



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

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

Relatório de situação

07 de Dezembro de 2021

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) analisou até à data **22533 sequências do genoma do vírus SARS-CoV-2**, obtidas de amostras colhidas em mais de 100 laboratórios/hospitais/instituições representando 303 concelhos.

No âmbito da monitorização contínua da diversidade genética do SARS-CoV-2, têm vindo a ser analisadas uma **média de 534 sequências por semana desde o início de Junho de 2021**. Estas sequências foram obtidas de amostras colhidas aleatoriamente em laboratórios distribuídos pelos **18 Distritos de Portugal continental e pelas Regiões Autónomas dos Açores e da Madeira**, abrangendo uma média de 129 concelhos por semana (**Figuras 1 e 2**).

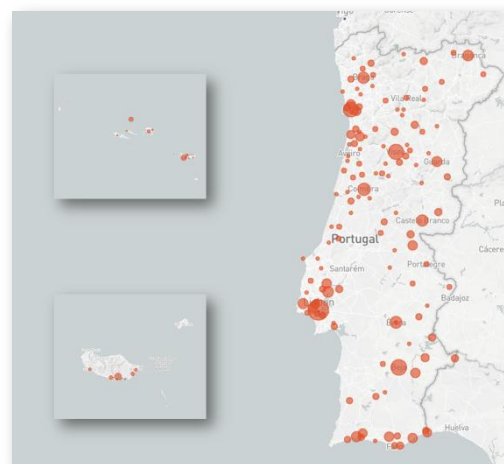


Figura 1. Cobertura geográfica (a nível do Concelho) da última amostragem semanal de âmbito nacional, a qual permitiu obter 556 novas sequências do genoma de SARS-CoV-2, representando 146 concelhos.

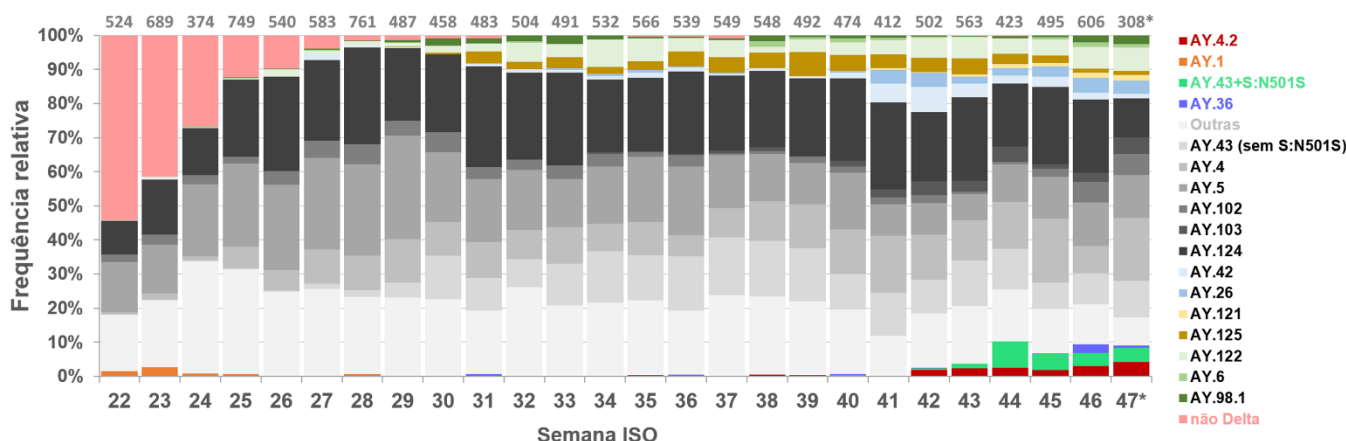


Figura 2. Evolução da frequência relativa semanal das (sub)-linhagens de SARS-CoV-2 em circulação em Portugal entre as semanas ISO 22 (31 de maio a 6 de junho) e 47 (22 a 28 de novembro) de 2021. Os valores acima de cada barra indicam o número de sequências avaliadas por semana no âmbito das amostragens aleatórias nacionais. *É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 47), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período.

