



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

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

Relatório de situação

18 de Janeiro de 2022

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) analisou até à data **25576 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 519 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 132 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 505 novas sequências do genoma de SARS-CoV-2, representando 143 concelhos.

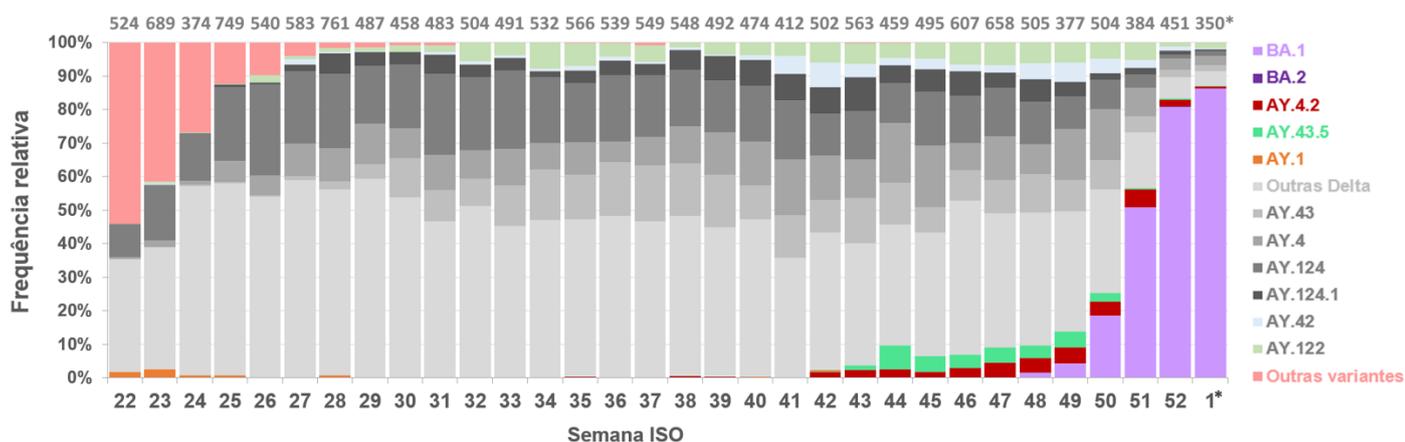


Figura 2. Evolução da frequência relativa semanal das (sub)-linhagens de SARS-CoV-2 em circulação em Portugal entre as semanas ISO 22 (31 de maio a 6 de junho, 2021) e 1 (03 a 09 de janeiro de 2022). Os valores acima de cada barra indicam o número de sequências avaliadas por semana no âmbito das amostragens aleatórias nacionais. O gráfico destaca: i) as linhagens BA.1 e BA.2 (classificadas como *Omicron* pela OMS); ii) as sub-linhagens da variante *Delta* ("AY") com uma frequência relativa de pelo menos 1% na última semana fechada (ISO 52) ou na semana em análise (ISO 1); e, iii) outras (sub)-linhagens de interesse (AY.1, AY.43.5). *É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 1), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período.

