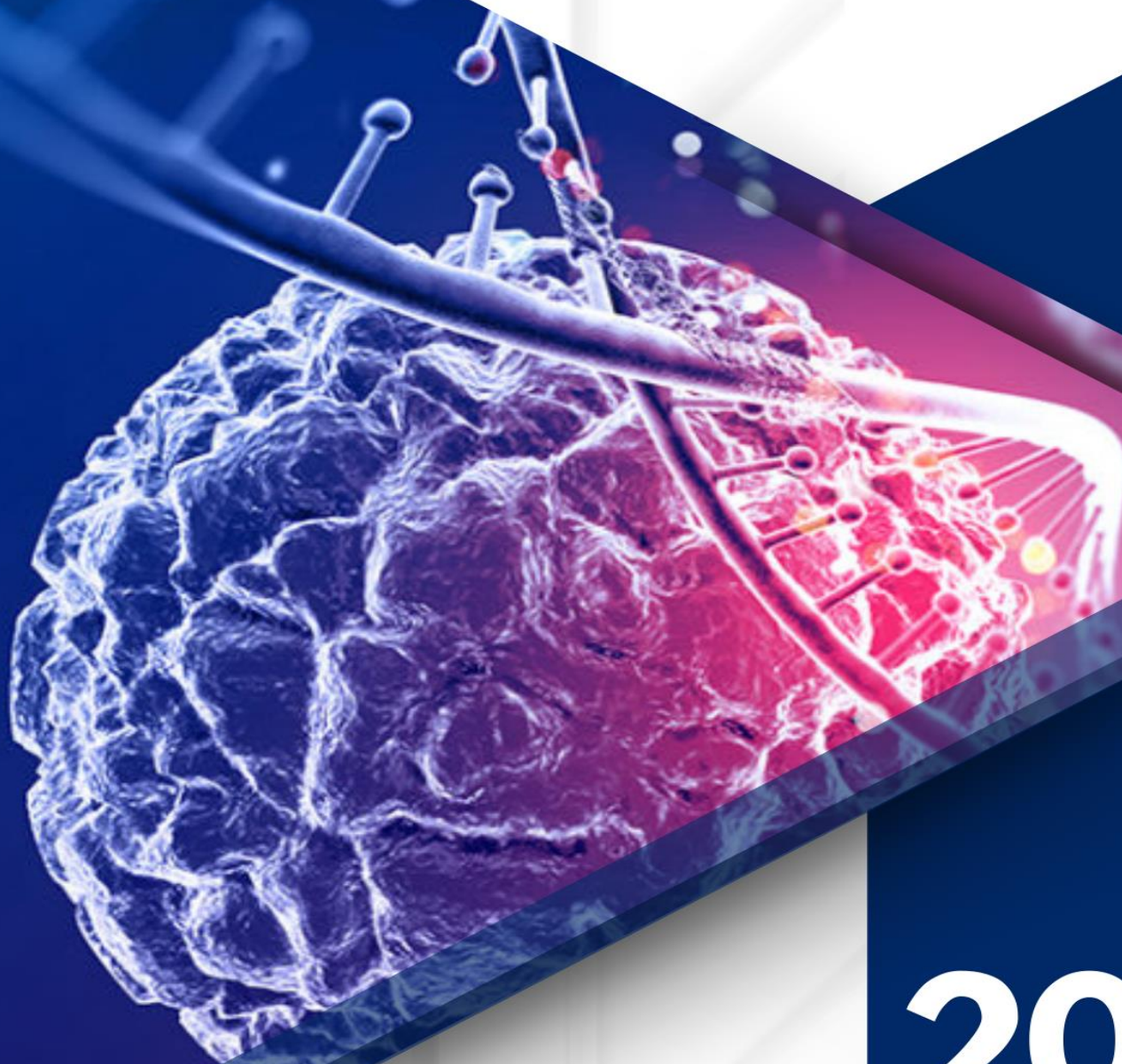


SES
Secretaria
de Estado
de Saúde



Governo de
**Mato
Grosso**



2024

RELATÓRIO 26: SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO DE AMOSTRAS POSITIVAS PARA O VÍRUS DA DENGUE, REALIZADO NO LACEN-MT PARA IDENTIFICAÇÃO E MONITORAMENTO DOS SOROTIPOS CIRCULANTES NO ESTADO DE MATO GROSSO

O vírus da dengue (DENV), agente etiológico dessa doença, pertence à família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivírus*, é um vírus envelopado cujo genoma é constituído por RNA de fita simples polaridade positiva. Apresenta características antigênicas distintas que o diferem em quatro sorotipos antigenicamente diferentes, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, que possuem de três a cinco genótipos dentro de cada sorotipo (LINDENBACH et al., 2007; VASILAKIS & WEAVER, 2008).