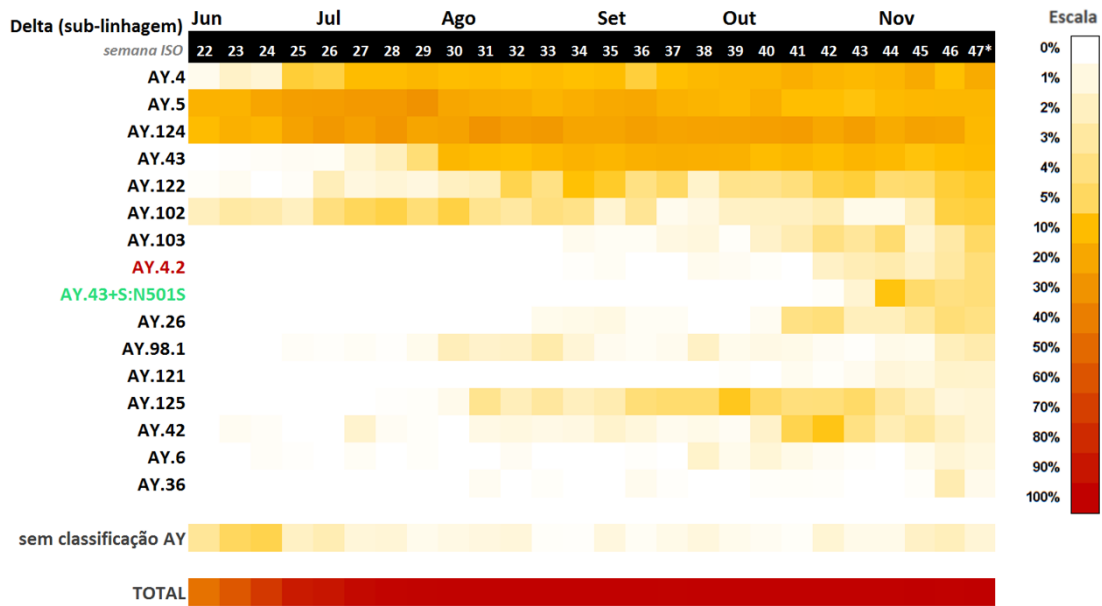


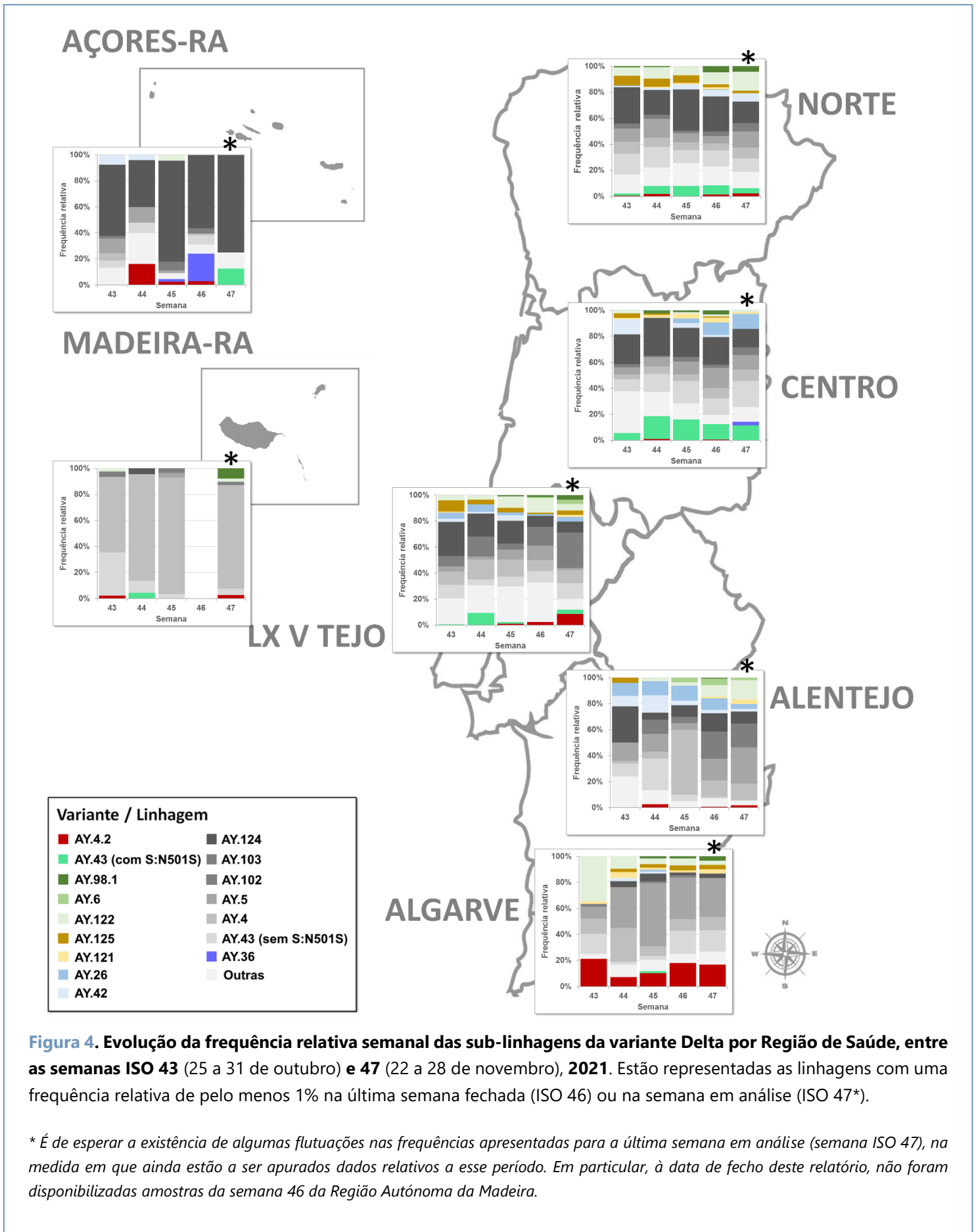
Figura 3. Detalhe da evolução da frequência relativa semanal das sub-linhagens da variante Delta em circulação em Portugal. As sub-linhagens estão ordenadas de cima para baixo de acordo com a sua frequência relativa na última semana em análise (ISO 47). Estão representadas as 16 linhagens com uma frequência relativa de pelo menos 1% na última semana fechada (ISO 46) ou na semana em análise (ISO 47). De entre as restantes 86 sublinhagens (AY) da variante Delta detectadas até à data, e não apresentadas neste *heatmap*, apenas 14 foram detectadas na última semana em análise (ISO 47), representando, no seu conjunto, apenas 6,8% das sequências analisadas no mesmo período.

