciado foi relatado em Hong Kong em um viajante da África do Sul. Várias sequências de ômicron foram identificadas na África do Sul após a verificação inicial de que a nova variante foi associada a uma falha no alvo do gene S em um ensaio de PCR específico por causa de uma deleção 69-70 del, semelhante ao observado com a variante alfa.

As principais preocupações sobre a ômicron incluem a necessidade de avaliação se é mais infeccioso ou grave do que outros VoCs e se pode contornar a proteção da vacina (Karim, 2021). Embora dados imunológicos e clínicos ainda não estão disponíveis para fornecer evidências definitivas, podemos extrapolar pelo que se sabe sobre as mutações da variante ômicron para fornecer indicações preliminares sobre transmissibilidade, gravidade e escape imunológico. Ômicron tem algumas deleções e mais de 30 mutações, várias das que (por exemplo, 69-70del, T95I, G142D/143-145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K e P681H) se sobrepõem com aqueles das VoCs alfa, beta, gama ou delta. Essas deleções e

mutações são conhecidas por levar a maior transmissibilidade, maior afinidade de ligação viral, e maior escape de anticorpos. Algumas das outras mutações de omicron com efeitos conhecidos conferem aumento da transmissibilidade e afetam a afinidade de ligação (Karim, 2021).

De acordo com os dados de Vigilância genômica do RS, atualizado em 10 de dezembro de 2021, foram analisadas 2339 amostras de mais de 160 município para detecção de VoC utilizando análise por RT-qPCR de mutações presentes nas principais VoCs e sequenciamento parcial da proteína Spike para confirmação de alguns resultados (https://docs.google.com/spreadsheets/u/1/d/e/2PACX-1vTT-G793FCsKoYersB2uwKInN_zYkCZkfHunbJi3VrPpsiwRZlluXMtcsfoL1qIwChzJYByQDwywLnN/pubhtml#). Através da análise de genoma completo foram estudadas 2444 amostras de 160 municípios gaúchos. A VoC predominante em circulação entre setembro e dezembro de 2021 no RS foi a Delta (87,7%).

Até 01 de dezembro de 2021, 5 casos da variante ômicron haviam sido detectados no Brasil, o 6º caso foi identificado no estado no dia 03 de dezembro de 2021. O caso detectado no Rio Grande do Sul foi de uma mulher residente em Santa Cruz do Sul, no Vale do Rio Pardo, que voltou de viagem da África do Sul na semana anterior ao diagnóstico. O teste de antígeno foi realizado em uma farmácia e notificado à vigilância em saúde que acionou a paciente para coleta de amostra para realização de PCR e sequenciamento da variante. A variante foi confirmada pelo CEVS do RS.

Assim, esse estudo tem como objetivo identificar as variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 circulantes em amostras provenientes de pacientes residentes nos municípios que compõem o CISVALE, com teste de antígeno positivo e fatores associados.

4 JUSTIFICATIVA

O estudo justifica-se pela necessidade em monitorar as variantes genéticas e transmissão de COVID-19 de forma que se adote providencias com medidas adequada para a preservação da saúde pública, de forma a reduzir a velocidade de propagação, incluindo ações já conhecidas tais como: uso correto de máscara, distanciamento e ventilação; busca ativa de indivíduos com sintomas de síndrome de gripal e encaminhamento de casos suspeitos para testagem adequada, entre outras. Além disso, será possível conhecer as VoCs (variantes genéticas mais transmissíveis que provocam infecções mais graves de Covid-19) circulantes na região do CISVALE, permitindo a tomada de decisões.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Identificar as variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 circulantes em amostras provenientes de pacientes residentes nos municípios que compõem o CISVALE, com teste de antígeno positivo e fatores associados.

6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento do estudo

Estudo transversal prospectivo onde serão incluídas amostras biológicas de pacientes atendidos em unidades ambulatoriais e hospitalares, situadas nos municípios que compõem o CISVALE, no período de março a agosto de 2022.

