

## Alerta sobre a variante de coronavírus em Manaus

- A variante do vírus Sars-Cov-2 encontrada em Manaus possui duas mutações com o potencial de aumento na capacidade de transmissão. As mesmas mutações ocorreram em outros locais, sugerindo uma adaptação do vírus às nossas defesas imunológicas.
- A falta de controle no mapeamento e difusão da nova variante preocupa pelos danos que pode causar à população, com uma possível onda de casos de reinfecção e maior carga viral por indivíduo.
- Os vírus se espalham com o fluxo de pessoas, por rotas aeroviárias, rodoviárias e fluviais, portanto são esses os pontos de atenção especial para uma estratégia de contenção da nova variante, que é mais transmissível e com potencial de reinfecção.
- Para que se evite o espalhamento no Amazonas e em todo Brasil, é urgente que haja vigilância de casos suspeitos de reinfecção com as ferramentas que temos às mãos.

O espalhamento rápido de novas variantes do coronavírus SARS-Cov-2 exige que ações sejam tomadas pelos governos subnacionais e pelo governo federal, antes de que seja tarde demais do ponto de vista epidemiológico. A nova linhagem encontrada em Manaus apresenta duas mutações importantes, chamadas N501Y e E484K. Apesar de atuarem de forma distinta, ambas fazem com que a entrada do vírus na célula seja facilitada. Essa facilitação tem como consequência o aumento da carga viral dos indivíduos portadores, e, dessa forma, da capacidade de transmitir a outra pessoa (transmissibilidade).

A mutação do tipo N501Y, que também está presente nas variantes identificadas no Reino Unido e na África do Sul, altera a conformação estrutural da proteína da espícula do coronavírus, fazendo com que o vírus tenha maior afinidade pela proteína ACE2, principal alvo de ligação do vírus nas células humanas. Ou seja, quaisquer variantes que possuam a mutação N501Y têm maiores chances de entrar em nossas células, resultando em infecção. O surgimento de variantes com a mutação N501Y em linhagens não-relacionadas aponta para um processo conhecido como convergência evolutiva. É esperado que mutações no material genético de vírus ocorram frequentemente, no entanto, o fato de uma mesma mutação ter aparecido e estar se expandindo em diferentes locais do mundo, pode ser explicado por variantes com maior sucesso de replicação ou de transmissão de uma pessoa para outra. A possibilidade da maior afinidade às nossas células resultar em maior transmissibilidade é bastante alarmante. A mutação N501Y

deveria ser rastreada com cuidado para que medidas possam ser tomadas na prevenção de que se torne predominante no país todo antes da vacinação em massa.

A outra mutação, a E484K, possui ainda a provável característica preocupante de permitir a reinfecção em indivíduos que já tiveram contato com o vírus antes. Previamente identificada no Rio de Janeiro e na África do Sul, e agora presente na linhagem de Manaus, esta mutação altera a região da espícula onde ocorre o acoplamento de imunoglobulinas neutralizantes, ou seja, atua contra o trabalho de anticorpos que dificultam o acesso do vírus à célula, através do acoplamento da espícula viral ao receptor ACE2. Portanto, a mutação E484K possui, teoricamente, potencial de evasão de uma resposta imune prévia, e, consequentemente, de aumento dos casos de reinfecção. Isso significa que toda uma população infectada anteriormente com variantes sem as novas mutações em uma primeira infecção se tornaria novamente suscetível.

A combinação das mutações N501Y e E484K pode ser, portanto, o combustível para um aumento acelerado de novas infecções. E de forma ainda mais drástica do que já vimos até agora, com maior transmissibilidade e maior carga viral por indivíduo. Desta forma, entendemos que os gestores devem adotar uma resposta à altura dos riscos que representa a evidência da variante de Manaus (nomeada de linhagem P.1) ser a dominante nas amostras da população dessa cidade estudada até o momento. Estudos iniciais apontam a nova variante com as mutações N501Y e E484K com uma frequência de 42% em uma amostra pequena de dezembro de 2020 [1]. É ainda mais preocupante que esta variante tenha sido detectada em um momento de alta vulnerabilidade no país: aumento de aglomerações por ocasião de festas de final de ano, colapso do sistema de saúde em Manaus e a proximidade do retorno às aulas e do carnaval.

Somente o estabelecimento imediato de uma rede de mapeamento genético do vírus nas pessoas infectadas, o que chamamos de vigilância genômica, nos permitiria dizer qual é a linhagem do vírus predominante atualmente na capital amazonense. A gravidade da situação e a urgência por medidas preventivas precisam ser levadas a sério.

