



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

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

Relatório de situação

21 de Dezembro de 2021

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) analisou até à data **23663 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 538 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 565 novas sequências do genoma de SARS-CoV-2, representando 147 concelhos.

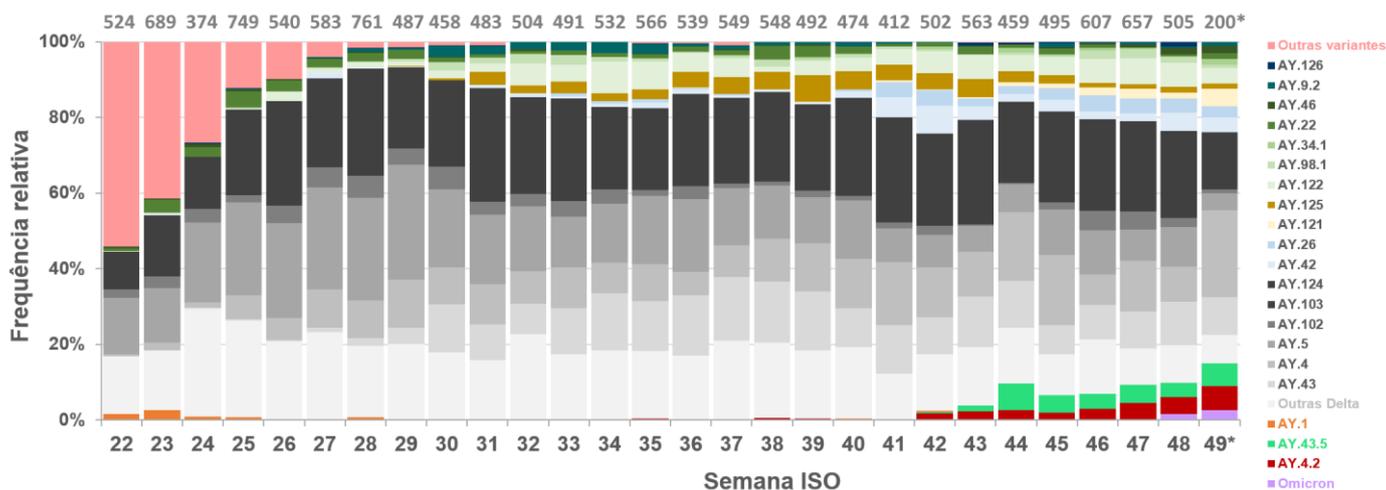


Figura 2. Evolução da frequência relativa semanal das (sub)-linhagens de SARS-CoV-2 em circulação em Portugal entre as semanas ISO 22 (31 de maio a 6 de junho) e 49 (6 a 12 de dezembro) de 2021. Os valores acima de cada barra indicam o número de sequências avaliadas por semana no âmbito das amostragens aleatórias nacionais. Estão destacadas as sub-linhagens da Delta ("AY") com uma frequência relativa de pelo menos 1% na última semana fechada (ISO 47) ou na semana em análise (ISO 48). *É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 49), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período.

