

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS

LARISSA DOMINGUES CASTILHO DE ARRUDA

VIGILÂNCIA DA DENGUE NO MATO GROSSO DO SUL: ANÁLISE GENÔMICA

Campo Grande – MS
2024

LARISSA DOMINGUES CASTILHO DE ARRUDA

VIGILÂNCIA DA DENGUE NO MATO GROSSO DO SUL: ANÁLISE GENÔMICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como requisito para a obtenção do título de mestre, sob a orientação da Prof (a). Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves e coorientação Dr. Luiz Carlos Júnior Alcântara

Campo Grande – MS
2024

LARISSA DOMINGUES CASTILHO DE ARRUDA

VIGILÂNCIA DA DENGUE NO MATO GROSSO DO SUL: ANÁLISE GENÔMICA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como requisito para a obtenção do título de mestre, sob a orientação da Prof (a). Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves e coorientação do Dr. Luiz Carlos Júnior Alcântara.

Campo Grande–MS, 19 de março de 2024.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Profa. Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves (UFMS/MS)
Orientadora

Profa. Dra. Ana Lúcia Lyrio de Oliveira
Membro Interno PPGDIP-UFMS/MS

Profa. Dra. Mariana Trinidad Ribeiro da Costa Garcia Croda
Membro Externo UFMS

Prof. Dr. James Venturini
Membro Interno PPGDIP-UFMS/MS

Danila Fernanda Rodrigues Frias
Membro Externo, Universidade Brasil

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS por todas as oportunidades e bençãos concedidas a mim, pela força e tranquilidade nos momentos de fraqueza.

Ao meu Pai, minha Mãe, meu irmão, meu marido João Luís e minha filha Beatriz pela paciência e incentivo que sempre me deram.

À minha orientadora, Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves, expresso minha profunda gratidão por seu apoio incondicional e disponibilidade constante. Sua confiança, compreensão e estímulo permanente foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e profissional. Além disso, valorizo imensamente sua amizade ao longo deste percurso.

Ao meu co-orientador, Dr. Luiz Carlos Júnior Alcântara que acompanhou meu percurso no estudo e possibilitou a realização deste projeto.

À Dra. Marta Giovanetti que me acompanhou na construção do meu artigo e possibilitou a realização deste projeto.

Aos meus amigos da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul, Luiz Henrique Ferraz Demarchi, Danielle Ahad das Neves, Karine Ferreira Barbosa, Lívia de Mello Maziero, Marcello Fraiha, Danila Fernanda Rodrigues Frias e Liliane Ferreira da Silva, entre outros os quais me apoiaram e estiveram ao meu lado durante a realização deste curso.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias – PPGDIP/UFMS, sempre muito solícitos.

RESUMO

A dengue, uma doença prevalente transmitida por vetores no Brasil, tem desencadeado surtos urbanos generalizados, representando um risco substancial à saúde pública desde seu surgimento no início de 1916. Investigar a dinâmica dos sorotipos do vírus da dengue (DENV) circulantes em diferentes regiões do Brasil é crucial para a implementação de medidas eficazes de controle e prevenção de doenças. Este estudo, descritivo e retrospectivo, abrange o período de 2021 e 2022 e envolveu 177 amostras de RNA com resultado positivo para arboviroses provenientes do Laboratório Central de Saúde Pública do estado de Mato Grosso do Sul (LACEN MS). Essas amostras foram originárias dos serviços de saúde para diagnóstico de dengue e outras arboviroses circulantes, visando a vigilância epidemiológica. As amostras recebidas continham informações sobre localização, início de sintomas, manifestações clínicas e classificação final. Em resposta à necessidade urgente, realizamos um programa de treinamento in loco em vigilância genômica, em colaboração com o Laboratório Central de Saúde Pública e a Secretaria de Saúde do estado de Mato Grosso do Sul. Essa iniciativa resultou na geração de 177 sequências genômicas de DENV coletadas entre maio de 2021 e maio de 2022, período durante o qual foram notificados mais de 11.391 casos de dengue no estado. Identificamos a co-circulação de dois sorotipos diferentes de dengue (DENV-1 e DENV-2) e observamos a presença de linhagens virais distintas dentro de cada genótipo, indicando múltiplos eventos de introdução de diferentes cepas virais na região. Em análises filogenéticas, as novas cepas de DENV1 foram classificadas como genótipo V e formaram quatro clados distintos (I-IV), sendo que os clados III e IV formaram agrupamentos monofiléticos robustos. No DENV2, foram classificadas no genótipo III BR4 Clado 2, anteriormente identificado no país em 2019. Integrando dados epidemiológicos, nossas descobertas revelaram flutuações temporais na abundância relativa de diferentes sorotipos ao longo de várias temporadas epidêmicas, destacando a dinâmica complexa e evolutiva da transmissão do DENV ao longo do tempo. Esses resultados enfatizam a importância contínua dos esforços de vigilância para monitorar a evolução viral, rastrear padrões de transmissão e orientar intervenções de saúde pública.

Palavras-chave: Dengue vírus. Vigilância genômica. Filodinâmica. Epidemiologia.

ABSTRACT

Dengue, a prevalent vector-borne disease in Brazil, has triggered widespread urban outbreaks, posing a substantial risk to public health since its emergence in early 1916. Investigate the dynamics of dengue virus (DENV) serotypes circulating in different regions of the country. Brazil is crucial for implementing effective disease control and prevention measures. This descriptive and retrospective study covers the period 2021 and 2022 and involved 177 RNA samples with a positive result for arboviruses from the Central Public Health Laboratory of the state of Mato Grosso do Sul (LACEN MS). These samples originated from health services for the diagnosis of dengue and other circulating arboviruses, aiming at epidemiological surveillance. The samples received contained information about location, onset of symptoms, clinical manifestations and final classification. In response to the urgent need, we carried out an on-site training program in genomic surveillance, in collaboration with the Central Public Health Laboratory and the Department of Health of the state of Mato Grosso do Sul. This initiative resulted in the generation of 177 DENV genomic sequences collected between May 2021 and May 2022, during which more than 11,391 cases of dengue were reported in the state. We identified the co-circulation of two different dengue serotypes (DENV-1 and DENV-2) and observed the presence of distinct viral lineages within each genotype, indicating multiple events of introduction of different viral strains in the region. In phylogenetic analyses, the new DENV1 strains were classified as genotype V and formed four distinct clades (I-IV), with clades III and IV forming robust monophyletic groupings. In DENV2, they were classified into genotype III BR4 Clade 2, previously identified in the country in 2019. Integrating epidemiological data, our findings revealed temporal fluctuations in the relative abundance of different serotypes over several epidemic seasons, highlighting the complex and evolutionary dynamics of DENV2 transmission. DENV over time. These results emphasize the continued importance of surveillance efforts to monitor viral evolution, track transmission patterns, and guide public health interventions.