Desta forma, esta pesquisa será conduzida através de uma parceria entre a Universidade de Santa Cruz do Sul, o Consórcio Intermunicipal de Serviços do Vale do Rio Pardo – CISVALE, com apoio das Prefeituras Municipais consorciadas ao CISVALE. Os exames laboratoriais para identificação das variantes genéticas serão realizados no Laboratório de Diagnóstico Molecular do TecnoUnisc.

6.2 Abrangência e área do estudo

O estudo será realizado nos 17 municípios que compõem o CISVALE, com uma população total estimada em 405.087 mil habitantes, sendo eles: Boqueirão do Leão, Candelária, Encruzilhada do Sul, General Câmara, Gramado Xavier, Herveiras, Mato Leitão, Minas do Leão, Pantano Grande, Passo do Sobrado, Rio Pardo, Santa Cruz do Sul, Sinimbu, Vale do Sol, Vale Verde, Venâncio Aires e Vera Cruz.

6.3 Amostragem e logística da coleta de campo

A amostra será do tipo não probabilística em sequência, de forma que serão incluídos todos os casos de teste rápido de antígeno positivo que foram realizados nos municípios de abrangência do CISVALE durante o período de coleta de dados até completar 150 indivíduos, com uma previsão de distribuição conforme Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição das amostras conforme os municípios do CISVALE

Município	População estimada IBGE (2021)	Distribuição da amostra
BOQUEIRÃO DO LEÃO	7.691	3
CANDELÁRIA	31.475	12
ENCRUZILHADA DO SUL	26.039	10
GENERAL CAMARA	8.339	3
GRAMADO XAVIER	4.378	2
HERVEIRAS	3.019	1
MATO LEITÃO	4.627	2
MINAS DO LEÃO	8.130	3
PANTANO GRANDE	8.995	3
PASSO DO SOBRADO	6.612	2
RIO PARDO	38.257	14
SANTA CRUZ DO SUL	132.271	49
SINIMBU	10.152	4
VALE DO SOL	11.873	4
VALE VERDE	3.531	1
VENANCIO AIRES	72.373	27
VERA CRUZ	27.325	10
SOMA	405.087	150

Desta forma, todas as pessoas que apresentarem teste rápido de antígeno reagente e que aceitarem participar do estudo terão nova amostra de swab nasofaríngeo coletada para ser encaminhado ao Laboratório de Diagnóstico Molecular do TecnoUnisc para realização de exame RT-PCR e posterior análise das variantes genéticas. Além disso, ao aceitar a participação no estudo, o indivíduo consentirá em fornecer uma cópia da sua ficha de notificação a ser emitida pela secretaria municipal de saúde do seu município aos pesquisadores para coleta de informações que caracterizam a amostra.

As amostras coletadas e as cópias das fichas de notificação serão encaminhadas para o Laboratório de Diagnóstico Molecular do TecnoUnisc através da vigilância epidemiológica de cada município. Para tanto, a equipe técnica da pesquisa realizará previamente contato com cada vigilância epidemiológica dos municípios que compõem a região do CISVALE para explicar sobre os objetivos da pesquisa e metodologia do trabalho de campo, de forma que serão parceiros para as coletas e abordagem dos indivíduos para convidar a participarem do estudo. Além da coleta das amostras, a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE também ficará a cargo dos profissionais de saúde servidores de cada

município. Os servidores indicados por cada vigilância epidemiológica receberão treinamento para coleta e assinatura do TCLE.

6.4 Critérios de inclusão

Serão incluídos no estudo:

- Residentes dos municípios que compõem a região do CISVALE;
- Com diagnóstico de COVID entre 15/03/2021 a 15/05/2022, ou até a amostra ser completada, por teste rápido de antígeno realizado em serviços de saúde na atenção primária, secundária ou terciária.

6.5 Critérios de exclusão

Serão excluídos os casos que não amplificarem o gene “E” que confirma o diagnóstico de Covid-19 por qRT-PCR e aqueles que não for possível amplificar o gene “S” específico para identificação das mutações.