No Brasil, o primeiro passo da vigilância genômica é a identificação de casos suspeitos de reinfecção. O [Ministério da Saúde](#) define como caso suspeito toda pessoa que tiver dois resultados positivos do teste RT-PCR para o vírus SARS-CoV-2, em um intervalo de dois meses ou mais. A suspeita só pode ser confirmada se as amostras biológicas das duas rodadas de exame tiverem sido bem preservadas. Sabemos que nem sempre isso é possível, ainda mais em situações de emergência de saúde. Mas mesmo não havendo a investigação laboratorial de parte dos casos suspeitos de reinfecção, a notificação, monitoramento e divulgação desses casos já são importantíssimos para a vigilância da reinfecção.

## Dinâmica de espalhamento

Compreender como a nova variante se espalha, ou seja, por quais rotas de contato entre as cidades e os estados, é essencial para orientar a ação do poder público. O estado do Amazonas está primariamente ligado às demais regiões do país por meio de rotas aéreas. O transporte

aéreo é o principal meio de contato da população com o restante do país e também com outras localidades na América como Panamá e Estados Unidos. Apresentamos aqui uma análise da vulnerabilidade dos aeroportos brasileiros a partir dos aeroportos do estado do Amazonas. Neste caso, a vulnerabilidade é uma medida do potencial de contágio pela nova variante de outras regiões a partir do estado do Amazonas. Para isso usamos o fluxo de passageiros entre aeroportos nacionais ao longo do ano de 2019. O fluxo de passageiros entre aeroportos foi obtido a partir dos dados de registro de voos da Agência Nacional de Aviação Civil (ANAC). Apontamos que os aeroportos de São Paulo, Guarulhos, Brasília, Rio de Janeiro (Santos Dumont), Confins, Porto Alegre, Rio de Janeiro (Galeão), Salvador, Curitiba, Recife, Fortaleza, Campinas, Florianópolis e Vitória são os 10 aeroportos com maior vulnerabilidade (medida por meio da centralidade de Katz de entrada,  $T_{in}$  na tabela abaixo). Esses aeroportos são, portanto, os com maior probabilidade de já terem recebido visitantes portadores das novas mutações durante as festas de final de ano. De forma preocupante, são aeroportos que também apresentam potencial para espalhar rapidamente novas variantes para outras regiões (alta centralidade de Katz de saída,  $T_{out}$ , veja tabela abaixo). Nesse sentido, recomendamos máxima atenção aos estados receptores de grande número de viajantes da região de Manaus e às autoridades de vigilância sanitária no governo federal. Lembramos também que há uma extensa rede de comunicação fluvial entre as populações ribeirinhas ao longo dos rios Negro, Solimões e Amazonas, que inclui capitais na Colômbia e no Peru. A atenção dada aos estados receptores de viajantes de Manaus se estende, com maior preocupação, a essas comunidades, principalmente àquelas de difícil acesso.

## Importância da Vigilância

As fichas de investigação epidemiológica (SG e SRAG) dos casos suspeitos de Covid19 dos sistemas brasileiros para a Covid19 (como e-SUS VE e SIVEP-Gripe) e que servem para acompanhamento dos casos suspeitos e confirmados da doença têm espaço para controle de informações sobre idas e vindas do exterior. No entanto, não contemplam situações de viagem e contato entre diferentes regiões ou entre diferentes estados do Brasil. Entendemos que a inclusão desta informação nas fichas pode ser tão útil quanto a informação de viagem ao exterior, principalmente em um país de proporções continentais como o Brasil, em que doenças, mutações e variantes podem surgir em uma região específica e rapidamente espalhar para todo o país. A inclusão de informações como estas nos sistemas de informação utilizados pela vigilância epidemiológica podem ajudar a conhecer e conter casos que podem provocar espalhamento de novas variantes enquanto não temos um sistema de investigação genômica extensivo. Recentemente, dada a crise sanitária causada pela falta de oxigênio, vários estados do Brasil estão recebendo pacientes transferidos de Manaus. Esses pacientes são, por vezes, acompanhados de familiares, sem que nenhum protocolo especial tenha sido implementado para documentar os casos e monitorar possíveis transmissões ocorridas com a nova variante entre estados.

Portanto, alertamos para que maiores esforços das autoridades brasileiras sejam feitos para evitar que esta variante se torne predominante no país. Enquanto os estudos do potencial da variante de Manaus em evadir a resposta imune provocada pelas vacinas que estão sendo

aplicadas no Brasil ainda não estão prontos, podemos apenas agir de forma preventiva, acelerando o processo de imunização no país e contendo o espalhamento desta variante com urgência. É hora de estarmos vigilantes e acompanharmos de perto a situação.