Devido à ausência de mecanismos de correção de erros (atividade de “*proofreading*”) da RNA polimerase RNA-dependente, os vírus de RNA, incluindo o DENV, exibem uma considerável diversidade genética. Conforme destacado por Holmes e Burch (2000), mutações, recombinações, a suscetibilidade do hospedeiro e o fluxo gênico entre os sorotipos do DENV têm sido fatores preponderantes para essa diversidade genética.

Ademais, a dengue integra o grupo das arboviroses, enfermidades provocadas por vírus disseminados por vetores artrópodes, como mosquitos. No contexto brasileiro, a transmissão do vírus da dengue ocorre principalmente através da picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, que, quando infectada, pode transmitir os agentes patogênicos. Esta transmissão pode resultar tanto na manifestação clássica da doença quanto na forma hemorrágica, ampliando a variedade de sintomas e complicações associadas à infecção.

Seguramente, o sequenciamento genético emerge como uma ferramenta crucial para decifrar os genomas virais, possibilitando a identificação de novos patógenos e aprofundando a compreensão sobre a origem e transmissão de vírus emergentes. No caso do DENV, o sequenciamento desempenha um papel essencial no acompanhamento, monitoramento e identificação dos sorotipos e genótipos que circulam no Estado. Isso tem relevância considerável, devido aos ciclos endêmicos e epidêmicos que acometem a população.

O sequenciamento genético foi realizado entre os dias 16 a 18 de Janeiro de 2024 em 16 (dezesseis) amostras positivas, sendo 7 (sete) amostras de DENV-1 e 7 (sete) de DENV-2, provenientes dos seguintes municípios de Mato Grosso: Campo Novo do Parecis (N: 5); Campo

Verde (N: 6); Cuiabá (N: 1); Nossa Senhora do Livramento (N: 1) e Várzea Grande (N: 1) (**Figura 1**). Os dados decorrentes do sequenciamento genético desempenham um papel fundamental para oferecer suporte às estratégias de saúde pública, permitindo o rastreamento de surtos, a avaliação da eficácia das medidas de controle e o aprofundamento na compreensão da dinâmica de disseminação do vírus.