6.6 Dados epidemiológicos

Serão coletados dados epidemiológicos provenientes das bases de dados do E-SUS e SIVEP-GRIPE fornecidos diretamente pelas secretarias municipais de saúde. Serão coletados dados referentes ao perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico da amostra a partir da cópia da ficha de notificação de caso positivo (ANEXO 1) a ser fornecido pela respectiva secretaria municipal de saúde de onde a amostra foi proveniente.

6.7 Sequenciamento

A extração do RNA será realizada utilizando extrator automatizado Extracta 32 da Loccus com o kit MagMax core, conforme instruções do fabricante. Será utilizado o protocolo do CDC para realização do diagnóstico molecular da SARS-CoV-2 (E/RP). Será utilizado o Kit de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade (Applied Biosystems) seguindo as instruções do fabricante. Em seguida, o cDNA foi submetido a PCR com Platinum TaqDNA

polimerase (Invitrogen) e primers flanqueando as regiões entre os posições de nucleotídeo 22797 e 23522 do genoma de referência Wuhan (Wu-1), cobrindo as substituições de aminoácidos comumente encontradas no domínio RBD de VoCs da proteína Spike (76 à esquerda: 5'-AGGGCAAACACTGGAAAGATTGCT-3' e 77 Direita: 5'-CAGCCCCTATTAACAGCCTGC-3' projetado por <https://www.protocols.io/view/ncov-2019-sequencing-protocol-bbmuik6w>).

As condições de PCR serão as seguintes: 98° C por 5 minutos s, 98°C por 30 segundos, 59°C por 30 segundos e 72°C por 45 segundos durante 35 ciclos e extensão final de 5 min a 72°C. Os produtos de PCR amplificados serão verificados em gel de agarose 1,5% corado com SybrSafe (Sigma-Aldrich), quantificado em um espectrofotômetro NanoDrop e diluído para 30 ng/uL. As reações de sequenciamento serão realizadas com BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems) e executado em eletroforese capilar (ABI 3500, Applied Biosystems).

6.9 Considerações éticas

Serão seguidos os preceitos éticos da Resolução 466/12, de forma que a identidade dos participantes do estudo será preservada durante todo o processo. Os participantes acima de 18 anos que atenderem aos critérios de inclusão e aceitarem participar da pesquisa, após receberem todas as informações referentes a esta, devem assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Para os menores de 18 anos, será disponibilizado um termo de assentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B), além de um termo de consentimento para responsabilizado (APÊNDICE C), a ser assinado pelo responsável pelo mesmo. Todos os termos serão preenchidos em duas vias, sendo uma entregue ao participante e outra fica em posse do pesquisador.

6.9.1 Riscos e benefícios para os participantes do estudo

A pesquisa trará como benefícios para os sujeitos, a identificação da variante genética de SARV-CoV-2 que causou a infecção, o que contribuirá para a adoção de providências adequadas para a preservação da saúde pública. Pois conhecendo as VoCs (que são mais transmissíveis e provocam infecções mais graves de Covid-19), é possível o estabelecimento de medidas mais assertivas e cabíveis como forma de reduzir a velocidade de propagação.

Ressalta-se ainda os benefícios desta pesquisa como estratégia de saúde pública para identificação e monitoramento das VoCs como forma de controle epidemiológico em um cenário ainda incerto após a flexibilização das medidas restritivas impostas pela pandemia.

Os riscos estão relacionados há um possível constrangimento e angústia relacionados ao resultado de qual variante causou a infecção. Também será necessário a quebra do anonimato do resultado visto ser uma medida de vigilância sanitária, de forma que a vigilância epidemiológica do município será comunicada. O alerta a estes riscos será orientado ao indivíduo no momento do convite a participar da pesquisa como forma de minimizar o constrangimento, bem como será ressaltado que os benefícios de uma nova coleta de swab nasal trará a oportunidade de identificar a variante, o que é de caráter coletivo, impactando no bem comum.

Também como forma de minimizar os riscos relativos à angústia em relação ao tipo de variante, a equipe técnica ficará disponível via telefone para esclarecer as dúvidas do participante.

