



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

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

Relatório de situação

03 de Maio de 2022

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) analisou até à data **33644 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 523 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 138 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 539 novas sequências do genoma de SARS-CoV-2, representando 159 concelhos.

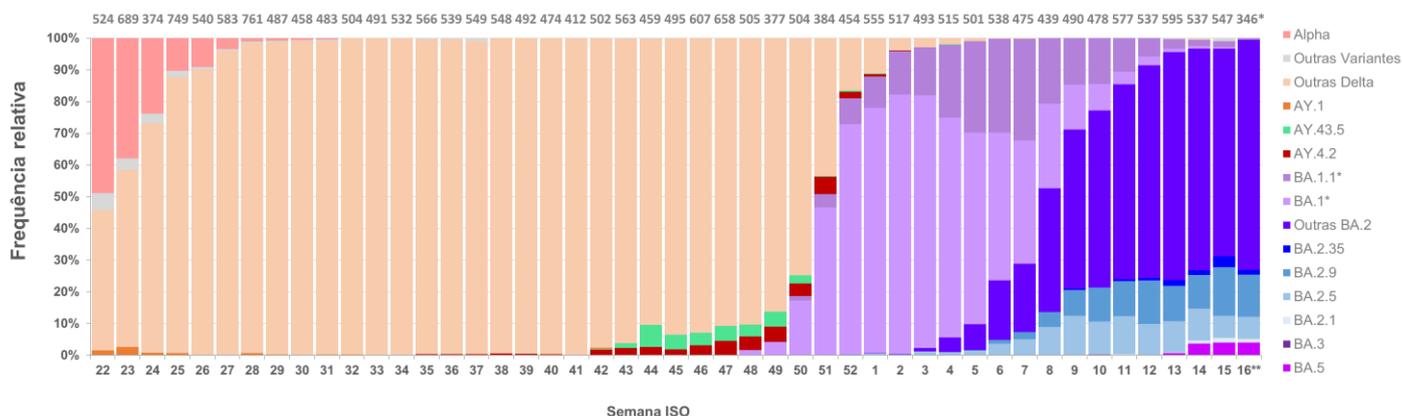


Figura 2. Evolução da frequência relativa semanal das (sub)-linhagens de SARS-CoV-2 em circulação em Portugal entre as semanas ISO 22 (31 de maio a 6 de junho, 2021) e 16 (18 a 24 de abril de 2022). Os valores acima de cada barra indicam o número de sequências avaliadas por semana no âmbito das amostragens aleatórias nacionais. O gráfico destaca: i) as linhagens BA.1 (e sub-linhagem BA.1.1), as sub-linhagens BA.2 com uma frequência relativa $\geq 1\%$ na semana ISO 15 (análise concluída), linhagens BA.3 e BA.5 (todas classificadas como *Omicron* pela OMS); ii) sub-linhagens *Delta* de interesse (AY.1, AY.4.2 e AY.43.5); e iii) variante Alpha. **É de esperar a existência de algumas flutuações nas frequências apresentadas para a última semana em análise (semana ISO 16), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período. *BA.1.1 = BA.1.1 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 registou uma frequência relativa por sequenciação de 0,6% na semana 16 (18-24 de abril; dados em apuramento) (Figuras 2 e 3). A avaliação da proporção de amostras positivas com “falha” na deteção do gene S (SGTF – *S gene target failure*) com o kit *TaqPath – ThermoFisher* não permite estimar a frequência atual da linhagem BA.1 uma vez que co-circula outra linhagem com este perfil (ver linhagem BA.5 abaixo) (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), 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), a linhagem BA.2 apresenta uma tendência decrescente na sua frequência relativa e estima-se que represente 73,8% das amostras positivas ao dia 2 de maio de 2022 (Figuras 2, 3 e 4).

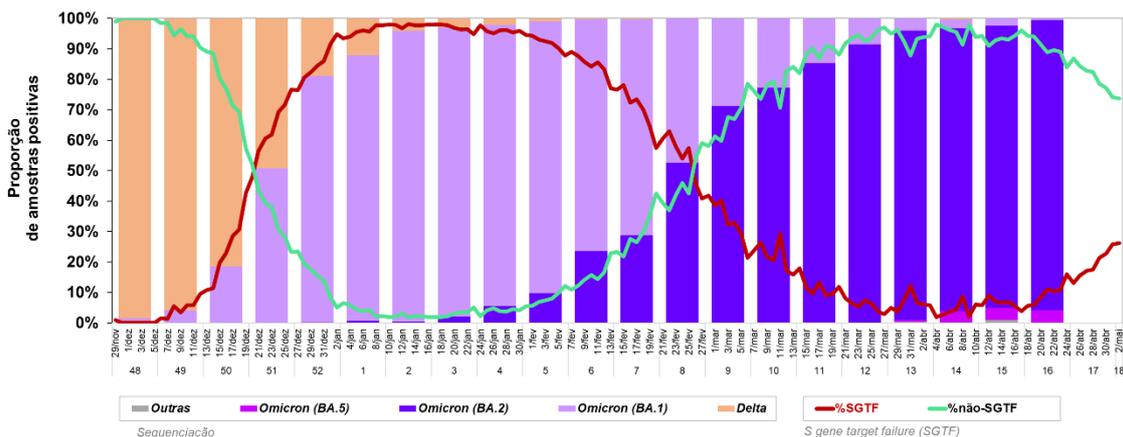


Figura 3. Evolução da proporção diária de amostras positivas com e sem “falha” do gene S (SGTF – *S gene target failure*) acompanhada da frequência relativa semanal das variantes/linhagens em circulação obtida através de amostragens nacionais aleatórias por sequenciação, desde a semana 48 de 2021 (data de colheita). Atualmente, uma amostra positiva SGTF é indicadora de caso provável de **Omicron BA.5**, uma vez que a linhagem BA.1 (também com perfil SGTF) apresenta uma circulação residual (<1% na semana 16) em Portugal. 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) apresenta uma circulação residual (<1% desde a semana 5) em Portugal. 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.