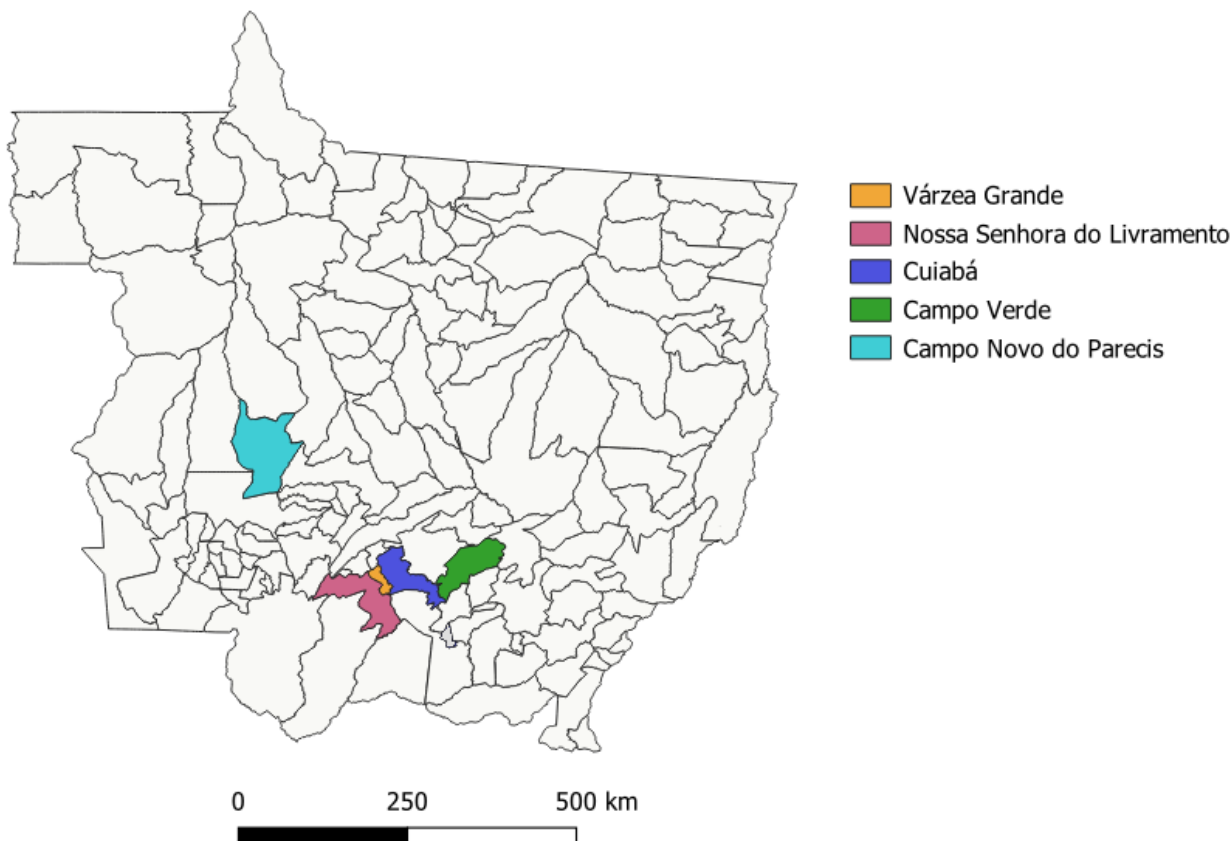


Figura 1: Mapa do Estado de Mato Grosso, destacando os municípios onde foram obtidas as amostras e caracterizadas as novas sequências genômicas de DENV-1 e DENV-2.

Os genomas foram sequenciados utilizando a tecnologia desenvolvida pela Illumina® (MiSeq™), apresentando valores de cobertura que variam de 80.4 a 92.1% do genoma total de DENV-1 e de 18 a 83.8% para DENV-2 (**Tabela 1**).

Os dados brutos do sequenciamento foram processados através do software *ViralFlow* (<https://viralflow.github.io/index.html>, versão v1.0.1, 13/01/2024) e do software *Genome Detective* (<https://www.genomedetective.com/>, versão 4.0) que realiza a montagem e a identificação dos genótipos e linhagens.

RESULTADOS

Vírus	Nº interno	GAL	Idade	Sexo	Data de início dos sintomas	Data da coleta	CT	Município requisitante	UF	Reads	Cobertura	Linhagem
DENV-1	1803	230804000211	13	F	04/11/23	08/11/23	25	CAMPO NOVO DO PARECIS	MT	180976	80.4%	DENV-1 Genótipo V
DENV-1	1830	230804000229	16	F	17/11/23	21/11/23	25	CAMPO NOVO DO PARECIS	MT	439390	83.3%	DENV-1 Genótipo V
DENV-1	1835	230804000239	42	M	19/11/23	22/11/23	22	CAMPO NOVO DO PARECIS	MT	69614	83.3%	DENV-1 Genótipo V
DENV-1	1873	230804000268	46	F	30/11/23	04/12/23	24	CAMPO NOVO DO PARECIS	MT	346528	92.1%	DENV-1 Genótipo V
DENV-1	1880	230804000281	34	F	01/12/23	05/12/23	28	CAMPO NOVO DO PARECIS	MT	423318	80.4%	DENV-1 Genótipo V
DENV-1	1888	230708000423	43	M	03/12/23	11/12/23	20	CUIABÁ	MT	392896	80.4%	DENV-1 Genótipo V
DENV-1	2323	230206000138	60	M	24/12/23	28/12/23	20	CAMPO VERDE	MT	583978	87.8%	DENV-1 Genótipo V
DENV-2	1820	230206000101	25	F	14/11/23	16/11/23	28	CAMPO VERDE	MT	333862	59.2%	DENV-2 Genótipo II - Cosmopolita
DENV-2	1848	230106002752	15	F	27/11/23	28/11/23	21	VARZEA GRANDE	MT	336656	*	NI
DENV-2	1851	230206000116	53	F	27/11/23	29/11/23	27	CAMPO VERDE	MT	493314	29.0%	DENV-2 Genótipo II - Cosmopolita
DENV-2	1853	230206000111	39	M	25/11/23	29/11/23	28	CAMPO VERDE	MT	*	*	NI
DENV-2	1865	230116000044	28	M	24/11/23	30/11/23	28	NOSSA SENHORA DO LIVRAMENTO	MT	196400	18.0%	DENV-2 Genótipo II - Cosmopolita
DENV-2	1867	230206000119	10	F	28/11/23	01/12/23	29	CAMPO VERDE	MT	755498	83.8%	DENV-2 Genótipo II - Cosmopolita
DENV-2	1879	230206000120	73	F	04/12/23	06/12/23	21	CAMPO VERDE	MT	88006	30.0%	DENV-2 Genótipo II - Cosmopolita