Keywords: Dengue virus. Genomic surveillance. Phylodynamics. Epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 –Regiões de Saúde do estado de Mato Grosso do Sul..... | 14 |
| Figura 2 – Município da Faixa de Fronteira..... | 16 |
| Figura 3 – Estrutura do vírus da dengue | 19 |
| Figura 4 – Replicação do vírus da dengue..... | 20 |
| Figura 5 – Organização genômica dos <i>Flavivírus</i> | 22 |
| Figura 6 - Quadro com a classificação dos genótipos de DENV e suas distribuições. | 23 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE – Potencialização dependente de anticorpos, do inglês Antibody Dependent Enhancement
DENV – Vírus da dengue

C – Proteína do nucleocapsídeo icosaédrico

CEP UFMG – Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Minas Gerais

COVID - 19 – Corona vírus

DENV1 – Vírus da dengue de sorotipo 1

DENV2 – Vírus da dengue de sorotipo 2

DENV3 – Vírus da dengue de sorotipo 3

DEV4 – Vírus da dengue de sorotipo 4

DNA – ácido desoxirribonucleico

E – Glicoproteína de envelope

ELISA – do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* – “Enzimaimunoensaio”

FIOCRUZ/MG – Fundação Oswaldo Cruz de Minas Gerais

GOS – ovoposição gravídica

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

IgM – Imunoglobulina M

IgG – Imunoglobulina G

LACEN/MS – Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul

NS1 – Gene e proteína não-estrutural NS1

NS2A – Gene e proteína não-estrutural NS2A

NS2B – Gene e proteína não-estrutural NS2B

NS3 – Gene e proteína não-estrutural NS3

NS4A – Gene e proteína não-estrutural NS4A

NS4B – Gene e proteína não-estrutural NS4B

NS5 – Gene e proteína não-estrutural NS5

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

prM – Proteína de pré-membrana

PCR – do inglês *polymerase chain reaction* – “reação em cadeia da polimerase”

RE – Retículo endoplasmático

RNSG – Rede Nacional de Sequenciamento Genético

RNA – ácido ribonucleico

RR – Roraima

RT- qPCR – do inglês *reverse transcription polymerase chain reaction* – “Transcriptase Reversa – Reação em Cadeia da Polimerase”

SAGE – Strategic Advisory Group of Experts on Immunization

SARS – CoV-2 - Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SE – Semana Epidemiológica

SES – Secretaria de Estado de Saúde

ssRNA – Ácido Ribonucléico de cadeia simples e de sentido positivo

SMS – Secretarias Municipais de Saúde

TGI – Trans - Golgi

UFMS – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

vRNA – ácido ribonucleico viral

WMP – Word Mosquito Program

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA | 13 |
| 2.1. Breve histórico do vírus da dengue e sua epidemiologia | 13 |
| 2.1.1. Dengue no Estado de Mato Grosso do Sul | 15 |
| 2.2. O vírus da dengue | 18 |
| 2.3. Vigilância Genômica | 21 |
| 2.4. Aspectos Clínicos da Dengue | 26 |
| 2.5. Diagnóstico Laboratorial da Dengue | 28 |
| 2.6. Estratégias de Prevenção e Controle da Dengue | 29 |
| 3. OBJETIVOS | 33 |
| 3.1. Objetivo geral: | 33 |
| 3.2. Objetivos específicos | 33 |
| 4. RESULTADOS | 34 |
| 4.1. Artigo 1 | 34 |
| 5. CONCLUSÃO | 45 |
| REFERÊNCIAS | 47 |
| ANEXO A – ANUÊNCIA DA PESQUISA | 59 |
| ANEXO B – PARECER DO CEP | 60 |
| ANEXO C – INFOCARD | 69 |

1. INTRODUÇÃO

A dengue é causada por um arbovírus transmitido pelos mosquitos *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus* (Morais, Castanha, Montarroyos, 2020). Na última década, tornou-se uma ameaça para cerca de um terço da população humana global, principalmente para habitantes de regiões tropicais e subtropicais onde mosquitos vetores do gênero *Aedes* estão amplamente distribuídos (Kraemer *et al.*, 2015; Lopes, Nozawa, Linhares, 2014).

Os arbovírus são vírus transmitidos por artrópodes (*Arthropod-borne vírus*) e assim designados principalmente, pelo ciclo replicativo que ocorre nos insetos, e pela transmissão aos seres humanos e outros animais pela picada dos hematófagos (Lisboa *et al.*, 2022). Estes arbovírus são membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (Lopes, Nozawa, Linhares, 2014).

O vírus da dengue (DENV), de RNA de fita simples de sentido positivo com um genoma de ~11.000 kb pertencente à família *Flaviviridae* (gênero *Flavivírus*), teve um aumento expressivo por diversos fatores, entre estes, o aumento na mobilidade humana e de mosquitos, o crescimento populacional, a urbanização não planejada, a globalização, as mudanças climáticas e programas mal sucedidos de controle de vetores, entre outros; o que resulta em sérios impactos na saúde e na economia em diversas regiões do mundo (San Martin *et al.*, 2010; Nakase *et al.*, 2023).

O DENV é classificado em quatro sorotipos antígenicamente distintos e geneticamente relacionados (DENV 1-4), cada um dos quais abriga vários genótipos filogeneticamente definidos que não excedem 6% de divergência de nucleotídeos e diferentes distribuições espaço-temporais (Collins *et al.*, 2018; Dang *et al.*, 2020).

O DENV é prevalente em diversas áreas tropicais e subtropicais ao redor do mundo, representando uma séria ameaça à saúde pública, pois aproximadamente 50% da população global, quase 4 bilhões de pessoas, enfrentam o risco de contrair infecções de dengue a cada ano. Ademais, há sobreposição dos sintomas da dengue com os de várias outras enfermidades, o que compromete a detecção da doença, em especial em regiões onde a dengue é endêmica (Brito *et al.*, 2021; OMS, 2023).

A doença não reconhece barreiras geográficas, e, em um mundo cada vez mais interconectado, o surgimento e ressurgimento de doenças infecciosas

representam uma ameaça crescente que pode se disseminar para além das fronteiras internacionais (Puyvallée, Kittelsen, 2019).

