



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

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

Relatório de situação

17 de Maio de 2022

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) analisou até à data **34761** 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 139 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 148 concelhos.

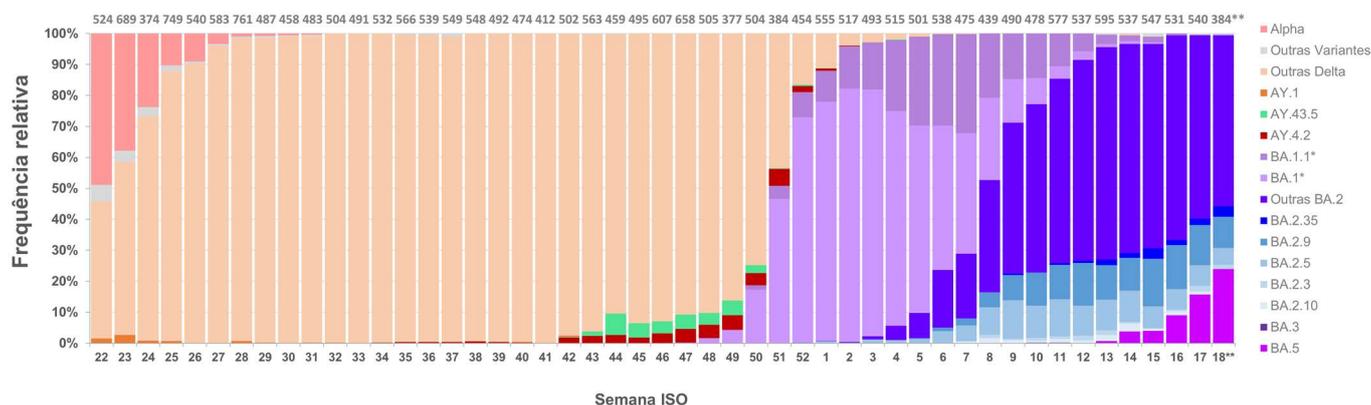


Figura 2. Evolução da frequência relativa semanal das (sub)-linhagens de SARS-CoV-2 em circulação em Portugal entre as semanas ISO 22 (31 de maio a 6 de junho, 2021) e 18 (2 a 8 de maio de 2022). Os valores acima de cada barra indicam o número de sequências avaliadas por semana no âmbito das amostragens 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 17 (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. *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 18), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período.



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.5

- A linhagem BA.5 apresenta várias características genéticas de interesse, 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). Esta linhagem apresenta a deleção **del69-70 na proteína Spike** responsável pelo perfil “SGTF”, pelo que a sua circulação pode ser monitorizada indiretamente através deste indicador. As amostragens semanais por sequenciação, juntamente com a avaliação diária da proporção de amostras com perfil SGTF (Figuras 2 e 3) tem mostrado que, após a sua primeira deteção na semana 13, a linhagem BA.5 tem apresentado uma frequência relativa marcadamente crescente (Figuras 2 e 3), estimando-se que já seja dominante em Portugal (frequência relativa estimada de 63.6% ao dia 15 de maio de 2022).