6.9.2 Riscos e benefícios para a instituição proponente

Dentre os benefícios para a instituição está a geração de conhecimento que poderá colaborar para a elaboração de estratégias com enfoque em ações para a segurança do participante e seus contatos, bem como a comunidade a fim de reduzir o risco de contagiosidade. Destaca-se também o benefício de conhecer as variantes circulantes na região do CISVALE e os fatores associados. Os riscos para a instituição podem estar relacionados ao vazamento de dados da pesquisa, porém, todos os preceitos éticos serão obedecidos, mantendo sempre a privacidade dos dados.

6.10 Retorno aos participantes da pesquisa e divulgação dos resultados

A vigilância epidemiológica da cidade de origem do participante será comunicada por meio de laudo técnico em que constarão os nomes de cada munícipe e a variante identificada na amostra. Os participantes poderão ainda solicitar uma cópia do laudo com o seu resultado para a vigilância de seu município.

7 ETAPAS DE EXECUÇÃO E CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

As etapas de execução e o respectivo cronograma de atividades foram distribuídas durante os meses de março a agosto de 2022. Importante destacar que os períodos de coleta podem ser alterados em função da disponibilidade dos testes e do cenário epidemiológico.

Tabela 2. Cronograma de execução das atividades do projeto.

ATIVIDADES/MESES	1	2	3	4	5	6
Seleção e aquisição dos materiais e equipamentos para coleta	x					
Capacitação da equipe de coleta	x	x	x			
Coleta de amostras e dados*	x	x	x			
Extração de RNA		x	x	x	x	
Sequenciamento genético		x	x	x	x	
Análise das sequências genéticas para identificação de variantes		x	x	x	x	
Análise dos dados epidemiológicos		x	x	x	x	
Relatório parcial		x		x		
Relatório final**						x

* Ressalta-se que o projeto foi aprovado no comitê de ética da UNISC.

** O relatório final será entregue até 30 dias após o encerramento das análises de dados.

8 ORÇAMENTO

Título da pesquisa: Identificação de variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 na Região do Consórcio Intermunicipal de Serviços do Vale do Rio Pardo (CISVALE)

NOME DO GESTOR FINANCEIRO (Pesquisador Responsável): Marcelo Carneiro

ITENS DE ORÇAMENTO	R\$, TOTAL
Recursos humanos	
Coordenação geral e equipe técnica e científica	R\$ 15.000,00
Material de consumo	
*** Sequenciamento para análise das variantes genéticas	R\$ 30.000,00
Deslocamento para entrega das amostras na UNISC	R\$ 5.443,20
• 4 viagens de cada município para entrega de amostras na UNISC	
*Swab para coleta de amostras de nasofaringe	R\$ 2.250,00
TOTAL	R\$ 52.693,20 (100%)
CONTRAPARTIDA UNISC EM RH	R\$ 15.000,00 (28%)
CONTRAPARTIDA MUNICÍPIOS CONSORCIADOS	R\$ 7.693,20 *(15%)
SEQUENCIAMENTO PARA ANÁLISE DAS VARIANTES GENÉTICAS	R\$ 30.000,00 (57%)***

* Deslocamento realizado pelos municípios consorciados.

* Swab para coleta de amostras de nasofaringe realizado pelos municípios consorciados.

*** Provenientes de recursos doados pela empresa Phillip Morris Brasil Industria e Comércio Ltda, no valor de R\$ 30.000,00 (Trinta mil reais).



Marcelo Carneiro

Coordenador do projeto

REFERÊNCIAS

Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 variants: clinical, public health, and vaccine implications. *N Engl J Med* 2021; 384: 1866–68.

Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Dec 11;398(10317):2126-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6. Epub 2021 Dec 3.

RICHARD STEINER SALVATO; TATIANA SCHÄFFER GREGIANINI. Boletim Genômico 2021 - Edição especial (Identificação de VOCs baseada em RT-PCR). Disponível em: <<https://coronavirus.rs.gov.br/upload/arquivos/202105/26122814-vigilancia-genomica-rs-boletim06-25052021.pdf>>. Acesso em: 5/1/2022.