Na Região das Américas, há predomínio do gênero *Aedes* e fronteiras com áreas de alta incidência enfrentam um maior risco; além disso, durante o verão do Hemisfério Sul, em que temperaturas e níveis de umidade são elevadas, a dinâmica dos vetores é afetada, o que pode aumentar significativamente a probabilidade de transmissão (OMSa, 2023). O movimento de pessoas através das fronteiras também amplia o potencial de surtos epidêmicos e dados apontam que no contexto brasileiro tem-se a taxa de incidência nas fronteiras de 1,6 vezes superior à média nacional (Costa, Elisângela, Costa, Edgar, 2020).

A dengue, após ressurgir em cenários de extensas epidemias, intensa prevalência e simultânea circulação de diversos tipos virais, também está sendo correlacionada ao aumento de ocorrências graves em várias regiões do mundo (Donalisio, Freitas, Zuben, 2017). As manifestações clínicas variam de infecção assintomática ou leve a formas mais severas, como a dengue grave, que se não tratada adequadamente, pode levar à morte rápida, particularmente em crianças. De forma geral, a dengue apresenta sintomas e características clínicas similares às doenças febris, contudo, fazer um diagnóstico preciso é difícil durante os estágios iniciais em que há a presença de doença febril inespecífica (Vishwakarma, Goyal, 2021).

Em relação aos sorotipos circulantes no país, dados de exames de detecção (biologia molecular e isolamento viral) da semana epidemiológica (SE) 01 a 52 de 2021 apresentaram a prevalência do DENV-1 representando 55,2% (3.697/6.700) das amostras positivas e a do DENV-2 com 44,8% (3.002/6.700) (Brasil, 2022). Em Mato Grosso do Sul, estado endêmico para esta arbovirose, as pesquisas também demonstram o predomínio concomitante dos vírus DENV-1 e DENV-2 no estado (Adelino *et al.*, 2021).

Portanto, o conhecimento dos aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção causada pelo DENV é fundamental para a constante vigilância e monitoramento da evolução viral, o traçado dos padrões de disseminação e o direcionamento das ações de saúde pública. Uma ferramenta tecnológica que possibilita rastrear a evolução em tempo real das formas virais circulantes e facilita a detecção precoce de potenciais novas estirpes é a vigilância genômica.

Frente a este cenário, esta pesquisa teve como objetivo de investigar a dinâmica dos sorotipos do vírus da dengue (DENV) circulantes a dengue em Mato Grosso do Sul, fronteira com Paraguai e Bolívia, a fim de propiciar conhecimento científico para as melhores tomadas de decisão de atividades de vigilância e estudos da epidemiologia genômica no Estado. Assim, esta pesquisa insere-se no programa estabelecido de vigilância genômica entre o Laboratório Central de Saúde – LACEN/MS, Secretaria de Saúde do estado de Mato Grosso do Sul e a FIOCRUZ de Minas Gerais, aprovada no CEP UFMG sob o número 32912820.6.1001.5149.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Breve histórico do vírus da dengue e sua epidemiologia

O *Aedes Aegypti* é originário das florestas africanas e sua ocorrência foi primeiramente descrita no Egito, em 1762 (Tedjou *et al.*, 2018). Estima-se anualmente que ocorram cerca de 390 milhões de casos de infecção pelo DENV em 129 nações, acarretando aproximadamente 25.000 óbitos globalmente a cada ano. A propagação do vírus ocorre por meio da picada de mosquitos fêmeas infectadas pertencentes ao gênero *Aedes spp.*, sobretudo *Aedes Aegypti*, e em menor escala, *Aedes Albopictus* (Stica *et al.*, 2022).

As evidências acumuladas no Brasil, ao longo dos anos, apontam que a introdução no país ocorreu no período colonial, entre os séculos XVI e XIX, durante a comercialização de escravos e na atualidade, é frequentemente encontrado na maioria das regiões tropicais e subtropicais de todo mundo (Zara *et al.*, 2016). Há referências de epidemias de dengue em São Paulo, em 1916, e em Niterói, em 1923, ambas sem diagnóstico laboratorial (Furtado *et al.*, 2019).

Historicamente, o país conseguiu eliminar o *Aedes Aegypti* durante a década de 1940, e essa campanha inspirou a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) a buscar a eliminação nas Américas na década de 1950 (Johansen *et al.*, 2021). No entanto, houve o reaparecimento nas décadas de 1960 e 1970, com a ocorrência de epidemias clássicas de dengue; e, na última década, a morbimortalidade causada por esses vírus nas Américas e na região do Caribe aumentou significativamente (Santos *et al.*, 2023).

Na segunda metade do século XX, a dengue se espalhou pelos trópicos, ameaçando um terço da população mundial, causou doença febril em cerca de 50 a 100 milhões de pessoas, com registros de 500.000 casos de doença grave. É doença infecciosa febril aguda de etiologia viral, sendo a mais importante arbovirose humana que afeta o ser humano e a de maior relevância nas Américas, constituindo-se em sério problema de saúde pública no mundo. Desde 1980, a Região das Américas vem coletando dados epidemiológicos sobre a dengue, o que traz à luz que o vírus se espalhou pela maior parte do território (OMSb, 2023).

A história da dengue no Brasil revela uma trajetória marcada por diversas epidemias e introduções de novos sorotipos do vírus, de acordo com o Ministério da

Saúde brasileiro (2009), sendo a primeira epidemia documentada ocorreu em 1981-1982, em Boa Vista (RR), onde os sorotipos DENV-1 e DENV-4 foram identificados. Em seguida, em 1986, as epidemias atingiram o Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste (Kimura, Fontes, 2022).

Posteriormente, em 1990, o sorotipo DENV-2 foi introduzido, seguido pelo DENV-3 em 2000, ambos no Rio de Janeiro. Durante o período de 2001-2003, o DENV-3 se disseminou rapidamente para 24 estados do país. O DENV-4, por sua vez, foi reintroduzido no país apenas em 2010, no estado de Roraima, e desde então espalhou-se para outras regiões. Essa introdução de novos sorotipos tem sido associada à transmissão contínua da doença no país, alternando-se com a ocorrência de epidemias, especialmente em áreas previamente não afetadas ou que não tiveram alteração do sorotipo predominante (Franco Filho *et al.*, 2023).