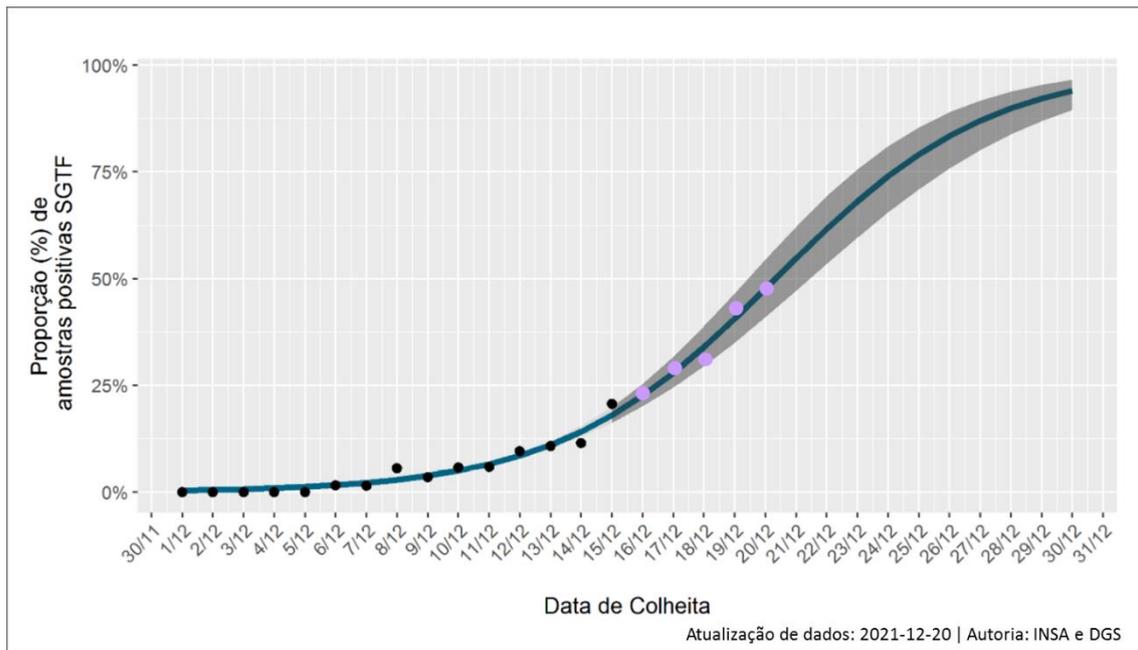


Figura 3. Evolução da proporção de amostras positivas com falha do gene S (SGTF – S gene target failure) durante o período de 1 a 20 de dezembro (data de colheita), com um acumulado de 11791 testes PCR positivos detetados com o kit TaqPath (ThermoFisher), acompanhada da projeção a 15 dias da tendência de crescimento usando dados obtidos até dia 15 de dezembro (pontos a preto) e um modelo logístico binomial, com intervalo de confiança a 95%. Dados colhidos após a projeção (16 a 20 de dezembro) estão indicados por pontos a roxo. Esta análise envolve apenas testes positivos com Cycle threshold (Ct) ≤ 30 para os genes N e ORF1ab. **Uma amostra positiva com “falha” na deteção do gene S (SGTF – S gene target failure) é indicadora de caso provável de Omicron.**

Fonte: laboratórios que utilizam o teste TaqPath – ThermoFisher (UNILABS, a Cruz Vermelha Portuguesa, o Algarve Biomedical Center, SYNLAB e Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira); Consulte [aqui](#) a tabela com os dados apresentados no gráfico.

Principais destaques:

• Variante Omicron (BA.1)

- A [variante de preocupação](#) Omicron (linhagem BA.1) 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;

Em Portugal, a variante Omicron foi detetada pela primeira vez nestas amostragens na semana 47 (22 a 28 de Novembro) (**Figura 2**), tendo registado uma frequência relativa de 0,2%. Na semana 48 (29 de novembro a 5 de dezembro; *análise concluída*), e na semana 49 (6 a 12 de dezembro; *dados em apuramento*) registou frequências relativas de 1,6% e 2,5%, respetivamente. Este resultado sugere uma **baixa circulação da variante Omicron no final de novembro/início de dezembro, em forte contraste com o aumento abrupto de circulação desta variante estimado para os dias seguintes**, com base na estratégia de *Monitorização em tempo-real da “falha” na deteção do gene S* (ver detalhes abaixo).

- 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), a qual constitui uma abordagem rápida e de elevado valor preditivo, ou por sequenciação total do genoma

Esta abordagem tem vindo a ser aplicada no âmbito de uma caracterização epidemiológica e genética mais robusta (p.ex., investigação da origem da introdução ou caracterização de surtos). **A diversidade genética das sequências obtidas até à semana 49 (dados em apuramento) indica que ocorreram várias introduções independentes desta variante em Portugal (Figura 4).**

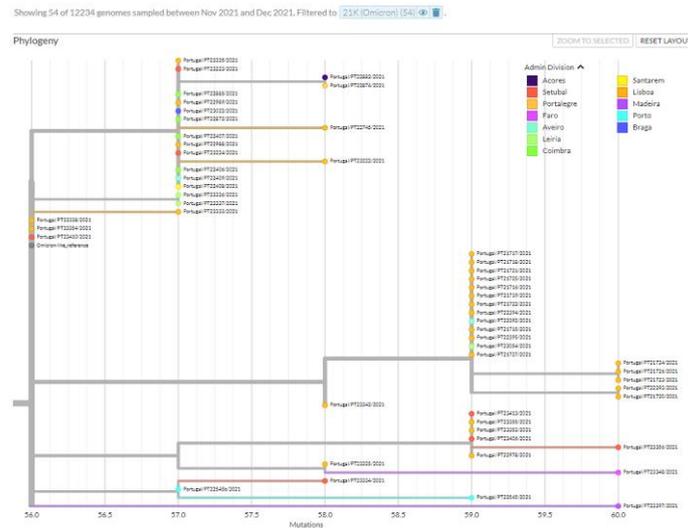


Figura 4. Detalhe da diversidade genética da variante Omicron (sequências obtidas de amostras colhidas entre 22 de novembro e 9 de dezembro, 2021)