SALVATO, R. S.; GREGIANINI, T. S.; CAMPOS, A. A. S.; et al. Epidemiological investigation reveals local transmission of SARS-CoV-2 lineage P.1 in Southern Brazil. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 11, n. 1, p. 6, 2021. Disponível em: <<https://www.researchsquare.com>>. Acesso em: 5/1/2022.

WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. 2021a. <https://covid19.who.int/> (accessed Nov 29, 2021)

WHO. Update on omicron. Nov 28, 2021b. <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron> (accessed Nov 30, 2021).

Van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Comm* 2021; 12: 267.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado(a) senhor(a),

Você está sendo convidado/a para participar como voluntário do projeto de pesquisa intitulado **“Identificação de variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 na Região do Consórcio Intermunicipal de Serviços do Vale do Rio Pardo (CISVALE)”**, que pretende identificar as variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 circulantes em amostras provenientes de pacientes residentes nos municípios que compõem a região do CISVALE, com teste de antígeno positivo e os fatores associados. O projeto é vinculado ao Programa de Pós Graduação em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. O pesquisador responsável por este Projeto de Pesquisa é Prof. Marcelo Carneiro, que poderá ser contatado a qualquer tempo através do número (51) 981750726.

Sua participação é possível pois atende aos critérios de inclusão previstos na pesquisa: ser residente de um dos municípios que compõem a região do CISVALE e ter tido diagnóstico de COVID-19 por meio de teste rápido de antígeno. Sua participação consiste em realizar uma nova coleta de swab nasal para ser encaminhada ao Laboratório de Diagnóstico Molecular do TecnoUnisc para realização de exame RT-PCR e posterior análise das variantes genéticas. Além disso, uma cópia da sua ficha de notificação, a ser preenchida pelo serviço de saúde onde o teste rápido foi realizado, será fornecida aos pesquisadores para coleta de informações que caracterizam a amostra.

Nessa condição, é possível que alguns desconfortos aconteçam, como um possível constrangimento e angústia relacionados ao resultado de qual variante causou a infecção. Também será necessário a quebra do anonimato do resultado visto ser uma medida de vigilância sanitária, de forma que a vigilância epidemiológica do município será comunicada. Os riscos/desconfortos, se ocorrerem, serão minimizados da seguinte forma: será orientado ao indivíduo no momento do convite a participar da pesquisa o alerta a estes riscos como forma de minimizar o constrangimento, bem como será ressaltado que os benefícios de uma nova coleta de swab nasal trará a oportunidade de identificar a variante, o que é de caráter coletivo, impactando no bem comum. Também como forma de minimizar os riscos relativos à angústia em relação ao tipo de variante, a equipe técnica ficará disponível via telefone para esclarecer as dúvidas do participante. Por outro lado, a sua participação trará benefícios, como identificação da variante genética de SARV-CoV-2 que causou a infecção, o que contribuirá para a adoção de providências adequadas para a preservação da saúde

pública. Através do conhecimento das variantes de preocupação (que são mais transmissíveis e provocam infecções mais graves de Covid-19), é possível o estabelecimento de medidas mais assertivas e cabíveis como forma de reduzir a velocidade de propagação do vírus. Há ainda os benefícios desta pesquisa como estratégia de saúde pública para identificação e monitoramento das variantes como forma de controle epidemiológico em um cenário ainda incerto após a flexibilização das medidas restritivas impostas pela pandemia.

Para sua participação nessa pesquisa você não terá nenhuma despesa com transporte, alimentação, exames, materiais a serem utilizados ou despesas de qualquer natureza. Ao final da pesquisa você terá acesso aos resultados através de contato telefônico feito pela equipe técnica da pesquisa para informar qual a variante genética foi identificada na sua amostra. Além disso, a vigilância epidemiológica do seu município será também comunicada por meio de laudo técnico, de forma que você poderá solicitar uma cópia para a vigilância. Os resultados da pesquisa também serão divulgados na imprensa regional e por meio de artigos científicos.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eu, _____ RG ou CPF _____

declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado/a, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados. Ademais, declaro que, quando for o caso, autorizo a utilização de minha imagem e voz de forma gratuita pelo pesquisador, em quaisquer meios de comunicação, para fins de publicação e divulgação da pesquisa, desde que eu não possa ser identificado através desses instrumentos (imagem e voz).

