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

Mais informações em **https://insaflu.insa.pt/covid19/**

Relatório de situação

25 de Janeiro de 2022

O **Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA)** analisou até à data **26120 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 ínicio 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 133 concelhos por semana (**Figuras 1 e 2**).

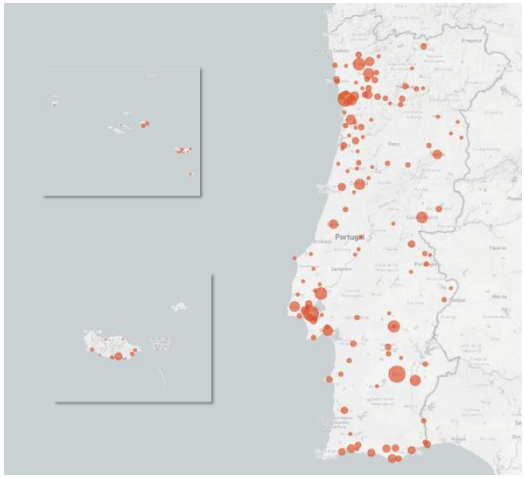

Figura 1. Cobertura geográfica (a nível do Concelho) da última amostragem semanal de âmbito nacional, a qual permitiu obter 532 novas sequências do genoma de SARS-CoV-2, representando 148 concelhos.

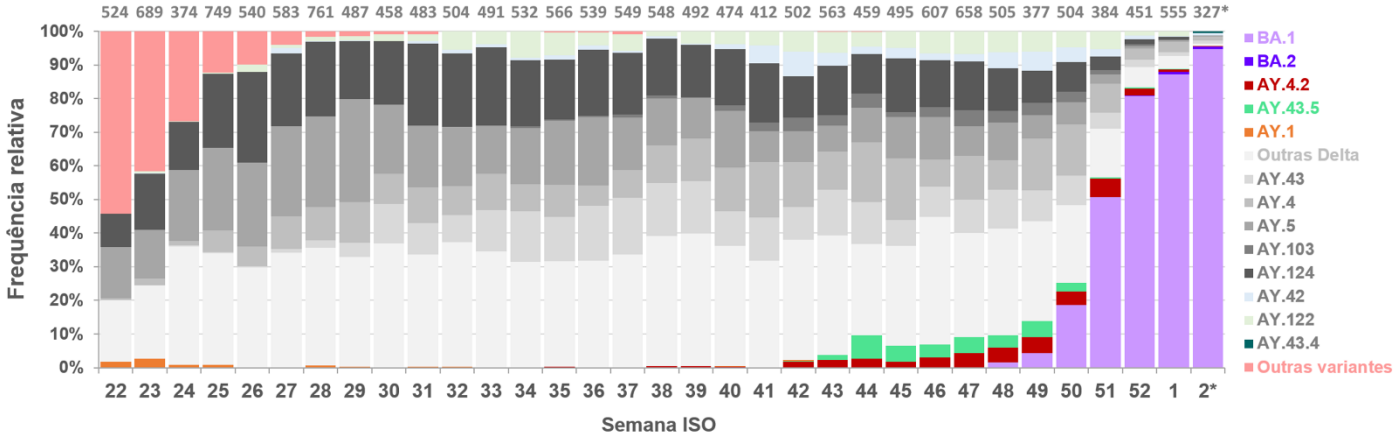

Figura 2. Evolução da frequência relativa semanal das (sub)-linhagens de SARS-CoV-2 em circulação em Portugal entre as semanas ISO 22 (31 de maio a 6 de junho, 2021) e 2 (10 a 16 de janeiro de 2022). Os valores acima de cada barra indicam o número de sequências avaliadas por semana no âmbito das amostragens 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") detetadas na última semana fechada (ISO 1) ou na semana em análise (ISO 2); e, iii) outras (sub-)linhagens de interesse (AY.1). *É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 2), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período.