É importante destacar que em 2023 ocorreu a reintrodução do DENV-3 Genótipo III na Região Norte do Brasil, associada a uma nova introdução deste genótipo do subcontinente indiano nas Américas. A ausência de transmissão generalizada do DENV-3 no Brasil por mais de 15 anos aumentou a suscetibilidade da população a esse sorotipo, ressaltando a importância da detecção precoce e do monitoramento contínuo. Cenários como esse apresentam risco significativo de epidemias e aumento potencial de casos graves, destacando a necessidade de ações preventivas e vigilância ativa (Naveca *et al.*, 2023).

Mesmo durante a Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional do SARS-Cov-2, que ocorreu de 2019 a 2022, a vigilância da dengue no Brasil permaneceu ativa. No entanto, este período apresentou desafios significativos, como a falta de leitos, sobrecarga dos sistemas de saúde, baixas notificações e a ocorrência de infecções conjuntas por dengue e COVID-19, resultando em confusão entre os diagnósticos das doenças pela semelhança de sintomas iniciais (Lorenço, Azevedo, Chiaravalloti-Neto, 2020).

Durante as semanas epidemiológicas 1 a 52 de 2022, foram notificados aproximadamente 2.809.818 casos de dengue no Brasil, com uma incidência acumulada de 282,96 casos por 100.000 habitantes. É importante ressaltar que a incidência desta doença tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas, conforme relatado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em 2023. Além disso, países do Cone Sul do continente americano, incluindo Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai,

destacaram-se com a maior incidência da doença, respondendo por mais de 50% dos casos em toda a região das Américas (Costa, Elisângela, Costa, Edgar, 2020).

No mesmo ano, no Brasil, foram 1.409.951 casos prováveis de dengue, aumento de 165,36% em relação ao ano de 2021, que apresentou 531.336 casos prováveis notificados. Na análise de regiões, o Sudeste registrou a maior quantidade de notificações, com 453.993 (32,20%), seguido da Centro-Oeste com 343.189 (24,34%), do Sul que totalizou 315.703 (22,39%), do Nordeste com 245.431 (17,41%), e o Norte que registrou 50.980 casos (3,62%). Neste contexto, São Paulo foi o estado com maior número de casos (351.589), seguido de Goiás (208.605), Paraná (161.426), Ceará (42.772) e Tocantins (21.149) (Ferreira *et al.*, 2023).

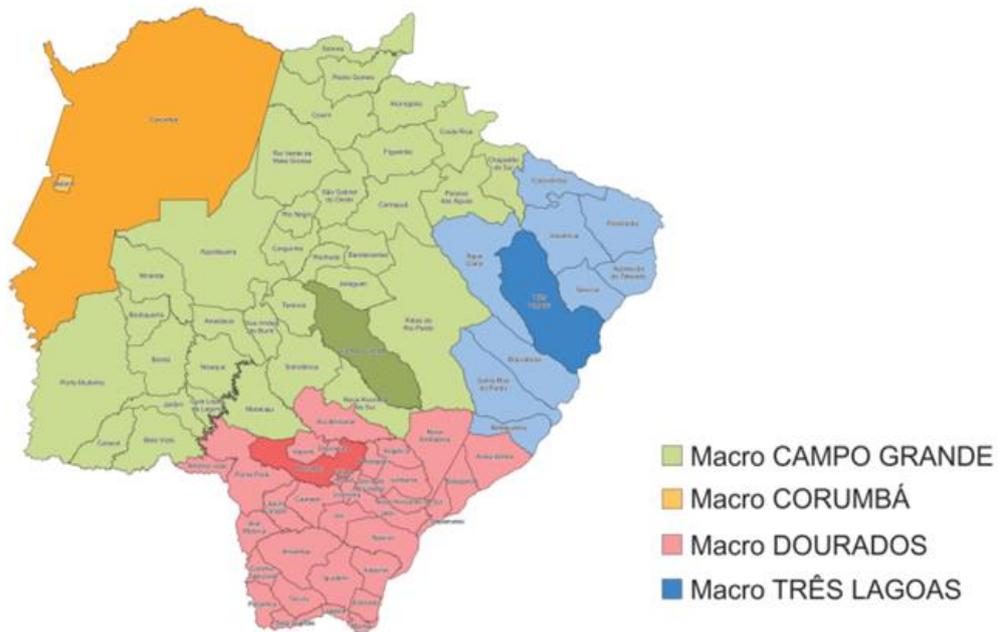
A crescente incidência e disseminação geográfica das arboviroses, como Chikungunya e Dengue, representam um desafio significativo para a saúde pública na Região das Américas, sendo responsável pelo aumento substancial de casos na área, sendo que as epidemias ocorrem regularmente a cada três a cinco anos (Espinal *et al.*, 2019).

2.1.1. Dengue no Estado de Mato Grosso do Sul

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2022, Mato Grosso do Sul apresentou uma população estimada de 2.757.013 habitantes, com densidade demográfica de 7,72 hab/km² e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) em 0,742, com um território de 357.142,082 km² (IBGE, 2023).

Em 79 municípios que estão divididos em quatro regiões de saúde: Campo Grande, Corumbá, Dourados e Três Lagoas (figura 1):

Figura 1. Regiões de Saúde do estado de Mato Grosso do Sul.



Fonte: SES – Mato Grosso do Sul, Plano Estadual de Saúde - 2019-2023.

Mato Grosso do Sul é considerado um estado de alto risco para transmissão da dengue pois além das condições climáticas, a proximidade com países vizinhos facilita a dispersão do vetor.

Dos 79 municípios de Mato Grosso do Sul, 45 deles têm parte ou todo o território localizado na faixa de fronteira com o Paraguai e/ou a Bolívia. Essa faixa de 150 quilômetros de largura soma 143 mil quilômetros quadrados, ou 40% dos 357,1 mil km² que formam o território sul-mato-grossense. Entre eles estão as fronteiras Ponta Porã, Amambai e Mundo Novo e outras nem tão próximas, como Dourados. O município de Corumbá, vizinho da Bolívia é o de maior extensão territorial de Mato Grosso do Sul e do Centro-Oeste com 64,7 mil km², sendo 72,3% de sua área na faixa de fronteira, como apresentado a seguir na figura 2 (IBGE 2023):

Corumbá (BRASIL, 2005a). Em 2020, ocorreu o registro do maior número de casos de dengue na Bolívia com 111.347 casos destes, 33% (n=37.293) entre as SE 1 a 6. Segundo a Organização Panamericana da Saúde, em 2022, houve a circulação do vírus da dengue tipo 1 e 2 (DENV 1 e 2), e no ano de 2023 apresentou 31.283 casos de dengue notificados, com predomínio da circulação do vírus da dengue tipo 2 (DENV 2) (OMSa, 2023; OPAS, 2022).

