



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

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

Relatório de situação

12 de Abril de 2022

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) analisou até à data **31984 sequências do genoma do vírus SARS-CoV-2**, obtidas de amostras colhidas em mais de 100 laboratórios/hospitais/instituições representando 304 concelhos.

No âmbito da monitorização contínua da diversidade genética do SARS-CoV-2, têm vindo a ser analisadas uma **média de 520 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 137 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 548 novas sequências do genoma de SARS-CoV-2, representando 144 concelhos.

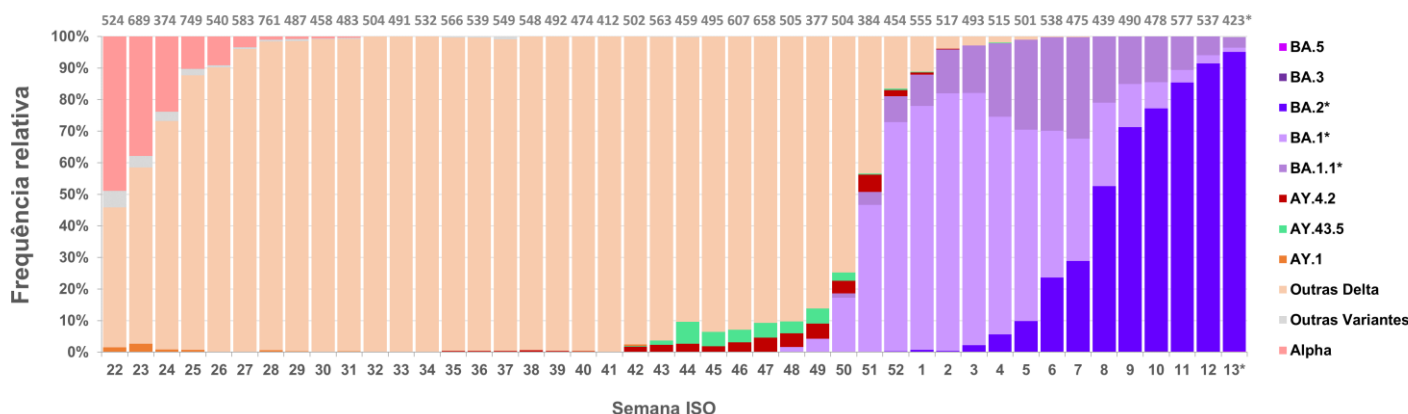


Figura 2. Evolução da frequência relativa semanal das (sub)-linhagens de SARS-CoV-2 em circulação em Portugal entre as semanas ISO 22 (31 de maio a 6 de junho, 2021) e 13 (28 de março a 3 de abril de 2022). Os valores acima de cada barra indicam o número de sequências avaliadas por semana no âmbito das amostragens aleatórias nacionais. O gráfico destaca: i) as (sub)linhagens BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3 e BA.5 (classificadas como *Omicron* pela OMS) e ii) sub-linhagens *Delta* de interesse (AY.1, AY.4.2 e AY.43.5). *É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 13), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período. BA.1.1 = BA.1.1 e sub-linhagens; BA.2 = BA.2 e sub-linhagens; BA.1 = BA.1 e sub-linhagens (excepto BA.1.1 e descendentes).



Principais destaques:

A variante de preocupação (VOC) **Omicron**, segundo a classificação da **OMS**, engloba atualmente várias (sub)linhagens identificadas com o prefixo “BA”. A nomenclatura das diversas sub-linhagens encontra-se em constante revisão e refinamento (<https://www.pango.network/>), sendo que as sequências identificadas em Portugal são re-classificadas semanalmente e o resultado disponibilizado no nosso site <https://insaflu.insa.pt/covid19/>. Sempre que relevante, algumas destas sub-linhagens terão destaque no presente relatório.