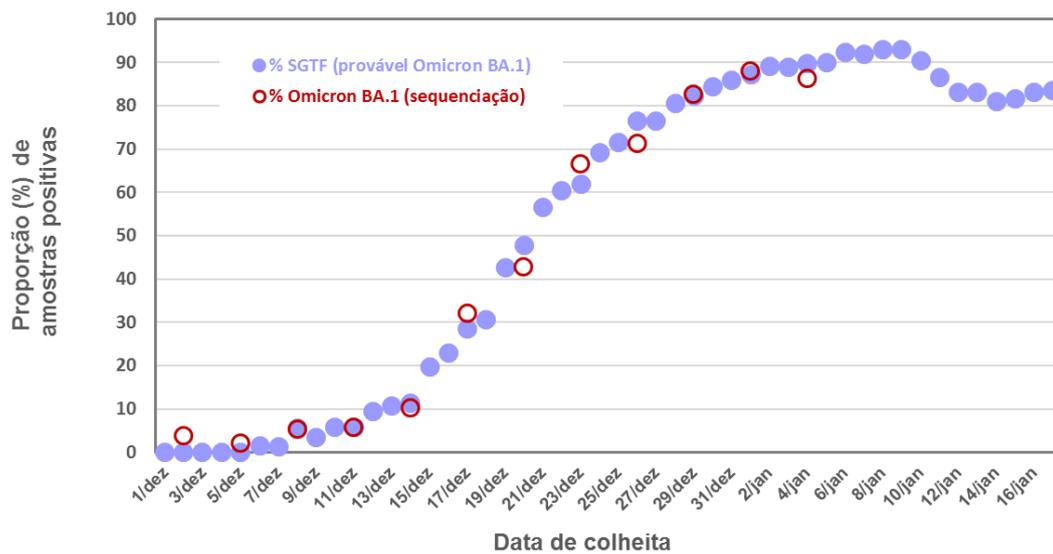


Figura 3. Evolução da proporção de amostras positivas com “falha” do gene S (SGTF – *S gene target failure*; pontos a roxo), acompanhada da frequência relativa da variante *Omicron* (BA.1) obtida no âmbito das amostragens nacionais aleatórias por sequenciação (pontos a vermelho), durante o período de 1 de dezembro de 2021 a 17 de janeiro 2022 (data de colheita). A análise SGTF envolve apenas testes positivos *TaqPath – ThermoFisher* com *Cycle threshold* (Ct) ≤ 30 para os genes N e ORF1ab, sendo que **uma amostra positiva SGTF é indicadora de caso provável de *Omicron* (BA.1)**. Os valores de frequência relativa da variante *Omicron* (BA.1) obtidos por sequenciação estão apresentados em intervalos de 3 em 3 dias (o ponto indicado na Figura refere-se à data intermédia desse intervalo), sendo que os dados relativos ao último intervalo são provisórios.

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

Principais destaques:

• Variante *Omicron* (BA.1)

- A [variante de preocupação](#) (VOC) *Omicron* (linhagem BA.1) foi identificada em países da África austral em novembro de 2021, tendo sido entretanto detetada em mais de 100 países. Caracteriza-se por um elevado número de mutações de interesse na proteína Spike, incluindo mutações reconhecidas pelo seu envolvimento na ligação aos 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* (BA.1) foi detetada pela primeira vez nestas amostragens na semana 47 (22 a 28 de novembro) (**Figura 2**). A sua frequência relativa por sequenciação é concordante com as estimativas obtidas com base na estratégia de *Monitorização em tempo-real da “falha” na deteção do gene S* (**Figura 3**; mais detalhes abaixo), consolidando que esta variante apresentou um crescimento galopante de circulação durante o mês de dezembro de 2021 (**Figuras 2 e 3**). Os dados de sequenciação mostram ainda uma considerável heterogeneidade em termos regionais (**Figura 4**), indicando que o número de introduções, o seu *timing*, bem como o início de uma circulação comunitária mais abrangente desta variante ocorreu de



forma distinta nas várias regiões. De facto, a circulação comunitária da variante *Omicron* (BA.1) ocorreu precocemente e de forma mais intensa na Região de Lisboa e Vale do Tejo (**Figura 4**), tendo-se tornado dominante cerca de 1-2 semanas mais cedo do que nas restantes regiões.

- ii) **Monitorização em tempo-real da “falha” na detecção do gene S.** Um dos critérios laboratoriais utilizados para identificar casos suspeitos de variante *Omicron* (BA.1) é a **deteção de amostras positivas com “falha” na detecção 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* (BA.1). 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* (BA.1)**, 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* (BA.1) através da falha na detecção do gene S (“perfil SGTF”). Desde o dia 6 de dezembro, **tem-se verificado um elevado crescimento na proporção de casos prováveis da variante *Omicron* (BA.1), tendo atingido uma proporção estimada máxima (~93%) entre os dias 7-9 de janeiro de 2022 (Figura 3)**. Desde essa data, **tem-se verificado um decréscimo da proporção de amostras positivas SGTF**, concordante com o aumento de circulação de linhagens de SARS-CoV-2 sem a deleção *del69-70* na proteína Spike (responsável pelo perfil SGTF) (*ver secção seguinte*).