Nas regiões de fronteira internacional, as barreiras delimitadas por critérios político-administrativos tornam as ações de vigilância e controle de doenças como a dengue ainda mais difíceis, sendo que a movimentação de pessoas através das fronteiras representa um desafio significativo no âmbito da saúde pública, bem como, na organização dos serviços de saúde, na implementação de ações territoriais, como imunização, controle de vetores e gestão ambiental, tornando mais complexa devido a essa dinâmica de mobilidade (Suárez-Mutis *et al.*, 2010).

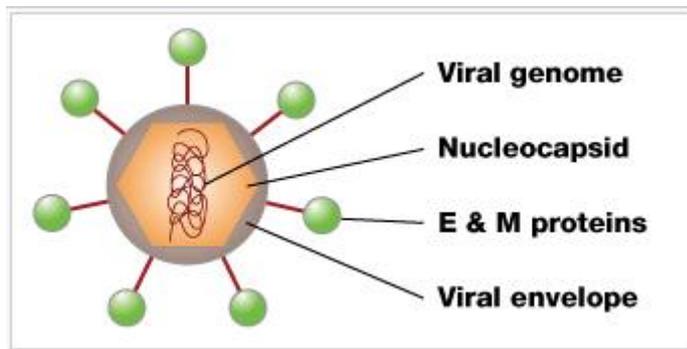
Em 2021, até a SE 51, o Estado registrou 11.210 casos prováveis de dengue, apresentando a taxa de incidência de 401,2 casos por 100 mil hab., 14 óbitos confirmados e, no isolamento viral de 79 amostras, foram identificadas sete amostras positivas para DENV-1 + DENV-2 (8,9%), duas amostras positivas para a DENV-1 (2,5%) e 20 amostras de DENV-2 (25,3%) (Mato Grosso do Sul, 2021). Já no ano de 2022, até a SE 52, foram registrados 27.111 casos prováveis de dengue, taxa de incidência de 965,0 casos por 100 mil hab., 23 óbitos confirmados e, das 79 amostras enviadas para isolamento viral, três amostras foram positivas para DENV-1 + DENV-2 (3,8%) e 63 amostras positivas para a DENV-1 (79,7%), mostrando o aumento de 59% de casos registrados para o mesmo período analisado (Mato Grosso do Sul, 2022). Há de se reiterar os demais estudos que apontam o predomínio destes sorotipos em Mato Grosso do Sul, consoante ao país (Adelino *et al.*, 2021).

2.2. O vírus da dengue

O DENV é esférico e envelopado com aproximadamente 50 nm (1 nm é um milionésimo de 1 mm) de diâmetro exibindo um capsídeo icosaédrico e um envelope lipídico; seu genoma é composto por ácido ribonucléico de cadeia simples e sentido positivo (ssRNA) de aproximadamente 11kb de comprimento, codifica dez proteínas virais: três estruturais (núcleo, associadas à membrana e envelope) e sete não estruturais (Zhang, Sol, Rossmann, 2015).

A proteína do envelope é responsável pelo reconhecimento específico das células hospedeiras e pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes protetores e observado as proteínas estruturais encontram-se a proteína do nucleocapsídeo (C), a proteína de pré-membrana (prM) e a glicoproteína de envelope (E), conforme figura 3, já as proteínas não estruturais têm sido associadas à patogênese das formas graves da doença (Pozzeto, Memmi, Garraud, 2015).

Figura 3. Estrutura do vírus da dengue



Fonte: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/dengue-viruses-22400925/>

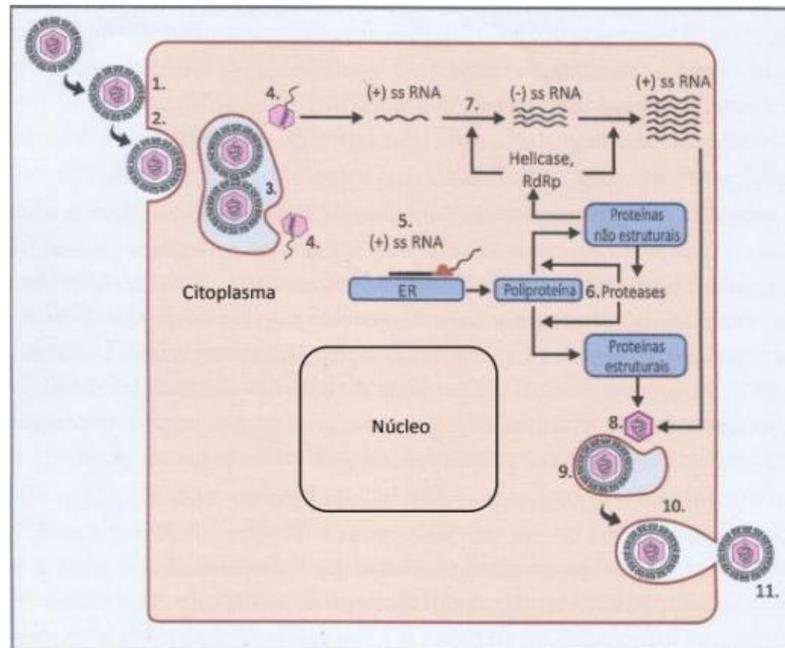
O DENV inicia seu processo de infecção no homem por meio da picada da fêmea do mosquito *Aedes Aegypti* previamente infectada, inoculando o vírus armazenado nas glândulas salivares (Farias, 2021). Qualquer um dos quatro sorotipos pode causar altos níveis de viremia em humanos com duração média de quatro a cinco dias, com variação de dois a 12 dias (Palomares-Reyes *et al.*, 2019; Wilder-Smith *et al.*, 2019).

Em relação ao ciclo de replicação do DENV, após a transmissão, o vírus infecta inicialmente as células de Langerhans e células dendríticas residentes da pele do hospedeiro, em seguida, replica-se no citoplasma de células musculares estriadas e/ou lisas e fibroblastos, processo interação patógeno-hospedeiro, inicia-se com a ligação a receptores presentes na superfície das células do hospedeiro, seguido da endocitose de partículas virais (Guzman *et al.*, 2016).

O genoma viral serve como RNA mensageiro, que por sua vez, após ser traduzido pelos ribossomos celulares, origina a proteína polipeptídica do DENV, que em seguida, será clivada nos diferentes componentes virais (estruturais e não-estruturais) e, por conseguinte, o material genético é altamente replicado, associa-se

com as proteínas estruturais e, assim, formam o envelope, conforme esquematizado na figura 4 (Guzman *et al.*, 2016).