• Linhagem BA.1

- A linhagem BA.1 foi identificada pela primeira vez em Portugal em meados de novembro de 2021, tendo sido dominante entre as semanas 51 de 2021 (20 a 26 de dezembro) e 7 de 2022 (14 a 20 de fevereiro) e atingido o pico de circulação na semana 2 (95,6%, 10 a 16 de janeiro, 2022) (Figuras 2 e 3). Esta linhagem regista uma frequência estimada de 5,8% ao dia 11 de abril de 2022, de acordo com a proporção de amostras positivas com “falha” na deteção do gene S (SGTF – *S gene target failure*) com o kit *TaqPath – ThermoFisher*. (Figura 3).

• Linhagem BA.2

- Aquando da identificação da linhagem BA.1 em meados de novembro de 2021, foi detetada uma outra linhagem (BA.2) com várias características genéticas semelhantes, incluindo 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 deteção do gene S (SGTF). 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) (Figura 2), altura em que iniciou uma trajetória ascendente, tornando-se dominante em Portugal na semana 8 (21 a 27 de fevereiro de 2022). De acordo com a proporção de amostras positivas não-SGTF (perfil indicador de caso provável de *Omicron* BA.2), estima-se que a linhagem BA.2 representou 94,2% das amostras positivas ao dia 11 de abril de 2022 (Figuras 2, 3 e 4).

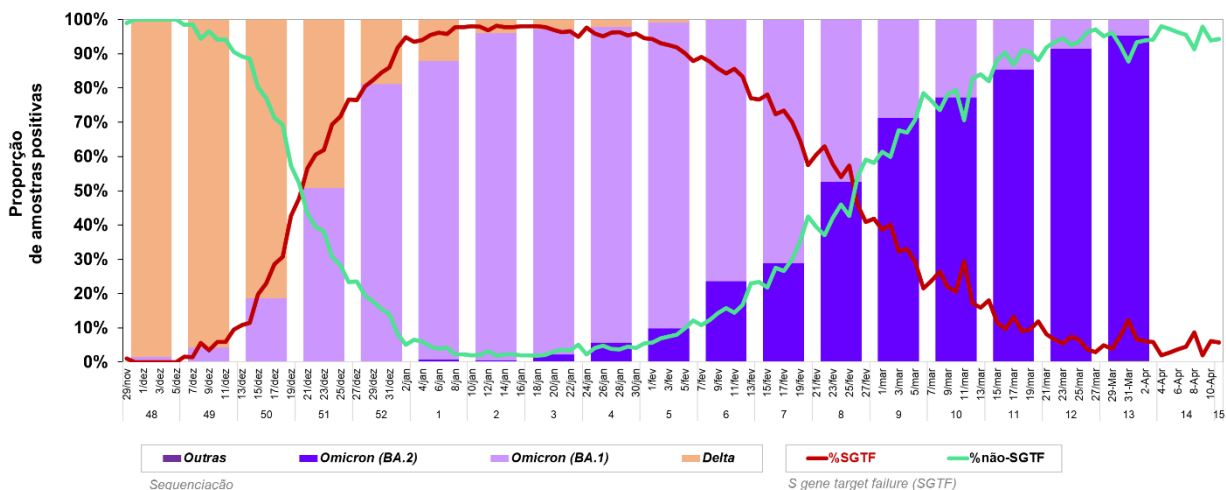


Figura 3. Evolução da proporção diária de amostras positivas com e sem “falha” do gene S (SGTF – *S gene target failure*) acompanhada da frequência relativa semanal das variantes/linhagens em circulação obtida através de amostragens nacionais aleatórias por sequenciação, desde a semana 48 de 2021 (data de colheita). Atualmente, uma amostra positiva SGTF é indicadora de caso provável de **Omicron BA.1** (incluindo a sub-linhagem BA.1.1), uma vez que as linhagens BA.3 e BA.5 (também com perfil SGTF) apenas foram detetadas a uma frequência inferior a 0,5%. Uma amostra positiva não-SGTF é indicadora de caso provável de **Omicron BA.2**, uma vez que a variante Delta (também com perfil não-SGTF) não é detetada em Portugal há várias semanas. A análise SGTF envolve apenas testes positivos *TaqPath – ThermoFisher* com *Cycle threshold* (Ct) ≤30 para os genes N e ORF1ab. Os dados relativos aos últimos dias (SGTF) ou semana (Sequenciação) 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.