- **Linhagem BA.2** (também classificada como ***Omicron*** pela [OMS](#))

Aquando da identificação da variante *Omicron* (BA.1) em meados de novembro de 2021, foi detetada uma outra **linhagem (BA.2) com várias características genéticas semelhantes à linhagem BA.1**. Em particular, ambas as linhagens descendem da linhagem ancestral B.1.1.529 e apresentam um “excesso” de mutações na proteína Spike, sendo que muitas delas são partilhadas. A linhagem BA.2 já foi detetada em múltiplos países, destacando-se a sua crescente proporção entre as sequências genómicas reportadas recentemente, por exemplo, pelo Reino Unido e Dinamarca. Em contraste com a linhagem BA.1, **a BA.2 não tem a deleção *del69-70* na proteína Spike, pelo que não apresenta “falha” na detecção do gene S (SGTF)** com o kit *TaqPath – ThermoFisher*.

Tendo em conta o decréscimo de ~10% na proporção de amostras positivas SGTF observado na última semana em Portugal (**Figura 3**) e a recente emergência da linhagem BA.2 em vários países, solicitou-se ao laboratório UNILABS a pesquisa dirigida de mutações num conjunto de amostras positivas sem perfil SGTF que tinham sido identificadas naquele laboratório. Estes ensaios preliminares revelaram perfis mutacionais compatíveis com a linhagem BA.2, sugerido que **o decréscimo na proporção de amostras positivas SGTF poderá dever-se, pelo menos parcialmente, a um aumento de circulação desta linhagem em Portugal**. Concordante com esta hipótese, **a linhagem BA.2 foi já detetada em amostragens aleatórias por sequenciação na semana 52** (27 de dezembro de 2021 a 2 de janeiro de 2022), representando pelo menos uma introdução na Região do Algarve (**Figura 2 e 4**). Os próximos dias permitirão aferir a evolução da frequência relativa da linhagem BA.2 em Portugal, bem como a sua dispersão por Região.



- **Variante *Delta***

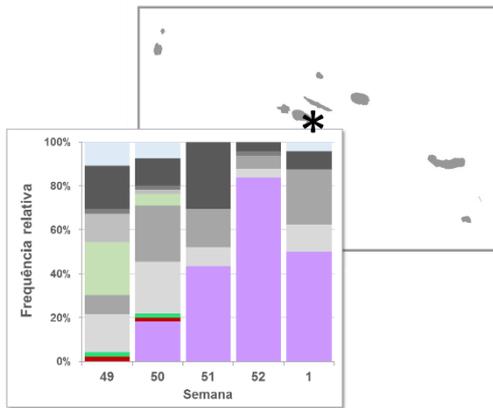
A variante *Delta* tem vindo a diminuir a sua frequência relativa desde a semana ISO 47 (22 a 28 de novembro) em resultado do aumento abrupto de circulação da variante *Omicron* (BA.1). As **Figuras 2 e 4** apresentam a evolução da frequência relativa semanal das diversas sub-linhagens da variante *Delta* (definidas com o prefixo "AY.") a nível nacional e regional, respetivamente.

- 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.

