



Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal

Mais informações em <https://insaflu.insa.pt/covid19/>

Relatório de situação

5 de Maio de 2021

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) analisou até à data **7325 sequências do genoma do novo coronavírus SARS-CoV-2**, obtidas de amostras colhidas em mais de 100 laboratórios/hospitais/instituições representando 278 concelhos.

Desde o último relatório de 2 de Abril de 2021, **foram analisadas mais 1569 sequências (Figura 1)**. Os procedimentos de sequenciação foram realizados no INSA (n=822) e em vários outros Institutos parceiros no consórcio GenomePT (n=747), nomeadamente o Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC), Institute of Biomedicine (iBiMED, Univ. Aveiro), BioSystems & Integrative Sciences Institute (BioISI, Univ. Lisboa), Centro de Investigação em Biodiversidade e Recursos Genéticos (CIBIO, Univ. Porto) e Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S, Univ. Porto).

Entre as 1569 novas sequências, **1426 foram obtidas no âmbito da vigilância de periodicidade mensal com amostragem nacional** que o INSA está a coordenar. A amostragem nacional de Abril de 2021* envolveu laboratórios distribuídos pelos **18 Distritos de Portugal continental e pelas duas Regiões Autónomas (Madeira e Açores)**, abrangendo um total de 153 concelhos. Esta amostragem por sequenciação representa **18,8 % das amostras positivas** reportadas durante o período em análise* em Portugal.