Figura 4. Replicação do vírus da dengue



Fonte: Adaptada Guzman *et al.*, 2016.

Após o vírus ser inoculado no indivíduo acontece uma primeira replicação nas células musculares estriadas lisas como também nos linfonodos locais, dessa forma, tem início a viremia e disseminação do vírus por todo o organismo, podendo circular livremente no plasma ou no interior de macrófagos, devido ao tropismo que o vírus possui por células fagocitárias (De Oliveira, 2023).

A montagem do vírus ocorre na superfície do retículo endoplasmático (RE) quando as proteínas estruturais e o RNA recém-sintetizado brotam do RE e as partículas virais imaturas são transportadas através da rede trans-Golgi (TGN), onde amadurecem e se convertem em sua forma infecciosa e os vírus maduros são então liberados da célula e podem infectar outras células. O DENV se liga à superfície de uma célula hospedeira e entra na célula por um processo chamado endocitose, funde-se com a membrana endossomal e é liberado no citoplasma. A partícula do vírus se desfaz, libera o genoma viral e o RNA viral (vRNA) é traduzido em um único polipeptídeo que é cortado em dez proteínas, e o genoma viral é replicado (Mukhopadhyay, Kuhn, Rossmann, 2005).

2.3. Vigilância Genômica

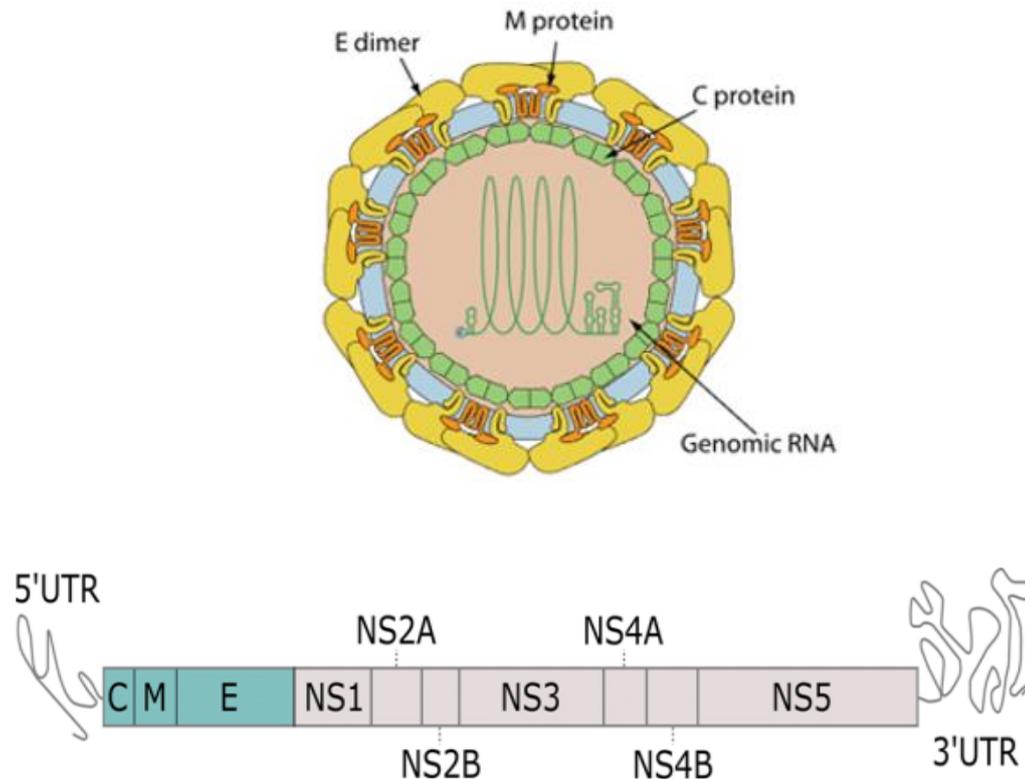
A vigilância genômica desempenha um papel essencial na detecção precoce de vírus que surgem ou ressurgem, permitindo um melhor entendimento de seu comportamento dinâmico e disseminação, o sequenciamento em tempo real de genomas virais desempenha um papel crucial na contenção de epidemias emergentes e reemergentes (Faria *et al.*, 2016).

A análise e geração desses genomas oferecem informações valiosas para a caracterização da diversidade genética dos vírus, a reconstrução das origens das epidemias, a estimativa das taxas de transmissão e a previsão de futuros surtos, além disso, o conhecimento dos genomas virais em circulação é fundamental para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos inovadores, bem como para o aprimoramento dos métodos diagnósticos sorológicos e moleculares (Faria *et al.*, 2017).

No entanto, a análise de dados virais é especialmente complexa devido à grande diversidade dos vírus e sua tendência a se afastar dos padrões genômicos de referência. A rápida expansão da genômica produz dados excessivamente mais rápidos do que se consegue analisar e extrair informações significativas, o que é um desafio, pois a velocidade com que novos vírus são identificados está aumentando, novos vírus continuam a surgir e há uma relativa falta de sequências virais presentes em amostras metagenômicas (Vilsker, 2019).

A organização genômica do *Flavivírus* está ilustrada na figura 5, em que o genoma da dengue codifica uma poliproteína que é processada em três proteínas estruturais (capsídeo, pré-membrana ou membrana e envelope) e sete não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5). Existe variação genética dentro de cada sorotipo, sendo que algumas podem ser mais virulentas ou têm maior potencial “epidêmico”, como as que causaram epidemias inesperadamente grandes no Brasil nos últimos 20 anos, surtos particularmente problemáticos em 2002, 2008, 2010 e 2012, 2013 (Collins *et al.*, 2018; Dwivedi *et al.*, 2017; Rice *et al.*, 1985; Wilder-Smith *et al.*, 2019).

Figura 5. Organização genômica dos *Flavivírus*



Proteínas estruturais (C, prM, E) e não estruturais não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5) flaqueadas pelas regiões não codificantes (5' e 3' UTR). Figuras adaptadas de: Zhang et al, 2003; Fonte: Guzman *et al.*, 2010.