- iii) **Monitorização em tempo-real da “falha” na deteção do gene S.** Um dos critérios laboratoriais utilizados para identificar casos suspeitos de variante Omicron é a **deteção de amostras positivas com “falha” na deteção do gene S (SGTF – S gene target failure)** observado em alguns kits de diagnóstico por PCR em tempo real (TaqPath - ThermoFisher). Este “artefacto”, o qual não afecta a performance do teste de diagnóstico, ocorre devido à existência de uma deleção (del69-70) em algumas variantes (nomeadamente Alpha e Omicron). Dada a raridade desta deleção na variante Delta (dominante nos últimos meses), a **falha do gene S está a ser utilizada para monitorizar/inferir a frequência e dispersão geotemporal da variante Omicron**, à semelhança do que foi efetuado no início da disseminação da variante Alpha ([link](#)).

Em colaboração com laboratórios que utilizam o teste *TaqPath – ThermoFisher* (Figura 3), tem sido possível avaliar em tempo-real a proporção de casos prováveis da variante Omicron através da falha na deteção do gene S (“perfil SGTF”). Desde o dia 6 de dezembro, **tem-se verificado um crescimento exponencial na proporção de casos prováveis da variante Omicron, tendo atingido uma proporção estimada de 46,9% no dia 20 de dezembro (Figura 3)**. Os dados obtidos desde o dia 15 de dezembro (Figura 3, pontos a roxo), altura em que foi projetada a tendência de crescimento até ao final do ano de 2021, têm uma grande sobreposição com a projeção, consolidando que **a variante Omicron será dominante (> 50%) em Portugal na presente semana (20 a 26 de dezembro)**. Este aumento abrupto de circulação comunitária tem paralelismo com o cenário observado em outros países (ex., [Dinamarca](#) e [Reino Unido](#)).



Variante Delta

- Nas **semanas ISO 47 e 48** (entre 22 de novembro a 5 de dezembro), com amostragens fechadas e análises concluídas, registou-se uma **frequência relativa de 99,8% e 98,4%** para a **variante Delta (B.1.617.2)**, respectivamente (**Figura 2**). Na **semana ISO 49** (6 a 12 de dezembro; dados em apuramento) apresenta uma **frequência relativa provisória de 97,5%** (**Figura 2**).
- As **Figuras 2 e 5** 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. As **sequências Delta analisadas até à data** dividem-se actualmente em mais de 100 sub-linhagens, das quais se destacam:
 - **AY.43.5 (AY.43 com 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, em média, desde a semana 44, cerca de 5% de todas as sequências analisadas (**Figura 2**), ilustrando a continuidade da sua circulação em múltiplas regiões (**Figura 5**).
 - **AY.4.2:** esta sub-linhagem tem revelando uma frequência relativa tendencialmente crescente de **1,8%** (semana 42) **para 6,5%** (semana 49, 6 a 12 de dezembro; dados em apuramento) (**Figura 2**), mantendo uma **maior circulação na Região do Algarve** (**Figura 5**). A investigação genética tem revelado várias introduções independentes desta sub-linhagem em Portugal, bem como a existência de cadeias de transmissão ativas.
 - **Sub-linhagens com a mutação de interesse E484Q:** nas últimas amostragens tem-se registado a deteção de casos associados ao perfil Delta+S:E484Q (diversas sub-linhagens), alguns dos quais no âmbito de surtos locais, nomeadamente nos distritos de Évora e Porto e na Região Autónoma dos Açores. Na mais recente amostragem confirma-se a continuidade da cadeia de transmissão detectada no Porto e a emergência independente de novos clusters com este perfil. 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).
- 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/>