NI: Não identificado.

Tabela 1: Informações sobre as amostras sequenciadas, cobertura do genoma e as respectivas linhagens e genótipos do vírus DENV.

A árvore filogenética foi elaborada através do *Genome Detective* (<https://www.genomedetective.com/app/typingtool/dengue/>) (**Figura 2 e 3**). Todos os genomas do DENV-1 foram aprovados no controle de qualidade. No entanto, em relação às amostras de DENV-2, identificamos duas que não apresentaram resultados consideráveis.

Dengue Typing Tool analysis results

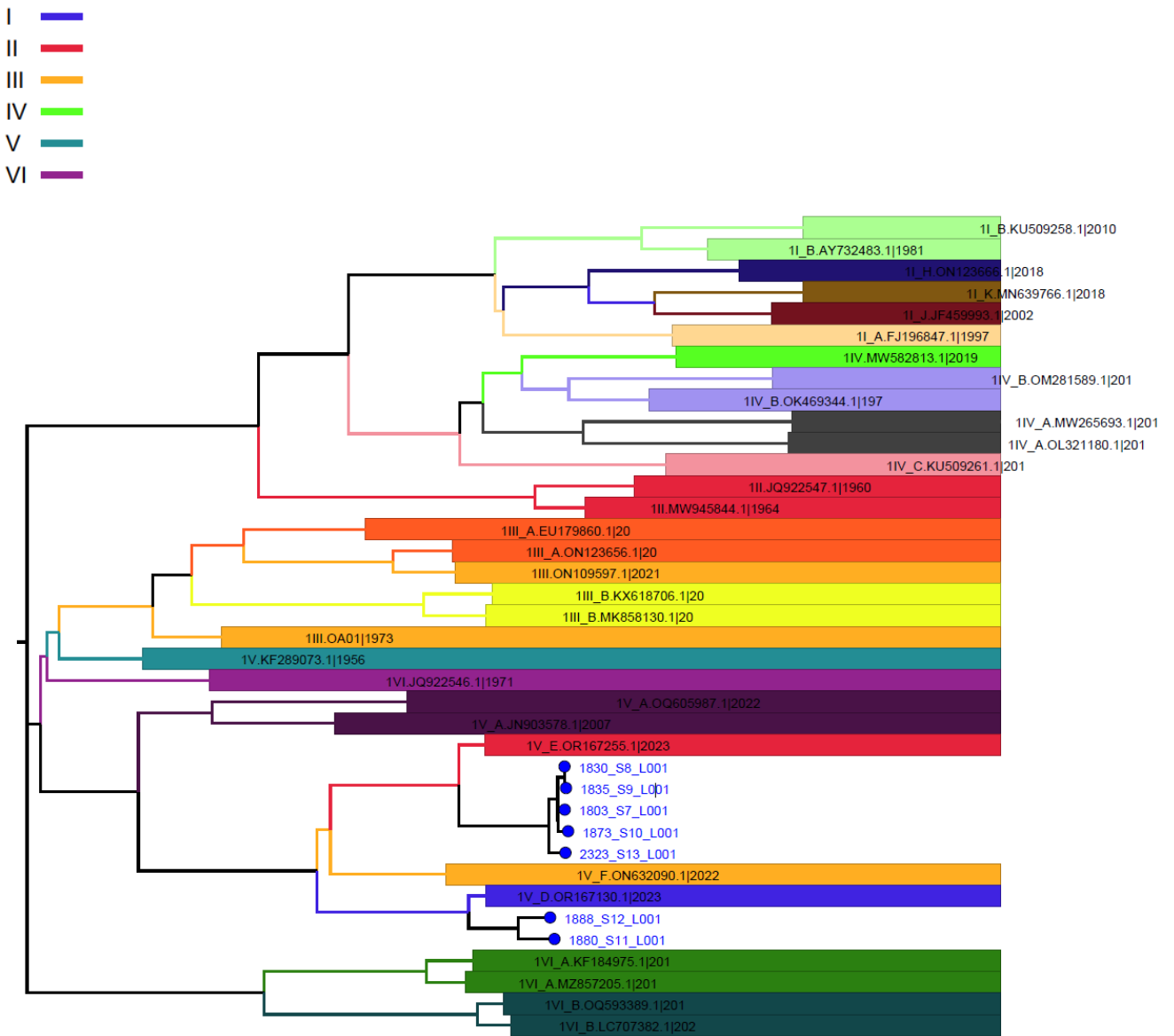


Figura 2: Filogenia do vírus DENV-1 reconstruída utilizando as sequências genômicas isoladas em Mato Grosso (em azul) e sequências de referência presentes no banco de dados da ferramenta *Genome Detective* (Versão 4.0).

Dengue Typing Tool analysis results

- DENV-2 Genotype I - American ■
- DENV-2 Genotype II - Cosmopolitan ■
- DENV-2 Genotype III - Southern Asian-American ■
- DENV-2 Genotype IV - Asian II ■
- DENV-2 Genotype V - Asian I ■
- DENV-2 Genotype VI - Sylvatic ■