Existem quatro sorotipos denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, que são divididos em 19 genótipos, cinco em DENV1 (1I-V), seis em DENV2 (2I-VI) e quatro em DENV3 (3I, 3II, 3III, 3V) e DENV4 (4I-IV), podendo ter diferentes distribuições espaço-temporais, e cada genótipo pode ser subdividido em múltiplas linhagens. O termo 'genótipo' foi originalmente definido por Rico-Hesse (1990) como um agrupamento de vírus do dengue que possui uma divergência na sequência de nucleotídeos de não mais do que 6% em uma determinada região do genoma (Harapan *et al.*, 2020).

Vale ressaltar que há estudos que observaram que as infecções heterotípicas dos sorotipos são o maior fator de risco para desfechos clínicos graves (Harapan *et al.*, 2020; Adelino *et al.*, 2021; Giovanetti *et al.*, 2020). Com base na diversidade genética e distribuição geográfica, os genótipos também podem diferir na virulência/transmissibilidade viral (Cunha *et al.*, 2016).

Apresenta-se na figura 6 a subdivisão de cada sorotipo em diferentes genótipos e sua distribuição geográfica (Harapan *et al.*, 2020):

Figura 6. Quadro com a classificação dos genótipos de DENV e suas distribuições.

| SOROTIPO | GENÓTIPO | DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA |
|--------------|--------------------|---|
| DENV1 | I | Isolados do Sudeste da Asiático, China e Leste da África |
| | II | Isolados da Tailândia (1950-1960) |
| | III | Isolado silvestre da Malásia |
| | IV | Isolados das Ilhas do Oeste do Pacífico e da Austrália |
| | V | Isolados das Américas, Oeste da África e algumas isolados da Ásia |
| DENV2 | Asiático I | Isolados da Malásia e Tailândia |
| | Asiático II | Isolados do Vietnã, China, Taiwan, Sri Lanka e Filipinas |
| | Cosmopolita | Isolados da Austrália, África Oriental e Ocidental, Ilhas do Oceano Índico e Pacífico, Subcontinente Indiano e do Oriente Médio |
| | Americano | Isolados da América Latina e isolados mais antigos do Caribe, Subcontinente Indiano e Ilhas do Pacífico (1950-1960) |
| | Asiático/Americano | Isolados da Tailândia e Vietnã e isolados coletados nas Américas |
| | Silvestre | Isolados coletados de humanos, mosquitos silvestres e primatas sentinelas no Oeste da África e Sudeste da Ásia |
| DENV3 | I | Isolados da Indonésia, Malásia, Filipinas e isolados recentes das Ilhas do Pacífico Sul |
| | II | Isolados da Tailândia, Vietnã e Bangladesh |
| | III | Isolados do Sri Lanka, Índia, África, Samoa e um isolado da Tailândia (1962) |
| | IV | Isolados de Porto Rico, América Central, América Latina e um isolado de Taiti (1965) |
| DENV4 | I | Isolados da Tailândia, Filipinas, Sri Lanka e Japão |
| | II | Isolados da Indonésia, Malásia, Taiti, Caribe e Américas |
| | III | Isolados da Tailândia (1997-2001) |
| | IV | Isolados silvestres da Malásia |

Fonte: Harapan *et al.*, 2020.

A introdução de novos genótipos ou linhagens do vírus da dengue (DENV) em populações suscetíveis tem o potencial de desencadear epidemias significativas e de impactar o desenvolvimento de vacinas. Isso ocorre porque as propriedades antigênicas podem variar consideravelmente entre os diferentes genótipos e linhagens (Choudhury, Lott, Aaskov, 2014).

No Brasil, a presença de diferentes sorotipos de dengue tem representado um desafio significativo por pelo menos três décadas, com o registro de casos envolvendo os sorotipos 1 (genótipos III e V), 2 (genótipo III) e 3 (genótipos I, III, IV e V) aumentando desde os anos 1990 (Franco Filho *et al.*, 2023).

De acordo com relatos epidemiológicos, as recentes epidemias de dengue no Brasil e na América do Sul foram impulsionadas principalmente pela circulação dos sorotipos DENV-1 e DENV-2, sendo que o DENV-2 contribuiu substancialmente para a mortalidade relacionada à dengue na região (Giovanetti *et al.*, 2022). Desde a

introdução do DENV-2 no Brasil, na década de 1990 até 2020, apenas o genótipo III foi detectado no país, e um novo genótipo, cosmopolita (genótipo II), foi detectado pela primeira vez no Brasil a partir de um caso humano notificado no estado de Goiás (região Centro-Oeste) em novembro de 2021. Este foi o segundo registro oficial desse genótipo nas Américas, após um surto no Peru em 2019, e o aumento da gravidade da dengue no continente pode ser atribuído à mudança da presença de um único sorotipo para uma situação hiperendêmica, devido à presença simultânea de vários sorotipos e à entrada de novos genótipos (Amorim *et al.*, 2023).

A vigilância da diversidade de sorotipos circulantes torna-se fundamental para a saúde pública já que descobertas recentes sugerem que a imunidade gerada por diferentes genótipos do mesmo sorotipo pode ser mais complexa do que até então sabia-se. Há de se avançar em pesquisas de genótipos, desfechos clínicos e saúde pública, temática ainda pouco conhecida, visando contribuir na compreensão de infecções heterotípicas (Adelino *et al.*, 2021; Giovanetti *et al.*, 2020).

Assim, a melhor maneira de identificar, monitorar e determinar o grau de dispersão de variantes virais é através do estabelecimento de programas de vigilância genômica, nos quais são aplicadas tecnologias de sequenciamento genômico, que permitem a análise do genoma viral completo, a fim de detectar os perfis mutacionais que caracterizam cada variante, elemento essencial para a gestão e caracterização destas epidemias virais (Jaspe *et al.*, 2023).

Devido à simultânea presença de diversos vírus disseminados por mosquitos, o aumento dessas doenças exantemáticas está se tornando mais comum no Brasil, isso complica a interpretação de dados epidemiológicos individuais, como a contagem de casos, que poderia nos auxiliar na compreensão da propagação de qualquer um desses vírus. Neste contexto, a vigilância genômica desempenha um papel vital ao permitir a rápida detecção e rastreamento da transmissão dos vírus propagados por mosquitos (Maia *et al.*, 2020).

Serve para avaliar a prevalência de linhagens e o impacto desses vírus em populações humanas; bem como, dados genômicos e metadados epidemiológicos significativos são essenciais para o alerta precoce de surtos de vírus; compreender o potencial epidêmico de cepas de vírus endêmicas e recém-introduzidas; introdução precoce de novas cepas em populações ingênuas; detecção de emergência de linhagens mais virulentas e linhagens de vírus resistentes a intervenções como vacinas, drogas antivirais e várias intervenções de controle de vetores (por exemplo,

estratégias de mosquitos infectados por *Wolbachia-spp*); avaliação da efetividade da intervenção; caracterização da rede de transmissão entre vertebrados, incluindo humanos, e espécies de vetores; e detecção de variantes genômicas que poderiam afetar os ensaios moleculares (Wallau, 2023).