**Referências:**

[1]<https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-mannus-preliminary-findings/586>

Tabela e Figura:

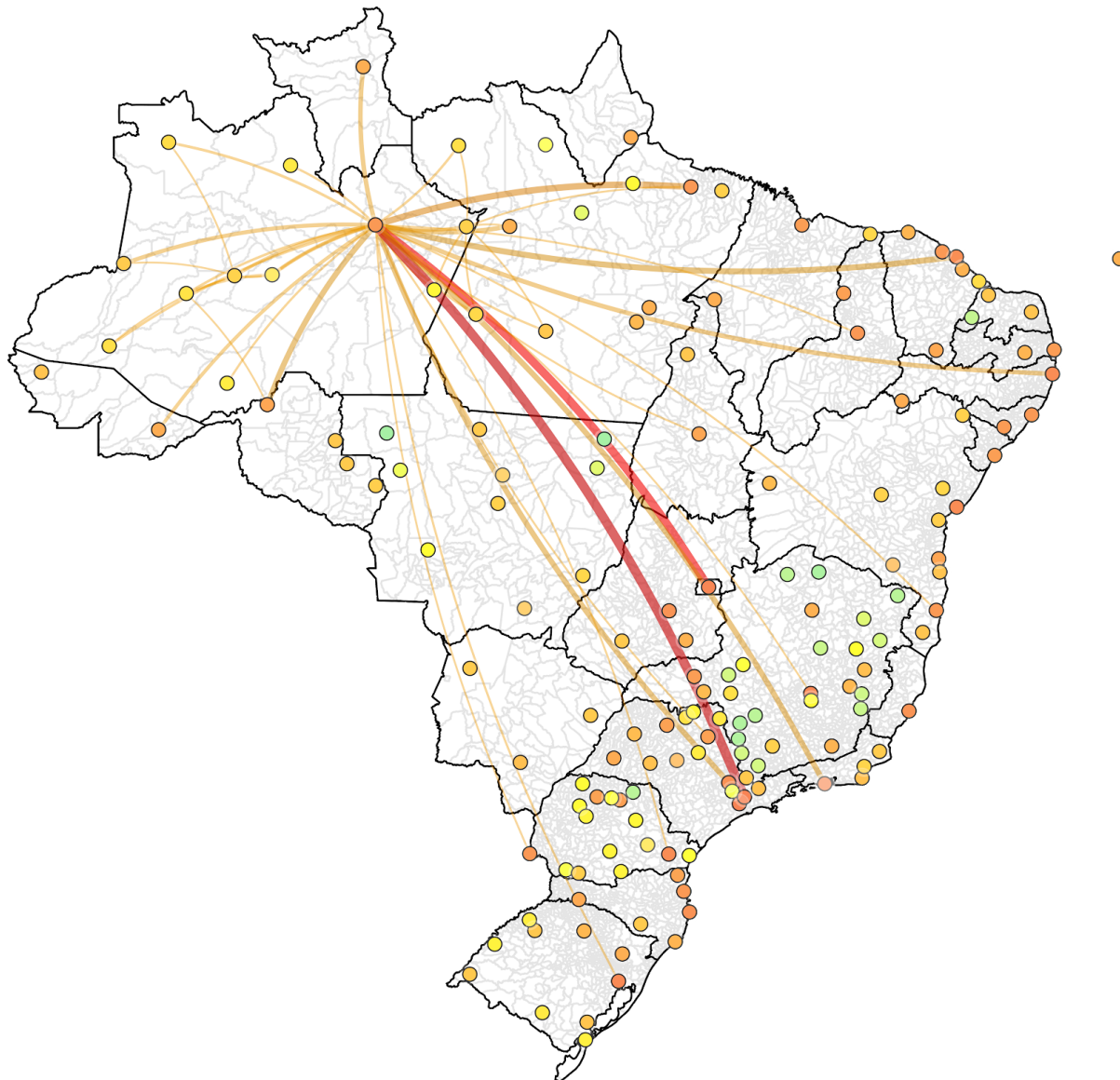


Figura: Representação da vulnerabilidade dos aeroportos brasileiros a partir do número de passageiros saindo dos aeroportos do Amazonas. Maiores valores de vulnerabilidade dos aeroportos e seus links com aeroportos do Amazonas estão representados por tonalidades em vermelho. Menores vulnerabilidades estão representadas em tonalidades de verde.