- Entre a elevada diversidade genética atualmente existente entre as sequências BA.2 destaca-se a **recente deteção de um cluster caracterizado pela mutação adicional L452R na proteína Spike**. Esta mutação está associada à resistência a anticorpos neutralizantes, tendo sido marcadora de outras variantes de interesse/preocupação, tais como as variantes *Delta* e *Kappa*. A primeira sequência com este perfil genético data de 1 de março de 2022 (semana 9). Desde então, foi já detetado em **4 Regiões (Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Alentejo)**, num total de 11 concelhos.

- **Linhagens BA.4 e BA.5**
 - Recentemente, foram classificadas duas novas linhagens da variante *Omicron*, **BA.4** e **BA.5**. Estas linhagens descendem da BA.2, apresentando várias características genéticas distintivas, tais como a presença das mutações **L452R** e **F486V na proteína Spike** (ambas afetam locais da proteína Spike que interagem com as células humanas, medeando a ligação do vírus e/ou o seu escape ao sistema imunitário). Embora haja ainda poucas sequências destas novas linhagens disponíveis a nível global, a maioria apresenta ainda a deleção **del69-70 na proteína Spike** responsável pelo perfil “**SGTF**”, ao contrário da linhagem actualmente dominante (BA.2, com perfil “não-SGTF”) (**Figura 3**). Em Portugal, a **linhagem BA.5** foi detetada em apenas um caso no âmbito da amostragem aleatória da semana 13 (28 de março a 3 de abril de 2022; *dados em apuramento*) na **Região de Lisboa e Vale do Tejo (Figura 4)**. Até à data, não foi detetado qualquer caso BA.4 em Portugal.

- **Linhagem BA.3**

Esta linhagem da variante *Omicron* tem sido detetada esporadicamente a nível global. Em Portugal, a **linhagem BA.3** foi detetada em dois casos no âmbito das amostragens aleatórias das semanas 10 e 11 (7 a 20 de março de 2022) na **Região Autónoma dos Açores (Figura 4)**, sendo que a análise filogenética sugere que poderão estar relacionados. Não foi detetado qualquer caso BA.3 nas semanas 12 e 13 (*dados em apuramento*).

- **Recombinantes**
 - A co-circulação de várias linhagens/variantes na comunidade aumenta a possibilidade da ocorrência de infeções mistas, isto é, a mesma pessoa ser infectada simultaneamente por mais do que uma delas. Neste contexto, poderá haver mistura de material genético entre essas linhagens, resultando um perfil genético misto, comumente designado de “recombinante”.
 - Estão descritos atualmente vários SARS-CoV-2 recombinantes à escala global (ex., *Delta+Omicron* BA.1 ou BA.1+BA.2), estando a ser atribuídas designações aos recombinantes com maior relevância epidemiológica / funcional. **Em Portugal, os poucos vírus recombinantes identificados até à data foram detetados em casos esporádicos** nas amostragens aleatórias semanais. Entre estes, destaca-se **um caso associado ao recombinante com designação internacional “XM”** detetado na semana 13 (28 de março a 3 de abril de 2022; *dados em apuramento*) na região Centro, o qual se caracteriza por um perfil genético híbrido em que a primeira metade do genoma é BA.1 e a segunda é BA.2. O recombinante “XM” tem sido sobretudo detetado na Alemanha e Países Baixos, não havendo evidência de que apresente diferenças funcionais (ex., diferenças de transmissibilidade ou de evasão do sistema imunitária) em relação às linhagens parentais BA.1 e BA.2.