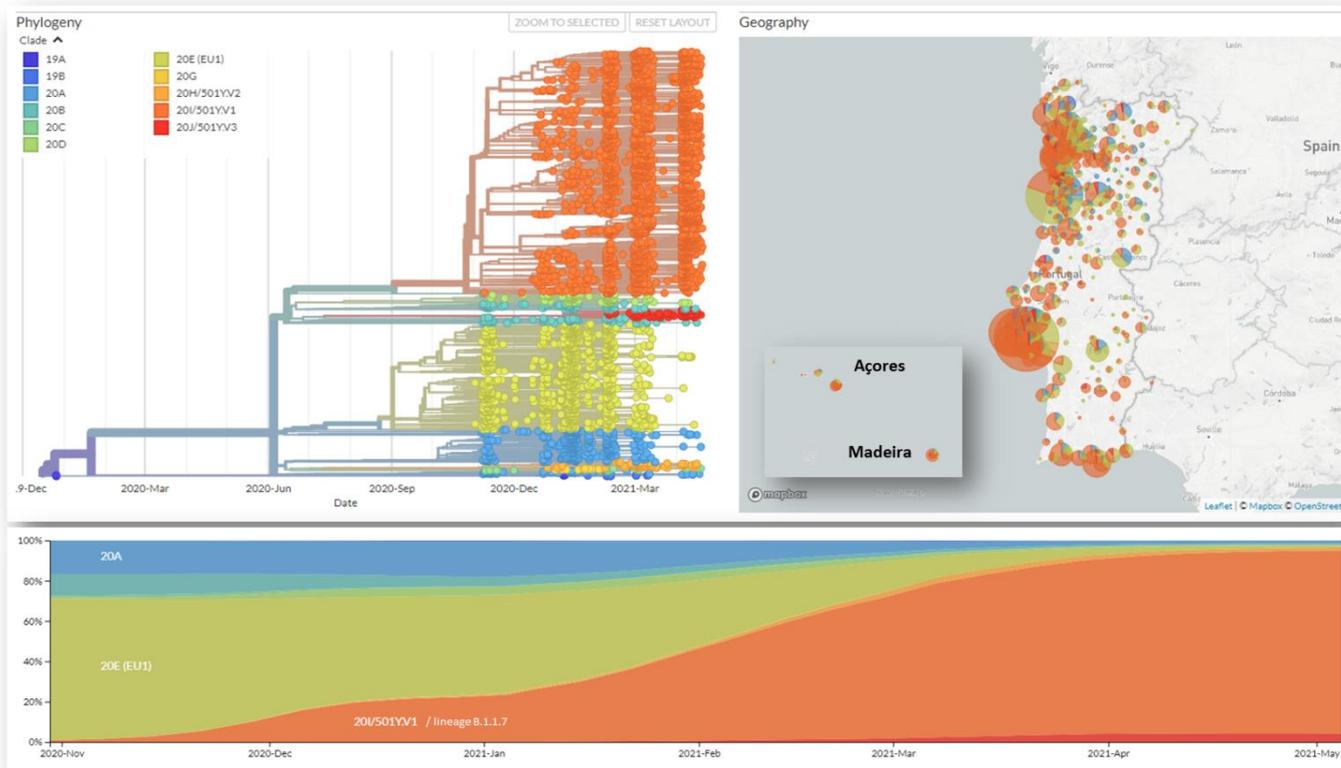


Figura 1. Visão global da diversidade genética e dispersão geotemporal do vírus SARS-CoV-2 em Portugal (desde Novembro de 2020). Os diferentes genomas (representados por círculos no painel à esquerda) estão coloridos de acordo com a classificação de Clade e com a mesma tonalidade no mapa. O tamanho dos círculos no mapa é proporcional ao número de genomas sequenciados por concelho (consultar o site <https://insaflu.insa.pt/covid19/> para mais detalhes) desde Novembro de 2020. O painel abaixo mostra a frequência relativa dos diferentes Clades ao longo do tempo.

* A amostragem de Abril incidiu nas semanas ISO 14 (entre 5 e 11 de Abril) e 15 (12 e 18 de Abril). Devido à impossibilidade de alguns laboratórios cumprirem exatamente o período das semanas ISO, foram incluídas algumas amostras com datas de colheita fora deste intervalo, nomeadamente 34 amostras dos dias 4, 19 e 20 de Abril. Isto permitiu garantir uma maior cobertura geográfica, sem comprometer as conclusões.



Tabela 1. Frequência relativa das principais variantes genéticas do SARS-CoV-2 detectadas na amostragens nacionais de Janeiro, Fevereiro, Março e Abril de 2021*, bem como o número total de sequências dessas variantes detectadas até à data (n=7325). **A Figura 2 apresenta a evolução da frequência relativa dessas variantes desde Novembro de 2020.**

Variante / linhagem	Frequência relativa na amostragem nacional, 2021				Total de sequências até à data (n=7325)	CONTEXTO
	Janeiro (n=532)	Fevereiro (n=861)	Março (n=1094)	Abril (n=1426)		
S:D614G+N501Y+H69del/V70del++ (clade 20I; VOC-202012/01; 501Y.V1; linhagem B.1.1.7)	16.0%	58.2%	82.9%	91.2%	3126	- Esta variante, originalmente detetada no Reino Unido, está associada a uma maior capacidade de transmissão. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf
S:D614G+A222V (clade "20E / EU1"; linhagem e sub-linhagens B.1.177)	54.7%	23.5%	8.3%	0.9%	1387	- Este cluster (sub-clade 20A.EU1) terá tido origem em Espanha (em meados de Junho), tendo revelado uma elevada disseminação a nível global. Hodcroft et al, medRxiv. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.25.20219063v2
S:D614G+S477N (sub-clade "20A.EU2"; linhagem B.1.160)	13.2%	7.0%	2.5%	0.14%	320	- A mutação S477N na Spike altera o domínio de ligação ao receptor ("RBD") ACE2, podendo aumentar a afinidade da ligação da Spike às células do hospedeiro. Starr et al, 2020, Cell. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420310035