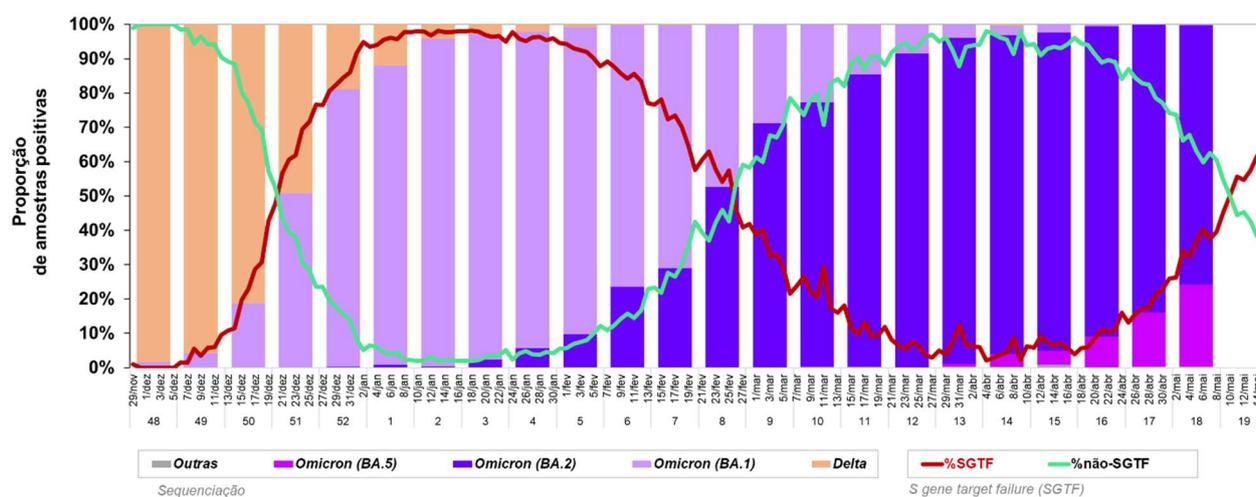


Figura 3. Evolução da proporção diária de amostras positivas com e sem “falha” do gene S (SGTF – *S gene target failure*) acompanhada da frequência relativa semanal das variantes/linhagens em circulação obtida através de amostragens nacionais aleatórias por sequenciação, desde a semana 48 de 2021 (data 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% desde a 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.

- No último relatório foi projetada a tendência de crescimento a 15 dias da linhagem BA.5 em Portugal, assumindo uma **taxa de crescimento (relativo) de 13% (IC95%: 12% a 14%) por dia** e um **tempo de duplicação de cerca de 6 dias (Figura 4)**. Os dados obtidos desde então (Figura 4, pontos a roxo) têm tido uma grande sobreposição com a projeção, consolidando que a linhagem BA.5 da variante **Omicron** poderá atingir uma frequência relativa de ~80% ao dia 22 de maio de 2022 (Figura 4).

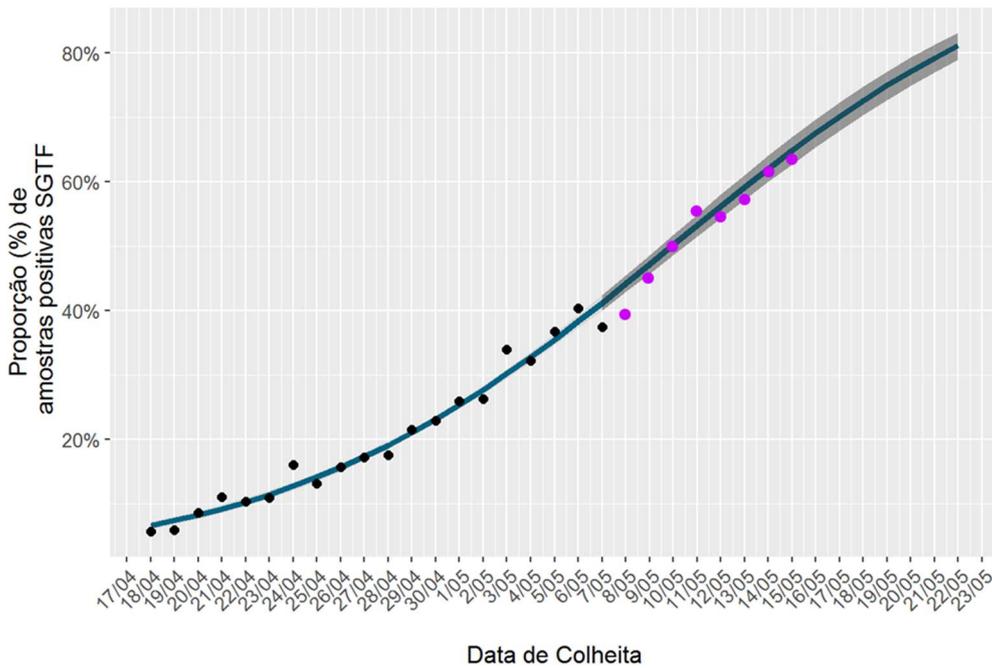


Figura 4. Evolução da proporção de amostras positivas com falha do gene S (SGTF – *S gene target failure*) durante o período de 18 de abril a 7 de maio (pontos a preto), acompanhada da projeção a 15 dias da tendência de crescimento usando um modelo logístico binomial, com intervalo de confiança a 95%. Dados de SGTF posteriores (8 a 15 de dezembro) estão indicados por pontos a roxo. A análise SGTF envolve apenas testes positivos *TaqPath* – *ThermoFisher* com *Cycle threshold* (Ct) ≤ 30 para os genes N e ORF1ab. 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 em Portugal (<1% desde a semana 16 - ponto no tempo a partir do qual se usaram os dados de SGTF para projectar a frequência relativa da linhagem BA.5).