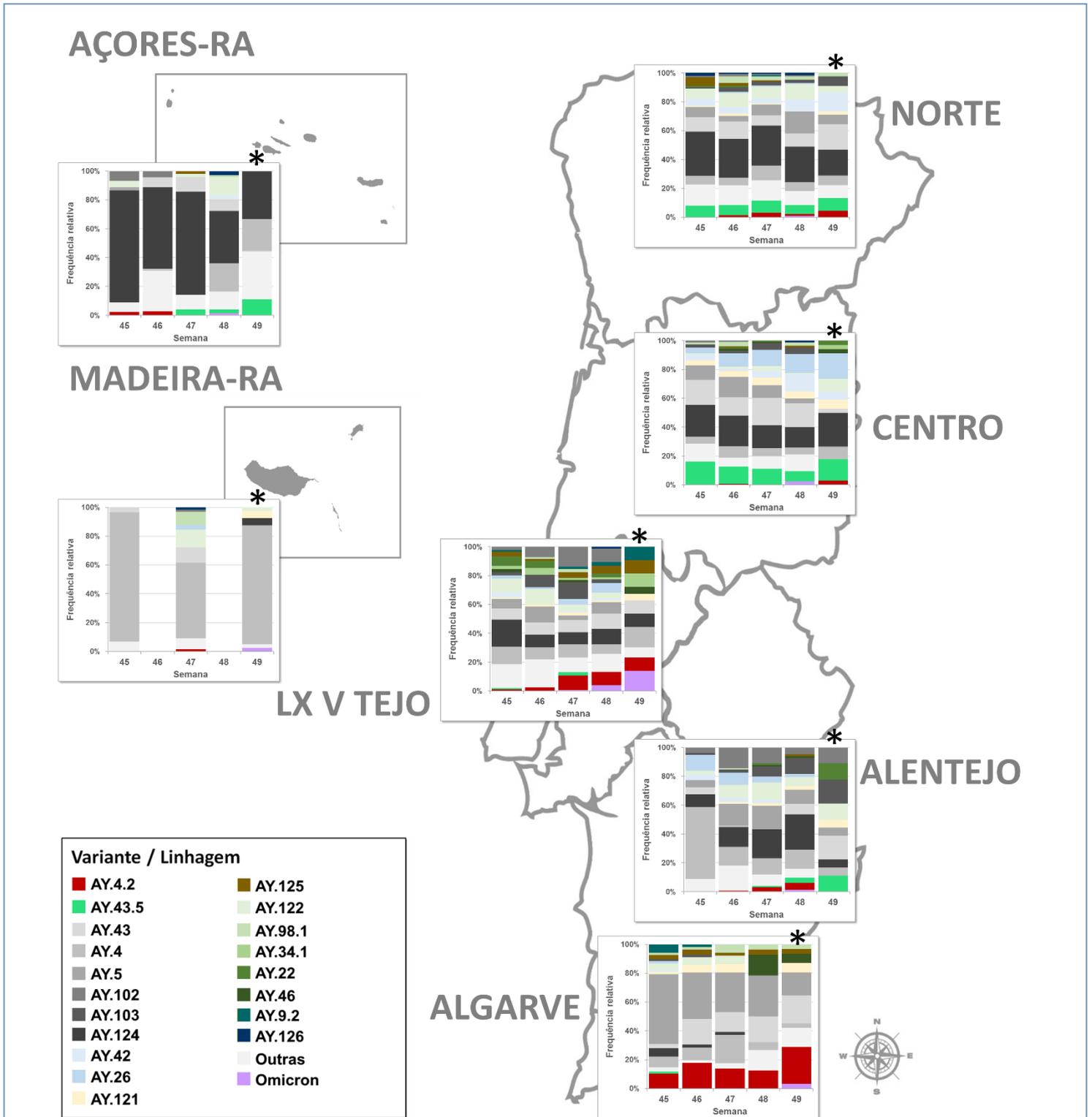


Figura 5. Evolução da frequência relativa semanal das linhagens por Região de Saúde, entre as semanas ISO 45 (8 a 14 de novembro) e 49 (6 a 12 de dezembro), 2021. Estão representadas as sub-linhagens da variante Delta com uma frequência relativa de pelo menos 1% na última semana fechada (ISO 48) ou na semana em análise (ISO 49*).

* É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 49), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período. Em particular, à data de fecho deste relatório, não foram disponibilizadas amostras da semana 46 da Região Autónoma da Madeira e a amostragem da semana 48 é insuficiente para avaliação da frequência.