Fui, igualmente, informado/a:

- a) da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- b) da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;
- c) da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;

d) do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo; ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

e) da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa; e,

f) de que se existirem gastos para minha participação nessa pesquisa, esses serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o voluntário da pesquisa ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

O Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela apreciação do projeto pode ser consultado, para fins de esclarecimento, através do seguinte endereço: Av. Independência, 2293, Bloco 13 - Sala 1306; ou pelo telefone (51) 3717-7680; ou pelo e-mail cep@unisc.br

Local:

Data:

Nome e assinatura do voluntário

Nome e assinatura do responsável pela
apresentação deste Termo de
Consentimento Livre e Esclarecido

APÊNDICE B –TERMO DE CONSENTIMENTO PARA RESPONSABILIZADO

Prezado(a) senhor(a),

Você está sendo convidado/a para facultar a participação de seu/sua responsabilizado/a como voluntário/a do projeto de pesquisa intitulado “**Identificação de variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 na Região do Consórcio Intermunicipal de Serviços do Vale do Rio Pardo (CISVALE)**”, que pretende identificar as variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 circulantes em amostras provenientes de pacientes residentes nos municípios que compõem o CISVALE, com teste de antígeno positivo e fatores associados, vinculado ao Programa de Pós Graduação em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. O pesquisador responsável por este Projeto de Pesquisa é Prof. Marcelo Carneiro, que poderá ser contatado a qualquer tempo através do telefone de número (51) 981750726.

A participação na pesquisa acima indicada de seu/sua responsabilizado/a é possível porque ele/a atende aos critérios de inclusão previstos na pesquisa: ser residente de um dos municípios que compõem a região do CISVALE e ter tido diagnóstico de COVID-19 por meio de teste rápido de antígeno. A participação de seu/sua responsabilizado/a consiste em realizar uma nova coleta de swab nasal para ser encaminhada ao Laboratório de Diagnóstico Molecular do TecnoUnisc para realização de exame RT-PCR e posterior análise das variantes genéticas. Além disso, uma cópia da sua ficha de notificação, a ser preenchida pelo serviço de saúde onde o teste rápido foi realizado, será fornecida aos pesquisadores para coleta de informações que caracterizam a amostra.

Nessa condição, é possível que alguns desconfortos aconteçam, como um possível constrangimento e angústia relacionados ao resultado de qual variante causou a infecção. Também será necessário a quebra do anonimato do resultado visto ser uma medida de vigilância sanitária, de forma que a vigilância epidemiológica do município será comunicada. Os riscos/desconfortos, se ocorrerem, serão minimizados da seguinte forma: será orientado ao indivíduo no momento do convite a participar da pesquisa o alerta a estes riscos como forma de minimizar o constrangimento, bem como será ressaltado que os benefícios de uma nova coleta de swab nasal trará a oportunidade de identificar a variante, o que é de caráter coletivo, impactando no bem comum. Também como forma de minimizar os riscos relativos à angústia em relação ao tipo de variante, a equipe técnica ficará disponível via telefone para esclarecer as dúvidas do participante. Por outro lado, a sua participação trará benefícios, como identificação da variante genética de SARV-CoV-2 que causou a infecção, o que contribuirá para a adoção de providências adequadas para a preservação da saúde pública. Pois conhecendo as variantes de preocupação (que são mais transmissíveis e provocam infecções mais graves de Covid-19), é possível o estabelecimento de

medidas mais assertivas e cabíveis como forma de reduzir a velocidade de propagação. Há ainda os benefícios desta pesquisa como estratégia de saúde pública para identificação e monitoramento das variantes como forma de controle epidemiológico em um cenário ainda incerto após a flexibilização das medidas restritivas impostas pela pandemia.