*Nota: A classificação da variante Delta em sub-linhagens é baseada no sistema de nomenclatura Pango (<https://www.pango.network/>), a qual apoia a monitorização da diversidade genética, potenciando a deteção precoce de variantes de interesse. Esta classificação não tem como premissa a existência de diferenças funcionais no vírus, regendo-se unicamente por critérios genéticos e/ou epidemiológicos.

As sub-linhagens apresentadas foram obtidas após classificação de todas as sequências Delta com o software pangolin (<https://github.com/cov-lineages/pangolin>) com as seguintes versões: pangolin v3.1.16; pangolearn 2021-11-25; scorpio v0.3.14; pango-designation v1.2.101; constellations v.0.0.27.

Principais destaques:

- Nas **semanas ISO 45 e 46** (entre 8 e 21 de novembro), com amostragens fechadas e análises concluídas, registou-se uma **frequência relativa de 100%** para a **variante Delta (B.1.617.2)** (Figura 2, Figura 3). Na **semana ISO 47** (22 a 28 de novembro), apesar de a variante Delta apresentar uma **frequência relativa de 100%**, este valor é **provisório** pois os dados ainda estão a ser apurados (Figura 2, Figura 3).
- As Figuras 3 e 4 apresentam a **evolução da frequência relativa semanal das diversas sub-linhagens da variante Delta** (definidas com o prefixo "AY.") **a nível nacional e regional**, respetivamente. Esta sub-classificação, através do agrupamento de vírus com maior proximidade genética/epidemiológica entre si, facilita a monitorização contínua da evolução genética e dispersão geo-temporal de SARS-CoV-2, potenciando a deteção precoce de novas constelações de mutações (i.e., variantes). **A discriminação em sub-linhagens não indica que estas apresentem diferenças funcionais (i.e., maior transmissibilidade, associação a doença severa, maior capacidade de evasão ao sistema imunitário, etc.).** É de notar que esta nomenclatura se encontra em constante revisão e refinamento pela *network* responsável por este sistema (<https://www.pango.network/>) (isto é, espera-se a supressão e/ou adição de sub-linhagens nas próximas atualizações, com consequente re-classificação de algumas sequências).