• Linhagem BA.2

- **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 **36,4% das amostras positivas ao dia 15 de maio de 2022 (Figuras 2, 3 e 5).**
- **Recentemente, foi detectada e tem vindo a ser monitorizada uma sub-linhagem da BA.2 (BA.2.35) caracterizada 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*. Desde a sua deteção a 1 de março de 2022 (semana 9), **tem apresentado, em termos globais, uma frequência relativa com tendência crescente, representando 3,4% das sequências analisadas na semana 18 (dados em apuramento).**
- **A sub-linhagem BA.2.12.1 foi detetada consecutivamente nas últimas duas amostragens aleatórias por sequenciação (semanas 17 e 18), e em 3 das 7 regiões,** sugerindo um aumento da sua circulação em Portugal. Esta linhagem tem suscitado interesse internacional pois caracteriza-se pela **mutação adicional L452Q na proteína Spike** (afetando o mesmo local proteico referido acima) e tem apresentado um considerável aumento de circulação em alguns países, nomeadamente nos Estados Unidos da América.



- **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).** Estima-se que a sua circulação seja residual atualmente, tendo sido detectado a uma frequência inferior a 1% desde a semana 16 (18-24 de abril de 2022).

- **Linhagens BA.3 e BA.4**

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). Até à data, não foi detetado qualquer caso BA.4 em Portugal.

- **Recombinantes**

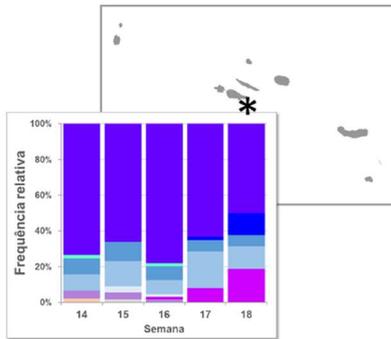
- A co-circulação de várias linhagens/variantes na comunidade aumenta a possibilidade da ocorrência de infeções mistas, isto é, a mesma pessoa ser infectada simultaneamente por mais do que uma delas. Neste contexto, poderá haver mistura de material genético entre essas linhagens, resultando um perfil 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.

- 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.

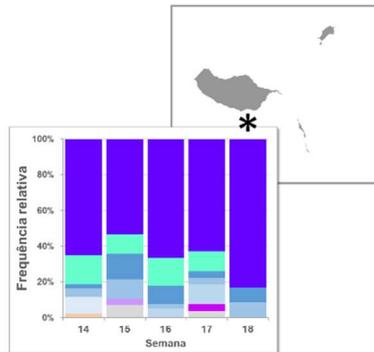
As actividades de vigilância laboratorial do SARS-CoV-2 continuarão em articulação com as autoridades de Saúde, mantendo especial foco na detecção de novas introduções e monitorização de variantes a suscitar particular interesse pela comunidade científica e autoridades de Saúde. Neste âmbito, destaca-se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



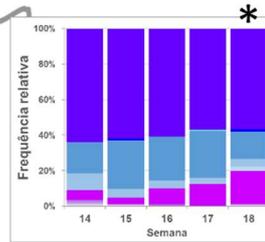
AÇORES-RA



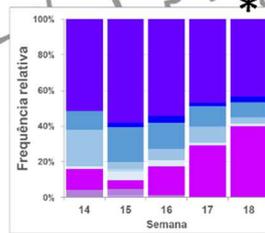
MADEIRA-RA



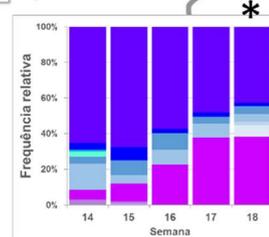
NORTE



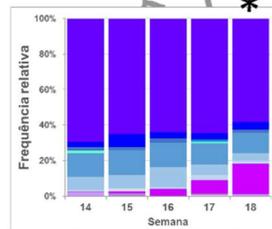
CENTRO



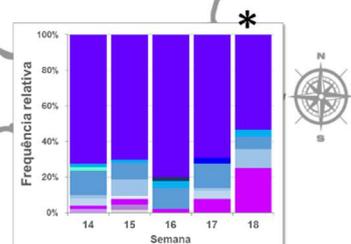
ALENTEJO



LX V TEJO



ALGARVE



Variante / Linhagem

BA.1.1*	BA.2.3
BA.1*	BA.2.1
Outras BA.2	BA.2.35
BA.2.12	BA.2.34
BA.2.23	BA.3
BA.2.10	BA.5
BA.2.9	Delta
BA.2.5	Outras

Figura 5. Evolução da frequência relativa semanal das linhagens por Região de Saúde, entre as semanas ISO 14 (4 a 10 de abril, 2022) e 18 (2 a 8 de maio, 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 18), na medida em que ainda estão a ser apurados dados relativos a esse período.