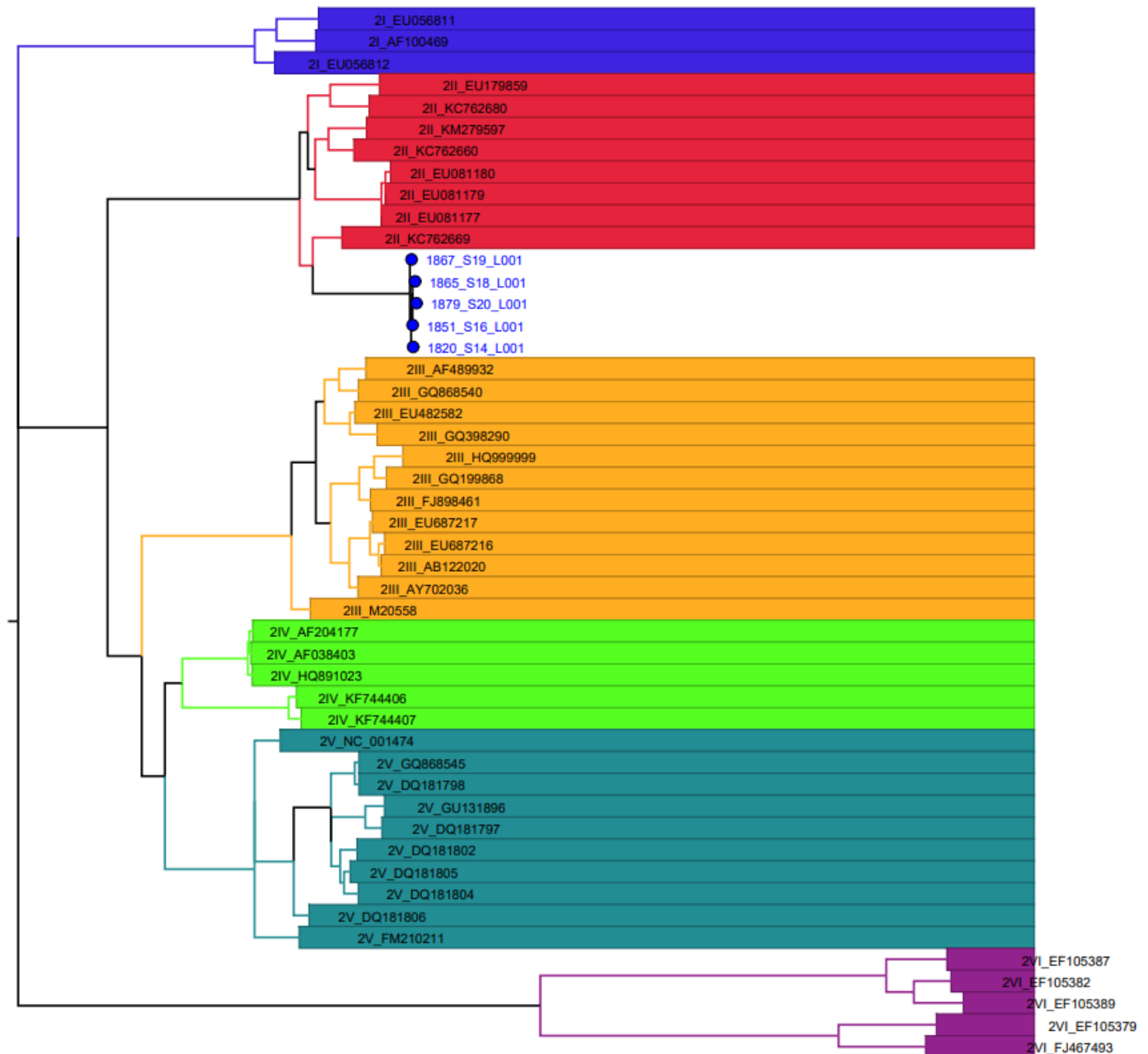


Figura 3: Filogenia do vírus DENV-2 reconstruída utilizando as sequências genômicas isoladas em Mato Grosso (em azul) e sequências de referência presentes no banco de dados da ferramenta *Genome Detective* (Versão 4.0).

Após a análise dos dados genômicos, todas as amostras de DENV-1 foram identificadas como DENV-1 do Genótipo V e as 5 amostras de DENV-2 do Genótipo II – Cosmopolita.

A implementação do programa de vigilância genômica ativa pelo LACEN-MT reflete um compromisso fundamental na detecção e monitoramento da dengue. A manutenção dessa vigilância intensiva no estado é vital para identificar precocemente a circulação do vírus, permitindo a adoção de medidas preventivas e a mitigação de novos surtos. Os resultados obtidos reforçam o papel crucial da vigilância genômica no acompanhamento da evolução das cepas circulantes de dengue e na compreensão de sua disseminação regional.

Dado o cenário epidemiológico preocupante, é essencial promover a vigilância genômica das cepas em circulação para amenizar possíveis impactos na saúde pública e orientar respostas a surtos. Além disso, a vigilância genômica ativa desempenha um papel essencial na adaptação de estratégias de saúde pública, permitindo a personalização de medidas preventivas e em campanhas de conscientização. Ao investir na compreensão genética do vírus, o estado se coloca de maneira proativa na vanguarda da resposta a ameaças virais, fornecendo dados genômicos importantes sobre a diversidade viral e promovendo a segurança e o bem-estar da população.