S:D614G+N501Y+E484K++ (clade 20J; 501Y.V3; linhagem P.1)	0%	0.4%	0.4%	4.3%	101	- Esta variante apresenta múltiplas mutações na proteína Spike, potencialmente mediadoras de uma maior capacidade de transmissão (ex. N501Y) e/ou evasão ao sistema imunitário (ex. E484K). Faria et al 2021 https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586
S:D614G+E154K+L452R+E484K++ (clade 20A; linhagem B.1.617.1)	0%	0%	0%	0.4%	7	- Esta variante, originalmente detetada na Índia, apresenta múltiplas mutações na proteína Spike potencialmente mediadoras de uma maior capacidade de transmissão e/ou evasão ao sistema imunitário. Chohan et al, 2021, bioRxiv https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.22.440932v2
S:D614G+L452R++ (sub-clade 20D; linhagem C.16)	6.8%	5.1%	0.8%	0%	116	- Esta variante apresenta a mutação L452R, a qual se prevê afectar o domínio de ligação da proteína Spike ao receptor ("RBD") ACE2, podendo mediar resistência a anticorpos neutralizantes. Li et al, 2020, Cell. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0092867420308771
S:D614G+N439Y+H69del/V70del (sub-clade 20A; sub-linhagens B.1.258)	1.7%	0.1%	0.1%	0.1%	24	- A mutação N439Y na Spike altera o domínio de ligação ao receptor ("RBD") ACE2, podendo aumentar a afinidade da ligação da Spike às células do hospedeiro e alterar a reconhecimento por anticorpos. Barnes et al, 2020, Nature https://www.nature.com/articles/s41586-020-2852-1
S:D614G+E484K++ (clade 20B; linhagem P.2)	0.6%	0.6%	0.1%	0%	20	- Esta variante apresenta uma mutação no domínio de ligação ao receptor ("RBD") ACE2 da proteína Spike, a qual é potencialmente mediadora de resistência a anticorpos neutralizantes (S: E484K). Foi recentemente associada a casos de re-infecção no Brasil. Resende et al, 2021, virological. https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584
S:D614G+N501Y+E484K++ (clade 20H; 501Y.V2; linhagem B.1.351)	0.0%	0.1%	2.5%	1.3%	77	- Esta variante apresenta mutações na proteína Spike, potencialmente mediadoras de uma maior capacidade de transmissão (ex. S: N501Y) e de resistência a anticorpos neutralizantes (ex. S: E484K). Foi detectada pela primeira vez na África do Sul. Tegally et al, 2020, medRxiv. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.21.20248640v1
OUTRAS	7.0%	5.0%	2.4%	1.7%	2146	----