- Em Portugal, as **13038 sequências Delta analisadas até à data** dividem-se actualmente em mais de 100 sub-linhagens (**Figuras 3 e 4**). Da monitorização contínua destas sub-linhagens destacam-se as seguintes observações:
 - **Circulam atualmente diversas sub-linhagens da variante Delta em Portugal**, sendo que 34 destas foram detetadas consecutivamente nas últimas 3 semanas com amostragens fechadas e análises concluídas (semanas ISO 44 a 46) ou na actual semana em análise (semana ISO 47).
 - **AY.43 com uma mutação adicional (N501S) na proteína Spike**: após uma subida abrupta na sua frequência relativa a nível nacional, potencialmente desencadeada por um evento de "*super-spreading*" (ver relatórios anteriores), esta sub-linhagem tem representado, nas últimas semanas, cerca de 4% de todas as sequências analisadas (**Figura 2**), ilustrando a continuidade da sua circulação, a qual é mais marcada nas **Regiões Norte e Centro** (**Figura 4**). Este perfil genético foi entretanto detetado em outros países (Suíça, Israel, Espanha, Itália, e Bélgica), pelo que, para facilitar a monitorização da sua disseminação geo-temporal, foi recentemente classificada como sub-linhagem AY.43.5.
 - **AY.4.2**: esta sub-linhagem tem revelando uma frequência relativa tendencialmente crescente de **1,8%** (semana 42) **para 4,2%** (semana 47, 22 a 28 de novembro; dados em apuramento) (**Figura 2**). Mantém uma **maior circulação na Região do Algarve** (~17% no período das semanas 46 e 47) (**Figura 4**), estando, no entanto, a aumentar a sua frequência em outras regiões, em particular na Região de Lisboa e Vale do Tejo (8,5% de todas as amostras da semana 47 analisadas até à data desta região). A investigação genética tem revelado várias introduções independentes desta sub-linhagem em Portugal, bem como a existência de cadeias de transmissão ativas.
 - **AY.26**: esta sub-linhagem, cuja disseminação poderá ter tido origem num evento de "*super-spreading*", **tem mantido uma frequência relativa de cerca de 4% a nível nacional**. Mantém uma **maior circulação no Alentejo**, e, nas últimas semanas analisadas, revelou um **aumento considerável de circulação na Região do Centro** (frequência relativa de 0% para 11,4%, entre as semanas 44 a 47) (**Figura 4**).
 - **Sub-linhagens com a mutação de interesse E484Q**: nas últimas amostragens registou-se a deteção de casos associados ao perfil Delta+S:E484Q (diversas sub-linhagens), apontando para a **ocorrência recente de, pelo menos, 3 surtos** (não relacionados entre si) nos distritos de Évora e Porto e na Região Autónoma dos Açores. Na mais recente amostragem confirma-se a continuidade destas 3 cadeias de transmissão, destacando-se aquela detetada na Região Autónoma dos Açores (sub-linhagem AY.36+S:E484Q) uma vez que este perfil representou 21% das sequências analisadas dessa região na semana 46 (em contraste com os 2% verificados na semana anterior) (**Figura 4**). A ocorrência de mutações na posição 484 da proteína Spike na variante Delta tem sido rara, contudo é alvo de monitorização apertada a nível internacional dado o seu papel potencialmente mediador de resistência a anticorpos neutralizantes e a sua associação a outras variantes de preocupação (Beta, Gamma e Omicron).
- **Variante Omicron (B.1.1.529)**
 - A [variante de preocupação](#) Omicron (linhagem B.1.1.529) foi recentemente identificada em países da África austral, tendo sido entretanto detetada em vários países à escala global. Caracteriza-se por um elevado número de mutações de interesse na proteína Spike, incluindo mutações reconhecidas pelo seu envolvimento na ligação ao receptores das células humanas e/ou a anticorpos neutralizantes.



- Para identificação molecular da variante Omicron estão em curso diferentes estratégias:
 - i) **Amostragens aleatórias semanais de âmbito nacional por sequenciação total do genoma;**
 - ii) **Investigação de amostras associadas a casos suspeitos** (definidos por critérios epidemiológicos ou laboratoriais) **através da pesquisa dirigida (por PCR) de mutações, ou combinações de mutações**, desta VOC, a qual constitui uma abordagem rápida e de elevado valor preditivo. A sequenciação total do genoma viral de amostras já confirmadas por pesquisa de mutações será aplicada sempre que seja necessária uma caracterização epidemiológica e/ou genética mais robusta (p.ex., investigação da origem da introdução ou caracterização de surtos).
- **Até à data, estão identificados um total de 37 casos da variante Omicron por pesquisa dirigida de mutações e/ou sequenciação do genoma viral.**
- Em Portugal, **não foi detetado qualquer caso desta variante nas amostragens aleatórias semanais de âmbito nacional sujeitas a sequenciação do genoma viral** (última amostragem relativa ao período de 22 a 28 de novembro, estando em a curso a análise relativa ao período de 29 de novembro a 5 de dezembro). Colocando como hipótese a existência de circulação comunitária da variante Omicron em Portugal nos períodos analisados (hipótese não confirmada até à data), estes dados sugerem que a circulação terá sido residual.
- No [site](#) podem ser consultadas **tabelas dinâmicas que sumarizam a frequência e dispersão geotemporal das variantes/linhagens identificadas até à data e as mutações de interesse na proteína Spike** em cada uma delas.

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 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/>