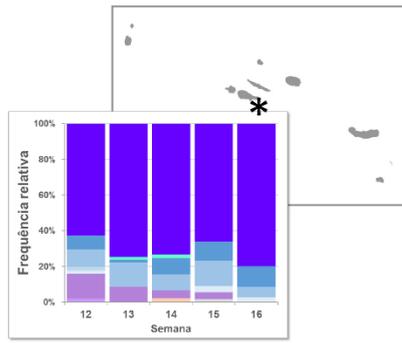
Fonte dos dados SGTF: laboratórios que utilizam o teste *TaqPath – ThermoFisher* (UNILABS, a Cruz Vermelha Portuguesa, o Algarve Biomedical Center, SYNLAB, Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira e Universidade do Porto); Consulte [aqui](#) a tabela com os dados apresentados no gráfico.



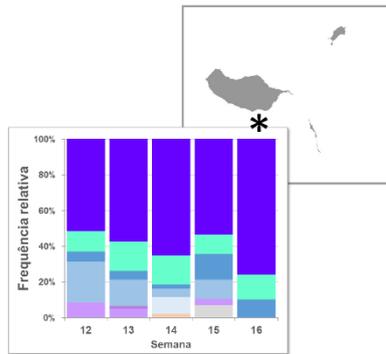
- Entre a elevada diversidade genética atualmente existente entre as sequências BA.2 destaca-se a **recente deteção de um cluster caracterizado pela mutação adicional L452R na proteína Spike**. Esta mutação está associada à resistência a anticorpos neutralizantes, tendo sido marcadora de outras variantes 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) e, desde então, esta sub-linhagem, agora **denominada BA.2.35**, já foi detetada em **4 Regiões (Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Alentejo)**, num total de 20 concelhos. Representou 3,5% das sequências analisadas da semana 15 (*análise concluída*).
- **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, após a sua deteção na semana 13, **a linhagem BA.5 tem apresentado uma frequência relativa crescente, tendo atingido 4% na amostragem nacional das semanas 15 e 16** (17 a 24 de abril de 2022; dados em apuramento), circulando com maior intensidade nas Regiões Norte, Centro e Alentejo (**Figura 4**). Considerando que a linhagem BA.5 será a que mais significativamente contribuirá para a proporção de amostras com perfil SGTF, **estima-se que a sua frequência relativa seja consideravelmente superior à data do presente relatório (Figura 3)**. Até à data, não foi detetado qualquer caso BA.4 em Portugal.
 - **Destaca-se que a linhagem BA.5, juntamente com a sub-linhagem BA.2+S:L452R** (descrita acima), **constituem as duas principais linhagens de interesse com frequência relativa crescente em Portugal**.
- **Linhagem BA.3**

Não foi detetado qualquer caso BA.3 em Portugal desde a semana 11 (14-20 de março; ver relatório de dia 29 de março de 2022).
- **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, destacam-se **casos associados aos recombinantes com as designações internacionais XM, XN, XE e XH**, sendo que todos são caracterizados por um perfil genético híbrido em que uma parte inicial do genoma corresponde à linhagem BA.1 e o restante à linhagem BA.2. Não existe evidência de que apresentem diferenças funcionais (ex., diferenças de transmissibilidade ou de evasão do sistema imunitário) em relação às linhagens parentais BA.1 e BA.2.

AÇORES-RA

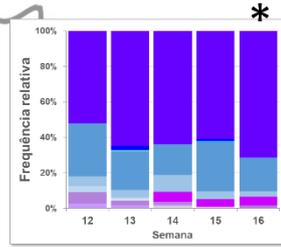


MADEIRA-RA

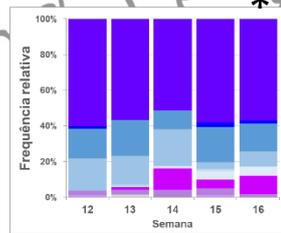


Variante / Linhagem	
BA.1.1*	BA.2.3
BA.1*	BA.2.1
Outras BA.2	BA.2.35
BA.2.12	BA.2.18
BA.2.10.1	BA.3
BA.2.10	BA.5
BA.2.9	Delta
BA.2.5	Outras

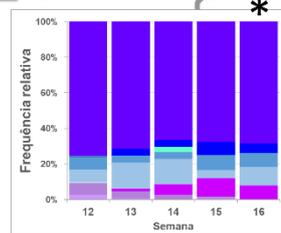
NORTE



CENTRO



ALENTEJO



ALGARVE

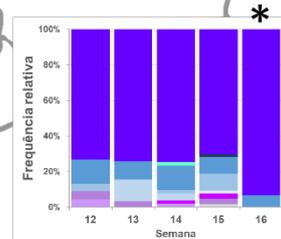


Figura 4. Evolução da frequência relativa semanal das linhagens por Região de Saúde, entre as semanas ISO 12 (21 a 27 de março de 2022) e 16 (18 a 24 de abril, 2022). O gráfico destaca a linhagem BA.1 (e sub-linhagem BA.1.1), sub-linhagens BA.2 com uma frequência relativa $\geq 1\%$ em pelo menos uma das regiões e as linhagens BA.3 e BA.5 (todas estas classificadas como *Omicron* pela [OMS](#)). BA.1.1 = BA.1.1 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 16), 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/>.