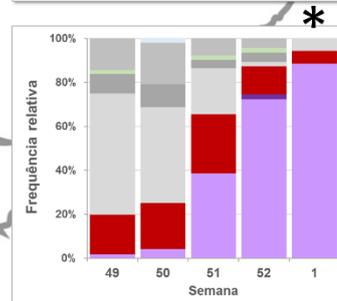
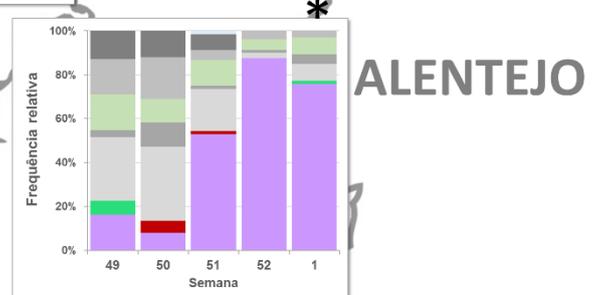
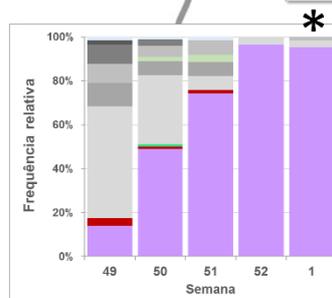
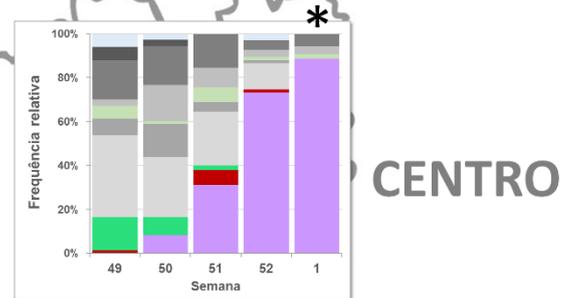
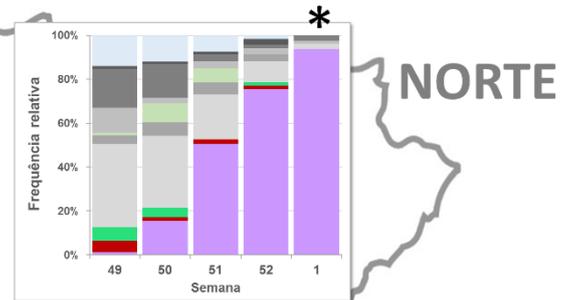
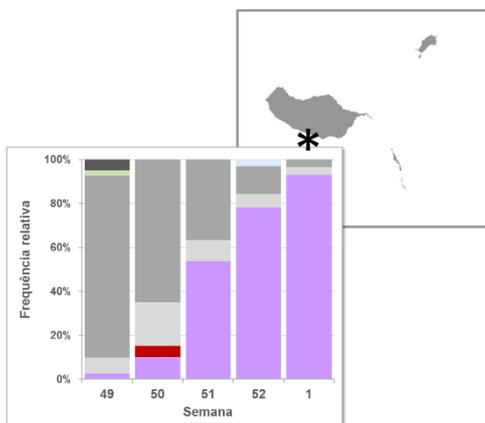
As actividades de vigilância laboratorial do SARS-CoV-2 continuarão em articulação com as autoridades de Saúde, mantendo especial foco na detecção de novas introduções e monitorização de variantes a suscitar particular interesse pela comunidade científica e autoridades de Saúde. Neste âmbito, destaca-se 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/>



AÇORES-RA



MADEIRA-RA



Variante / Linhagem

BA.1	AY.122
BA.2	AY.4
AY.42	AY.43.5
AY.124.1	AY.4.2
AY.124	Outras
AY.43	

Figura 4. Evolução da frequência relativa semanal das linhagens por Região de Saúde, entre as semanas ISO 49 (6 a 12 de dezembro, 2021) e 1 (3 a 9 de janeiro, 2022). O gráfico destaca: i) as linhagens BA.1 e BA.2 (classificadas como Omicron pela [OMS](#)); ii) as sub-linhagens da variante Delta ("AY") com uma frequência relativa de pelo menos 1% na última semana fechada (ISO 52) ou na semana em análise (ISO 1*); e, iii) outras (sub-)linhagens de interesse (AY.43.5).

* É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 1), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período.