Para a participação de seu/sua responsabilizado/a nessa pesquisa não haverá nenhuma despesa com transporte, alimentação, exames, materiais a serem utilizados ou despesas de qualquer natureza. Ao final da pesquisa você terá acesso aos resultados através de contato telefônico feito pela equipe técnica da pesquisa para informar qual a variante genética foi identificada na sua amostra. Além disso, a vigilância epidemiológica do seu município será também comunicada por meio de laudo técnico, de forma que você poderá solicitar uma cópia para a vigilância. Os resultados da pesquisa também serão divulgados na imprensa regional e por meio de artigos científicos.

Assim, pelo presente Termo de Consentimento de Responsabilizado (TCR) eu, _____ declaro que autorizo a participação de meu/minha responsabilizado/a neste projeto de pesquisa, pois fui informado/a, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos que ele/a será submetido/a, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderá ser submetido/a, todos acima listados. Ademais, declaro que, quando for o caso, autorizo a utilização da imagem e voz de meu/minha responsabilizado/a de forma gratuita pelo pesquisador, em quaisquer meios de comunicação, para fins de publicação e divulgação da pesquisa, desde que ele/a não possa ser identificado/a através desses instrumentos (imagem e voz).

Fui, igualmente, informado/a:

- a) da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- b) da liberdade de retirar o consentimento de meu/minha responsabilizado/a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de seu cuidado e tratamento;

c) da garantia de que meu/minha responsabilizado/a não será identificado/a quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;

d) do compromisso de receber informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade de meu/minha responsabilizado/a em continuar participando;

e) da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos à saúde de meu/minha responsabilizado/a diretamente causados por esta pesquisa; e,

f) de que se existirem gastos quanto a participação de meu/minha responsabilizado/a nessa pesquisa, esses serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o responsável pelo participante legal da pesquisa e outra com o pesquisador responsável.

O Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela apreciação do projeto pode ser consultado, para fins de esclarecimento, através do telefone: (051) 3717- 7680.

Local:

Data:

Nome e assinatura do voluntário

Nome e assinatura do responsável peçam apresentação desse Termo de Consentimento para Responsabilizado

APÊNDICE C –TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conforme Resolução MS/CONEP nº 466/2012 e Resolução MS/CONEP nº 510/16)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “**Identificação de variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 na Região do Consórcio Intermunicipal de Serviços do Vale do Rio Pardo (CISVALE)**”. Estamos convidando você a participar, pois você atende aos critérios de inclusão previstos na pesquisa: morar em um dos municípios que compõem a região do CISVALE e ter tido diagnóstico de COVID-19 por meio de teste rápido de antígeno. Seus pais ou tutores permitiram sua participação. Nesta pesquisa, queremos saber:

- as variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 circulantes em amostras de pacientes que moram nos municípios que compõem o CISVALE e as características epidemiológicas associadas.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu. Não haverá nenhum problema se não participar ou se quiser desistir depois de iniciada a pesquisa. A pesquisa será feita no próprio local onde você coletou o teste rápido de antígeno, onde as crianças (ou pessoas) serão convidadas a fazer nova coleta de amostra de secreção nasal por meio do swab, assim como foi feita na coleta do teste de antígeno. Para isso, será usado/a um novo kit de coleta de swab nasal. O uso desse material é considerado seguro, mas é possível ocorrer alguns desconfortos aconteçam, como um possível constrangimento e angústia relacionados ao resultado de qual variante causou a infecção. Como forma de minimizar os riscos relativos à angústia em relação ao tipo de variante, a equipe técnica ficará disponível via telefone para esclarecer as dúvidas. Mas há coisas boas que podem acontecer, como identificação da variante genética de SARV-CoV-2 que causou a infecção, o que contribuirá para a adoção de medidas adequadas para a preservação da saúde pública. Você não terá nenhum custo para participar da pesquisa, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelas despesas. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não contaremos para outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças (ou pessoas) que participaram dela. Quando terminarmos a pesquisa, os resultados globais serão divulgados na imprensa regional e por meio de artigos. O resultado do seu teste será informado para você e seu responsável por meio de ligação telefônica. Se você tiver alguma dúvida ou aconteça algo errado, você pode me perguntar ou perguntar ao pesquisador Marcelo Carneiro através do telefone de número (51) 981750726 e email marceloc@unisc.br.