Núcleo de Bioinformática | Departamento de Doenças Infecciosas
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE
Avenida Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, PORTUGAL

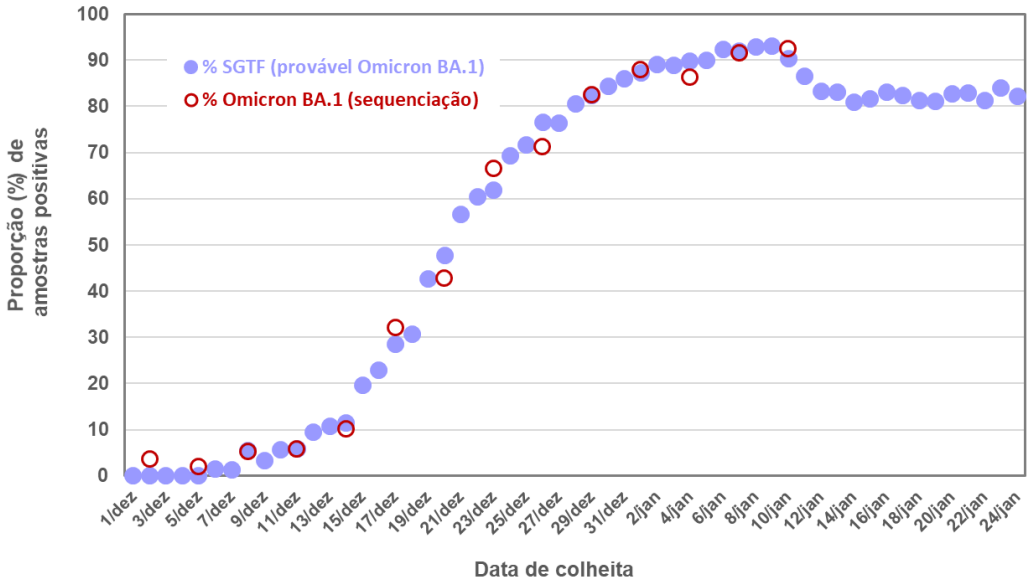

Figura 3. Evolução da proporção de amostras positivas com "falha" do gene S (SGTF – *S gene target failure;* pontos a roxo), acompanhada da frequência relativa da variante *Omicron* (BA.1) obtida no âmbito das amostragens nacionais aleatórias por sequenciação (pontos a vermelho), durante o período de 1 de dezembro de 2021 a 24 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, 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 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* (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 ínicio de uma circulação comunitária mais abrangente desta variante ocorreu de forma distinta nas várias 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 deteção 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. 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*.

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 Portugal, a linhagem BA.2 foi detetada pela primeira vez em amostragens aleatórias por sequenciação na semana 52** (27 de dezembro de 2021 a 2 de janeiro de 2022). Embora a sua frequência relativa tenha aumentado (de 0.2% para 0.7%) na semana seguinte (semana 1: 3 a 9 de janeiro de 2022), a sua circulação comunitária terá sido reduzida nestas duas primeiras semanas de janeiro.

A observação de um **decréscimo de ~12% na proporção de amostras positivas SGTF durante a semana 2 (10 a 16 de janeiro de 2022) em Portugal** (**Figura 3**) apontou para um **aumento da circulação da linhagem BA.2** nessa semana, o qual é corroborado pela identificação desta linhagem por sequenciação em amostras suspeitas sem perfil SGTF identificadas pelo laboratório colaborador UNILABS. **Na semana 3 (17 a 24 de janeiro 2022) não se observou um decréscimo adicional na proporção de amostras com perfil SGTF** (**Figura 3**). Apesar dos dados de sequenciação relativos à semana 3 ainda não terem sido apurados, não permitindo, assim, averiguar o peso relativo da linhagem BA.2 no conjunto de amostras positivas sem perfil SGTF dessa semana, os dados atuais não ilustram um aumento acentuado e consistente de frequência relativa da linhagem BA.2 em Portugal, ao contrário do que se tem observado em outros países (ex., Dinamarca, Índia, Filipinas, etc).

- **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.