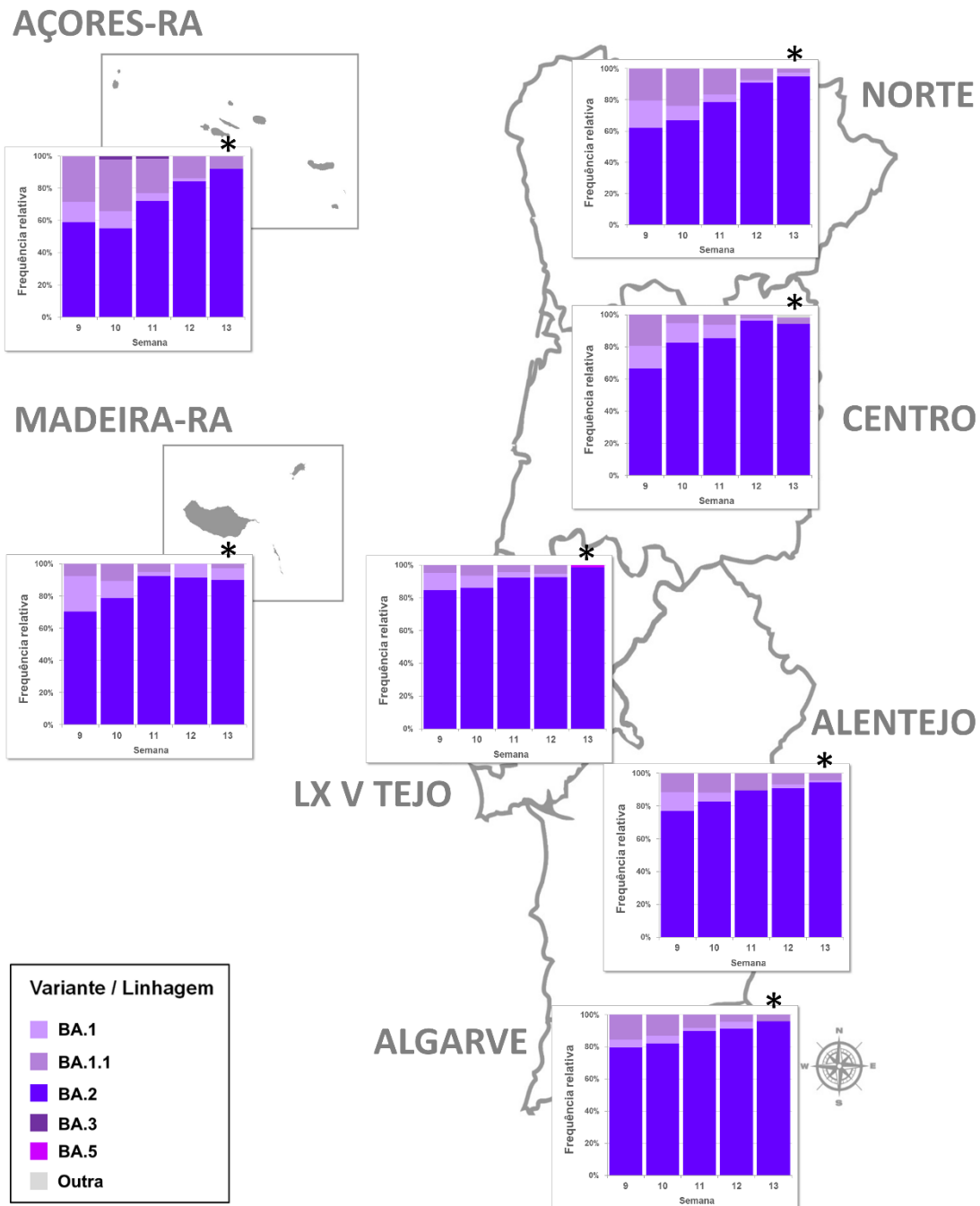


Figura 4. Evolução da frequência relativa semanal das linhagens por Região de Saúde, entre as semanas ISO 9 (28 de fevereiro a 6 de março de 2022) e 13 (28 de março a 3 de abril, 2022). O gráfico destaca as linhagens BA.1 (incluindo sub-linhagem BA.1.1), BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5 (classificadas como *Omicron* pela OMS). BA.1.1 = BA.1.1 e sub-linhagens; BA.2 = BA.2 e sub-linhagens; BA.1 = BA.1 e sub-linhagens (excepto BA.1.1 e descendentes). * É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 13), 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/>.