Tabela: Valores de centralidade Katz de entrada ( $T_{in}$ ) a partir do Amazonas e de saída ( $T_{out}$ ) dos aeroportos do Brasil

Código do aeroporto	Nome do aeroporto	$T_{in}$	$T_{out}$
SBSP	SÃO PAULO	251554.7	1186692.9
SBGR	GUARULHOS	244516.7	1153491.3
SBBR	BRASÍLIA	188615.9	889783.3
SBRJ	RIO DE JANEIRO	176637.7	833276.6
SBCF	CONFINS	153895.4	725991.4
SBPA	PORTO ALEGRE	147057.6	693734.5
SBGL	RIO DE JANEIRO	123660.2	583358.8
SBSV	SALVADOR	116985.8	551872.8
SBCT	CURITIBA	115591.9	545297.2
SBRF	RECIFE	112710.4	531703.8
SBFZ	FORTALEZA	92512.5	436421.7
SBKP	CAMPINAS	82856.4	390869.7
SBFL	FLORIANÓPOLIS	71565.9	337607.5
SBVT	VITÓRIA	62902.8	296739.7
SBGO	GOIÂNIA	59805.9	282130.3
SBCY	VÁRZEA GRANDE	43161.5	203611.4
SBFI	FOZ DO IGUAÇU	41925.1	197779.0
SBMO	MACEIÓ	40394.0	190556.1
SBNF	NAVEGANTES	40016.6	188775.9
SBSG	SÃO GONÇALO DO AMARANTE	38754.8	182823.3
SBBE	BELÉM	36633.7	172817.1
SBEG	MANAUS	36038.9	170010.9
SBPS	PORTO SEGURO	33608.3	158545.1
SBCG	CAMPO GRANDE	29243.6	137954.9
SBJP	JOÃO PESSOA	25055.6	118198.0
SBUL	UBERLÂNDIA	23704.1	111822.3
SBSL	SÃO LUÍS	23022.1	108605.1
SBAR	ARACAJU	21346.6	100701.0

SBLO	LONDRINA	19988.4	94294.0
SBTE	TERESINA	17884.3	84367.9
SBRP	RIBEIRÃO PRETO	15430.2	72791.1
SBSR	SÃO JOSÉ DO RIO PRETO	15372.8	72520.3
SBMG	MARINGÁ	14022.0	66147.7
SBJV	JOINVILLE	12246.4	57771.8
SBIL	ILHÉUS	10442.2	49260.5
SBPJ	PALMAS	9988.3	47119.1
SBPV	PORTO VELHO	9730.4	45902.6
SBJU	JUAZEIRO DO NORTE	8454.4	39883.2
SBCH	CHAPECÓ	7083.6	33416.6
SBDN	PRESIDENTE PRUDENTE	6123.1	28885.2
SBRB	RIO BRANCO	5643.9	26624.7
SBPL	PETROLINA	5626.4	26542.4
SBMQ	MACAPÁ	4788.2	22588.2
SBIZ	IMPERATRIZ	4640.3	21890.2
SBBV	BOA VISTA	4639.4	21886.2
SBCX	CAXIAS DO SUL	4347.0	20506.9
SBMK	MONTES CLAROS	3909.7	18443.7
SBMA	MARABÁ	3622.8	17090.4
SBFN	FERNANDO DE NORONHA	3390.6	15994.8
SBSN	SANTARÉM	3332.3	15719.8
SBVC	VITÓRIA DA CONQUISTA	3268.8	15420.2
SBCA	CASCADEL	3094.6	14598.8
SBCN	CALDAS NOVAS	2902.6	13692.8
SBZM	GOIANÁ	2696.7	12721.5
SBKG	CAMPINA GRANDE	2611.8	12320.9
SBJA	JAGUARUNA	2310.0	10897.1
SBJE	CRUZ	2158.5	10182.4
SBAE	AREALVA	1941.0	9156.5
SBPF	PASSO FUNDO	1915.8	9037.8
SBIP	SANTANA DO PARAÍSO	1737.2	8195.0