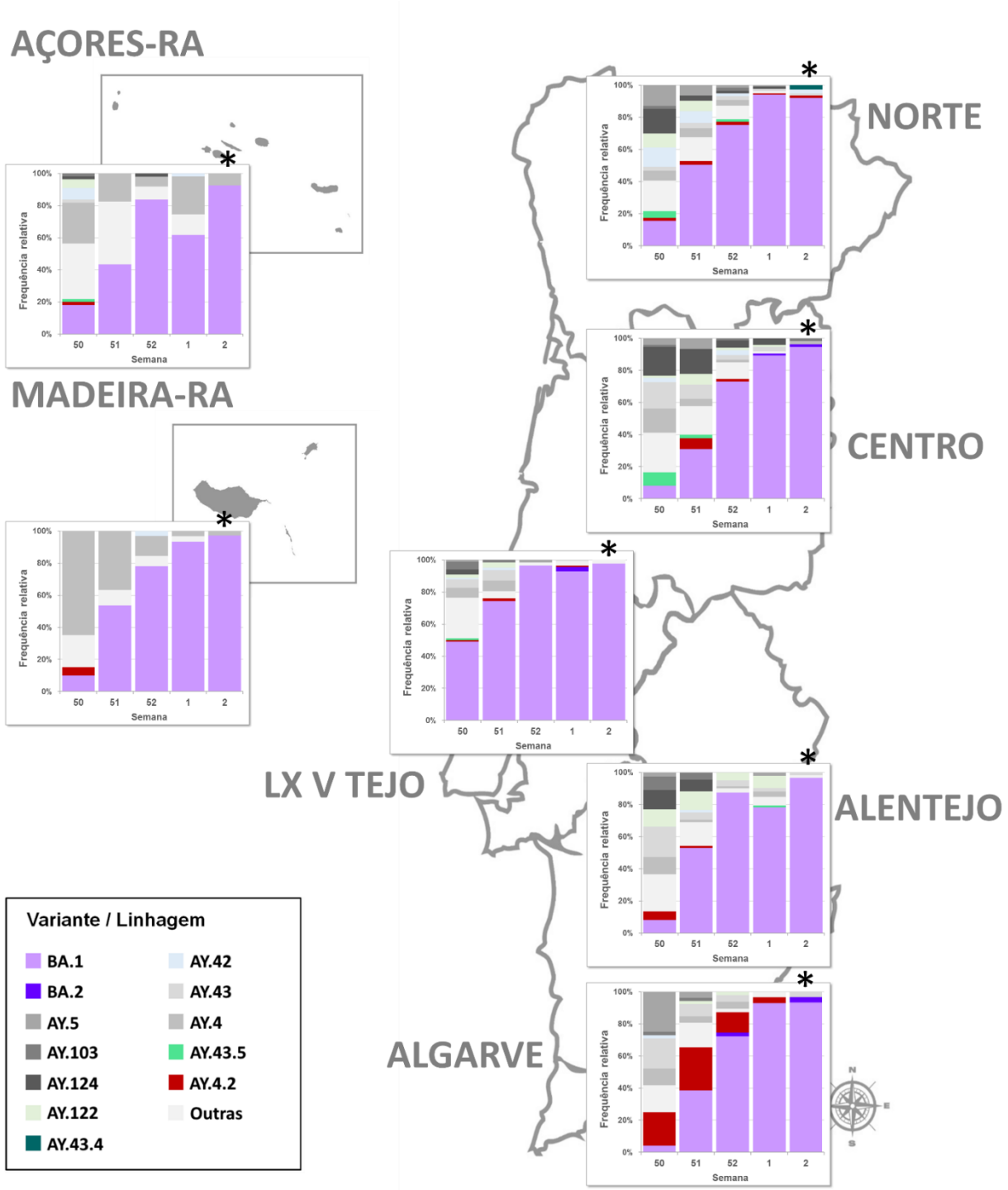

Figura 4. Evolução da frequência relativa semanal das linhagens por Região de Saúde, entre as semanas ISO 50 (13 a 19 de dezembro, 2021) **e 2** (10 a 16 de janeiro, 2022). O gráfico destaca as linhagens BA.1 e BA.2 (classificadas como *Omicron* pela OMS) e as sub-linhagens da variante Delta ("AY") detetadas na última semana fechada (ISO 1) ou na semana em análise (ISO 2*).

** É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 2), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período.*

- 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/

Núcleo de Bioinformática | Departamento de Doenças Infecciosas
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE
Avenida Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, PORTUGAL