* Devido à impossibilidade de alguns laboratórios cumprirem exatamente o período das semanas ISO estipuladas para a amostragem (Janeiro - semana ISO 2; Fevereiro - semana ISO 6; Março - semanas ISO 9 e 10; Abril - semanas ISO 14 e 15), foram incluídas algumas amostras com datas fora deste intervalo. Isto permitiu garantir uma maior cobertura geográfica, sem comprometer as conclusões

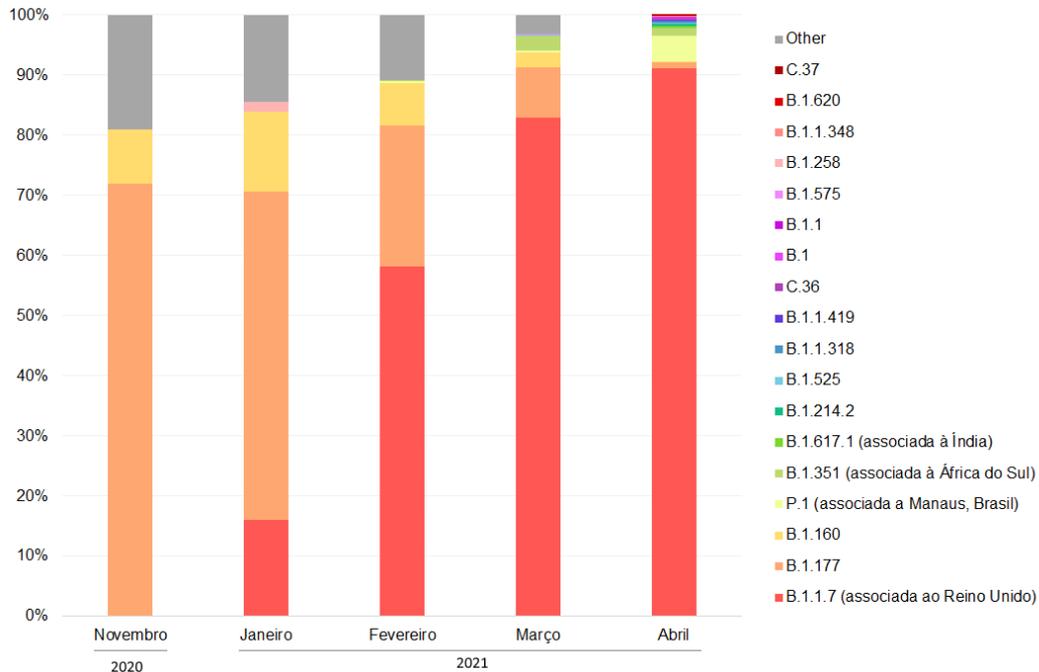


Figura 2. Frequência relativa das variantes de interesse a circular em Portugal, de acordo com as amostragens nacionais de Novembro (2020), Janeiro (2021), Fevereiro (2021), Março (2021) e Abril (2021). As barras refletem a frequência relativa de diferentes variantes de interesse de SARS-CoV-2 identificadas no âmbito da vigilância de periodicidade mensal com **amostragem nacional por sequenciação** nos meses de Novembro (n=402; *detalhes no relatório de dia 23.12.2020*), Janeiro (n=532*; *detalhes no relatório de dia 05.02.2021*), Fevereiro (n=861*; *detalhes no relatório de dia 03.03.2021*), Março (n=1094*; *detalhes no relatório de dia 02.04.2021*) e Abril (n=1426*).

* Devido à impossibilidade de alguns laboratórios cumprirem exatamente o período das semanas ISO estipuladas para a amostragem (Janeiro - semana ISO 2; Fevereiro - semana ISO 6; Março - semanas ISO 9 e 10; Abril - semanas ISO 14 e 15), foram incluídas algumas amostras com datas fora deste intervalo. Isto permitiu garantir uma maior cobertura geográfica, sem comprometer as conclusões.

Principais destaques:

- **A amostragem nacional de Abril de 2021 por sequenciação cobriu 18,8% das amostras positivas reportadas durante o período em análise em Portugal, pelo que os dados apresentados refletem de forma robusta o peso das variantes em circulação no actual curso da epidemia no país.**
- Nesta actualização do site foram introduzidas novas funcionalidades, incluindo duas **tabelas dinâmicas que resumizam a frequência e dispersão geotemporal das variantes/linhagens identificadas até à data e as mutações de interesse na proteína Spike** em cada uma delas. Estas tabelas serão actualizadas à medida que se obtenham novos dados de sequenciação.
- A variante **501Y.V1** (VOC-202012/01; linhagem **B.1.1.7**), associada ao **Reino Unido**, foi **detetada por sequenciação com uma frequência relativa de 91,2% na amostragem nacional** de Abril, 2021, continuando numa trajetória de frequência ascendente (**Figuras 1 e 2**).
- Embora a **variante 501Y.V2** (linhagem **B.1.351**), associada à África do Sul tenha sido já detectada em 10 distritos e 34 concelhos, destaca-se a **diminuição da sua frequência relativa de 2,5% (Março) para 1,3% (Abril)**, o que sugere que a sua transmissão na comunidade tem sido limitada (**Tabela 1**).

- A frequência relativa da **variante P.1 (501Y.V3**, associada ao Brasil, Manaus) é de **4.3%**, o que evidencia um aumento considerável em relação à amostragem de Março (0.4%). A análise filogeográfica indica que esta variante foi introduzida várias vezes de forma independente em Portugal (**Figura 3**), tendo sido já detectada em 15 distritos e 40 concelhos.
- Identificaram-se também os primeiros **7 casos da variante B.1.617.1** (associada à Índia), sendo que **6 casos desta variante foram detetados** na amostragem nacional de Abril, 2021, abrangendo **5 concelhos**. Esta **variante é portadora de várias mutações na proteína Spike potencialmente mediadoras de maior capacidade de transmissão e/ou evasão ao sistema imunitário, nomeadamente L452R, E484Q e P681R**.
- Destaca-se ainda que, até à data, **têm vindo a ser detetados casos de outras linhagens/variantes portadoras das mutações de interesse L452R** (A.21, C.16, C.36 e A.2.5) e **E484K** (B.1.525, B.1.1.318, B.1.620, P.2 e R.1) na proteína Spike. Estas variantes têm sido continuamente monitorizadas e verificou-se que **permanecem com uma circulação limitada na comunidade**, uma vez que ou não foram identificadas, ou foram identificadas a uma baixa frequência relativa (<0.5%), na grande amostragem nacional de Abril.