REFERÊNCIAS

- Doenças no Portal Fiocruz - Dengue. FIOCRUZ, 2024. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/doenca/dengue>>. Acesso em: 05 de março de 2024.
- Estudo revela novo genótipo do vírus da dengue circulando na Bahia. FIOCRUZ, 2023. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-revela-novo-genotipo-do-virus-da-dengue-circulando-na-bahia>>. Acesso em: 05 de março de 2024.
- Fonseca, Vagner de Souza. Desenvolvimento de ferramentas de bioinformática para a genotipagem dos vírus dengue, zika, chikungunya e febre amarela. Bahia - Salvador, 2016.
- Pinho, Aryane Cruz Oliveira. Diagnóstico e caracterização molecular do vírus dengue circulante na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. Salvador, 2013.
- HOLMES, E.C.; BURCH, S.S. The Causes and Consequences of Genetic Variation in Dengue Virus. **Trends in Microbiology**, v. 8, p. 74-77, 2000.
- LINDENBACH, B. D.; THIEL, H. J.; RICE, C. M. Flaviviridae: the viruses and their replication. In KNIPE, D. M. et al. **Fields Virology**, p. 1101– 1152, 2007.
- VASILAKIS, N.; WEAVER, S.C. The History and Evolution of Human Dengue Emergence. **Advances in Virus Research**, v. 72. p. 1-76, 2008.

Responsáveis técnicos

Dejanira dos Santos Pereira

Júlia Deffune Profeta Cidin Almeida

Stephanni Figueiredo da Silva

Elaine Cristina de Oliveira (Diretora do LACEN-MT)