Assim, eu _____ aceito participar da pesquisa “**Identificação de variantes genéticas do vírus SARS-CoV-2 na Região do Consórcio**”

Intermunicipal de Serviços do Vale do Rio Pardo (CISVALE)”, que tem os objetivos acima apresentados. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar bravo comigo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste documento, li e concordo em participar da pesquisa.

Local, ____ de ____ de ____.

Nome e Assinatura do(a) pesquisador(a)

Nome e Assinatura do/a responsável pelo/a menor

ANEXOS

**ANEXO 1 - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE SG SUSPEITO DE DOENÇA PELO
CORONAVÍRUS 2019 – COVID-19 (B34.2)**



FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE SG SUSPEITO DE DOENÇA PELO CORONAVÍRUS 2019 – COVID-19 (B34.2)

Definição de caso: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos.
Em crianças: além dos itens anteriores considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico.
Em idosos: deve-se considerar também critérios específicos de agravamento como síncope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência.
Observação: Na suspeita de COVID-19, a febre pode estar ausente e sintomas gastrointestinais (diarreia) podem estar presentes.

UF de notificação: Município de Notificação:

Tem CPF? (Marcar X) Sim Não Estrangeiro: (Marcar X) Sim Não Profissional de saúde (Marcar X) Sim Não Profissional de segurança (Marcar X) Sim Não

CBO: CPF:

CNS:

Nome Completo:

Nome Completo da Mãe:

Data de nascimento: País de origem:

Sexo: (Marcar X) Masculino Feminino Raça/COR: (Marcar X) Branca Preta Amarela Parda Indígena - Etnia: Ignorado Passaporte:

CEP:

Estado de residência: Município de Residência:

Logradouro: Número: Bairro:

Complemento:

Telefone Celular: Telefone de contato:

Data da Notificação: Data do início dos sintomas:

Sintomas: (Marcar X) Assintomático Febre Dor de Garganta Dispneia Tosse Coriza Dor de Cabeça Distúrbios gustatórios Distúrbios olfativos Outros

Condições: (Marcar X) Doenças respiratórias crônicas descompensadas Diabetes Obesidade Doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5) Imunossupressão Portador de doenças cromossômicas ou estado de fragilidade imunológica Gestante Doenças cardíacas crônicas Puerpera (até 45 dias do parto)

Estado do Teste: (Marcar X) Solicitado Coletado Concluído Exame Não Solicitado Tipo de Teste: (Marcar X) RT – PCR Teste rápido – anticorpo Teste rápido – antígeno Testes sorológico Data do Teste (PCR/Rápidos): Data do Teste (Sorológico):

Resultado (PCR/Rápidos): (Marcar X) Negativo Positivo Inconclusivo ou Indeterminado Teste Sorológico: (Marcar X) IgA IgG IgM Anticorpos Totais Resultado (IgA): (Marcar X) Reagente Não Reagente Inconclusivo ou Indeterminado

Resultado (IgG): (Marcar X) Reagente Não Reagente Inconclusivo ou Indeterminado Resultado (IgM): (Marcar X) Reagente Não Reagente Inconclusivo ou Indeterminado Resultado (Anticorpos Totais): (Marcar X) Reagente Não Reagente Inconclusivo ou Indeterminado

ENCERRAMENTO Evolução do caso: (Marcar X) Cancelado Ignorado Em tratamento domiciliar Internado em UTI Internado Óbito Cura Classificação final: (Marcar X) Descartado Confirmado Clínico Imagem Confirmado Clínico-Epidemiológico Confirmado Por Critério Clínico Confirmado Laboratorial Síndrome Gripal Não Especificada Data de encerramento:

Informações complementares e observações