SBCJ	PARAUAPEBAS	1616.6	7626.4
SBQV	VITÓRIA DA CONQUISTA	1615.7	7621.9
SBUR	UBERABA	1204.8	5683.5
SNBR	BARREIRAS	1148.0	5415.5
SBAU	ARAÇATUBA	1089.2	5138.3
SBGV	GOVERNADOR VALADARES	838.7	3956.8
SBDO	DOURADOS	818.0	3859.1
SWSI	SINOP	749.4	3535.5
SBCB	CABO FRIO	676.8	3192.9
SBSJ	SÃO JOSÉ DOS CAMPOS	635.7	2998.8
SBML	MARÍLIA	613.5	2894.0
SBTC	UNA	560.0	2641.8
SBCZ	CRUZEIRO DO SUL	545.1	2571.7
SBSM	SANTA MARIA	490.4	2313.4
SNTF	TEIXEIRA DE FREITAS	490.1	2311.9
SBPK	PELOTAS	461.8	2178.4
SBRD	RONDONÓPOLIS	413.6	1951.1
SBMS	MOSSORÓ	370.4	1747.1
SBNM	SANTO ÂNGELO	346.0	1632.3
SWGK	ARAGUAÍNA	344.2	1623.6
SBHT	ALTAMIRA	342.3	1614.6
SBUG	URUGUAIANA	303.5	1431.5
SBJI	JI-PARANÁ	301.5	1422.4
SBSI	SINOP	294.1	1387.4
SBTD	TOLEDO	271.7	1281.8
SWLC	RIO VERDE	264.8	1249.3
SBAT	ALTA FLORESTA	264.4	1247.1
SBLJ	LAGES	263.6	1243.5
SSKW	CACOAL	259.6	1224.9
SBTG	TRÊS LAGOAS	248.8	1173.9
SBCP	CAMPOS DOS GOYTACAZES	227.5	1073.1
SBTT	TABATINGA	225.2	1062.0



SBCR	CORUMBÁ	225.1	1061.9
SBUY	COARI	179.4	846.4
SBPO	PATO BRANCO	174.0	820.9
SNVB	VALENÇA	169.2	798.1
SBVH	VILHENA	167.3	789.0
SBVG	VARGINHA	142.6	672.8
SBPG	PONTA GROSSA	137.6	649.1
SBDB	BONITO	133.9	631.6
SBUF	PAULO AFONSO	127.3	600.4
SWPI	PARINTINS	126.4	596.0
SBSO	SORRISO	122.7	578.9
SBTF	TEFÉ	113.6	535.6
SBLE	LENÇÓIS	113.0	533.1
SJTC	AREALVA	109.0	514.3
SBME	MACAÉ	89.3	421.2
SBFE	FEIRA DE SANTANA	74.2	350.0
SBBW	BARRA DO GARÇAS	65.2	307.7
SBPB	PARNAÍBA	62.7	295.6
SBIH	ITAITUBA	58.0	273.5
SNAT	ARACATI	40.9	193.1
SBUA	SÃO GABRIEL DA CACHOEIRA	38.0	179.1
SBTB	ORIXIMINÁ	28.6	135.1
SWEI	EIRUNEPÉ	28.5	134.1
SBAX	ARAXÁ	26.4	124.5
SWCA	CARAUARI	20.4	96.0
SNBA	BARRETOS	19.3	91.1
SSZW	PONTA GROSSA	15.7	74.2
SWKO	COARI	14.7	68.9
SBJR	RIO DE JANEIRO	13.4	63.1
SIMK	FRANCA	12.3	58.0
SWBC	BARCELOS	9.7	45.4
SBBG	BAGÉ	9.3	43.7

SBAQ	ARARAQUARA	8.0	37.6
SWLB	LÁBREA	7.8	36.3
SSZR	SANTA ROSA	5.9	27.9
SJRG	RIO GRANDE	4.8	22.7
SSSB	SÃO BORJA	3.6	17.0
SSUV	UNIÃO DA VITÓRIA	3.6	16.8
SBGU	GUARAPUAVA	3.0	14.2
SSGY	GUAÍRA	2.9	13.8
SSKM	CAMPO MOURÃO	2.7	12.8
SSVL	TELÊMACO BORBA	2.2	10.2
SWMW	MAUÉS	2.1	9.6
SNVS	BREVES	1.9	9.0
SSPI	PARANAVAÍ	1.6	7.6
SBBH	BELO HORIZONTE	1.6	7.3
SSCT	CIANORTE	1.5	7.1
SWTS	TANGARÁ DA SERRA	1.1	5.3
SWHP	ÁGUA BOA	1.0	4.9
SSOG	ARAPONGAS	0.8	4.0
SSPG	PARANAGUÁ	0.8	3.8
SNPD	PATOS DE MINAS	0.6	3.0
SBMD	ALMEIRIM	0.6	3.0
SSFB	FRANCISCO BELTRÃO	0.3	1.4
SBJD	JUNDIAÍ	0.1	0.6
SWRD	RONDONÓPOLIS	0.1	0.5
SWJN	JUÍNA	0.1	0.3