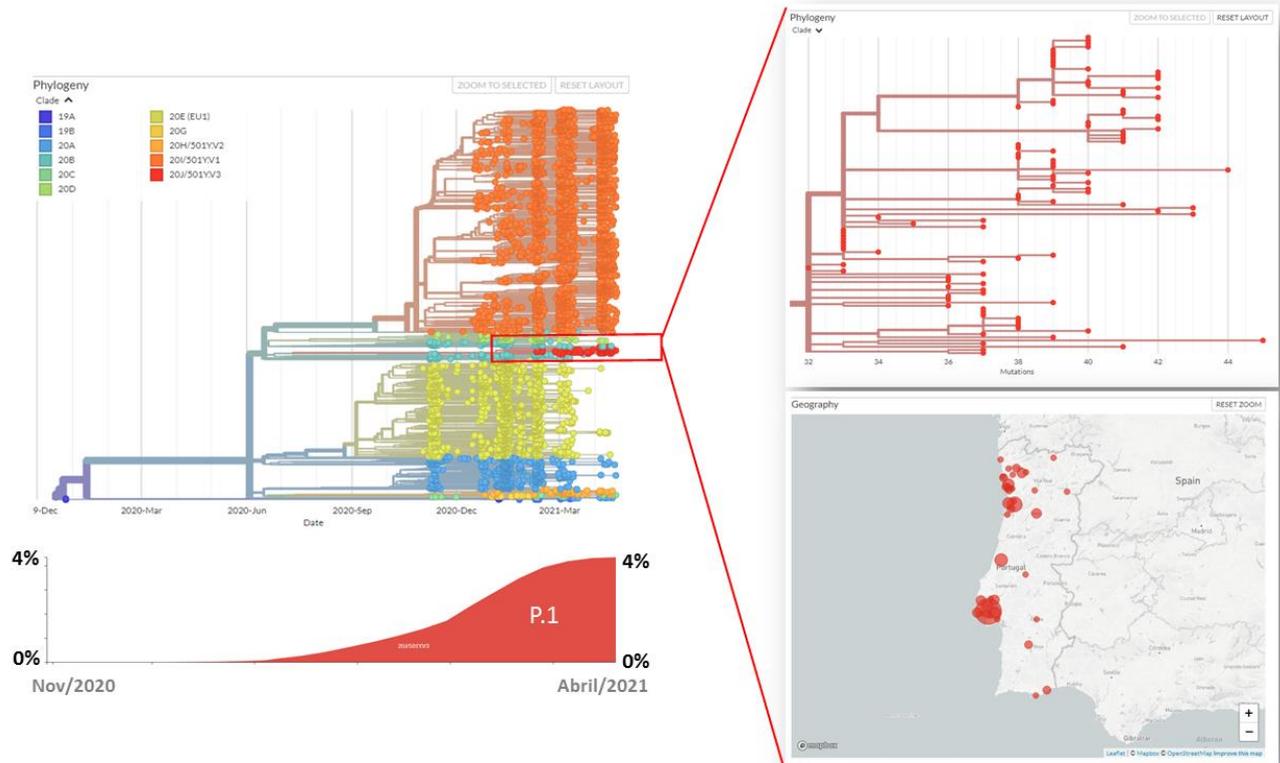


Figura 3. Detalhe da diversidade genética e progressivo aumento da frequência relativa da variante P.1 (501Y.V3, associada a Manaus, Brasil) em Portugal. Os diferentes genomas (representados por círculos) estão coloridos de acordo com o Clade. Até à data, foram analisadas 101 sequências desta variante (<https://insaflu.insa.pt/covid19/>).



- **As actividades de vigilância laboratorial do SARS-CoV-2 continuarão em articulação com as autoridades de Saúde, mantendo especial foco na detecção de novas introduções e monitorização de variantes a suscitar particular interesse pela comunidade científica e autoridades de Saúde.**
- **Neste âmbito, destaca-se a recente publicação do Diário da República (Despacho n.º 331/2021 - Diário da República n.º 6/2021, Série II de 2021-01-11), a qual determina o reforço da vigilância laboratorial genética e antigénica do vírus SARS-CoV-2, sob coordenação do INSA.**

Mais detalhes do estudo da diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 em Portugal, incluindo objectivos, metodologias, colaborações, entre outros, podem ser consultados em <https://insaflu.insa.pt/covid19/>