Com a pandemia do SARS - CoV-2 em 2020, o Ministério da Saúde, propôs a Rede Nacional de Sequenciamento Genético (RNSG) para Vigilância em Saúde, em consonância com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a implantação de uma rede de sequenciamento global para o SARS-CoV-2, o projeto de descentralização do sequenciamento genético faz parte do Plano de Ação de Vigilância Genômica da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, visando não apenas o SARS-CoV-2, mas também a vigilância genômica de outros agravos de importância em saúde pública e do monitoramento de patógenos emergentes e reemergentes (Brasil, 2023).

Em 2021, para a OMS apoiar ativamente os países a fortalecer o sistema Vigilância Genômica ativa, e aumentar as capacidades globais de sequenciamento, incentivando a rapidez compartilhamento de dados, incluindo metadados, solicitou aos Estados-Membros a aumentarem a sua capacidade de detectar novas ameaças, inclusive por meio de laboratório técnicas, como o sequenciamento genômico desenvolveu a estratégia global de vigilância genômica para patógenos com potencial pandêmico e epidêmico, 2022-2032 (OMS, 2022).

Essa estratégia destaca o papel especializado da genômica como uma capacidade transversal no âmbito da saúde mais ampla, no entanto, em alguns contextos, o redirecionamento de capacidades teve um custo para os programas de doenças e suas necessidades de vigilância e diagnóstico. Além disso, questões como a escala, representatividade geográfica, pontualidade, qualidade e capacidade de comparação e integração de resultados da vigilância genômica com resultados da vigilância epidemiológica e clínica ainda permanecem fracas. O objetivo é fornecer uma visão unificadora para o uso da genômica como uma adição poderosa para atender às necessidades de saúde pública na preparação e resposta a pandemias e epidemias (OMS, 2022).

O estudo da estrutura genética e a identificação de prováveis populações-fonte ou populações brasileiras isoladas que possam ser alvos eficientes de controle podem contribuir para desenvolver melhores estratégias para controlar a disseminação desse vetor e das doenças que ele transmite, também pode fornecer informações sobre os

papéis dos fatores ambientais e induzidos pelo homem que podem contribuir para a disseminação de vetores ou doenças (Kotsakiozi *et al.*, 2017).

As abordagens de filogenia e evolução molecular computacional oferecem uma perspectiva mais aprofundada no que se refere ao padrão evolutivo dos genomas emergentes do vírus da dengue, a exploração dos processos evolutivos e dos padrões de disseminação da dengue no contexto brasileiro, podendo ser alcançado por meio da aplicação de gráficos de controle e da análise espacial das doenças endêmicas de importância nacional em termos sanitários, sendo assim, influência significativa tanto na dimensão epidemiológica quanto na esfera social e tem o potencial de fornecer suporte para iniciativas de assistência à saúde (Terra *et al.*, 2021).

Por fim, destacamos a abordagem de vigilância genômica como uma estratégia fundamental para monitoramento da transmissão viral e melhor entendimento de suas epidemias, fatores cruciais para a implementação de medidas de controle efetivas, especialmente importantes, e, em especial, quando preparação dos serviços de saúde, controle vetorial, vacinas e/ou tratamento específico não estão disponíveis.

2.4. Aspectos Clínicos da Dengue

O Ministério da Saúde (MS) adota desde 2014 a classificação recomendada pela OMS, que divide a patologia em dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave (Brasil *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas incluem principalmente febre aguda, acompanhada de sangramento sob a pele ou mucosa e trombocitopenia, que pode ser fatal se não for diagnosticada e tratada de forma rápida e eficaz (Dang *et al.*, 2020; Vishwakarma, Goyal, 2021).

O paciente apresenta febre e duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgia, artralgia, petéquias, prova do laço positiva e leucopenia. Para se adequar em um caso suspeito de dengue, o paciente deve ter a epidemiologia compatível, definida por viver em área com casos positivos de dengue ou ter viajado nos últimos 14 dias para área com ocorrência de transmissão da doença (Brasil, 2016).

A grande maioria dos casos de dengue apresenta-se com quadros leves e autolimitados, entretanto, como é uma doença muito dinâmica deve-se ficar atento a

aspectos de piora de prognóstico, e que sugerem internação com os seguintes critérios: presença de sinais de alarme; recusa na ingestão de alimentos e líquidos; comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade; plaquetas $< 20.000/mm^3$, independentemente de manifestações hemorrágicas; impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde, comorbidades descompensadas como diabetes mellitus, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, crise asmática, entre outras; e outras situações a critério médico (Brasil, 2016).

Estudos realizados em populações com alta prevalência de diabetes, hipertensão e insuficiência renal em casos graves e fatais de dengue, propuseram que essas condições crônicas de saúde podem aumentar o risco de resultados adversos mesmo em pacientes submetidos a adequado atendimento clínico. Variáveis como o estado de saúde específico do hospedeiro, infecções secundárias e barreiras ao acesso oportuno aos cuidados de saúde foram descritos como potenciais contribuintes para desfechos fatais na dengue (Rojas *et al.*, 2019).

A infecção por um sorotipo pode fornecer imunidade ao sorotipo homólogo, mas não a outros, e uma pessoa pode ser progressivamente infectada por cada sorotipo, o agente patogênico apresenta mais de três variantes distintas, porém similares (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) (Mohapatra *et al.*, 2022).

Um indivíduo em uma área endêmica pode se infectar com até quatro infecções diferentes na vida, porque a infecção por DENV com qualquer sorotipo fornece apenas imunidade contra essa espécie e os outros sorotipos podem comprometer gravemente o sistema imunológico. Os distintos genótipos do vírus da dengue podem resultar em variados perfis clínicos e epidemiológicos, por isso a precisão na identificação das características clínicas correlacionadas com cada genótipo tem sido desafiadora. Há relatos que abordam que a forma grave da doença ocorre predominantemente em casos de infecção pelo DENV - 2 e DENV - 3, enquanto o DENV - 4 está geralmente associado a manifestações clínicas mais leves (Hanan *et al.*, 2022).

A imunidade adquirida através de infecções prévias propicia um fenômeno de amplificação induzido por anticorpos ADE (Aumento Dependente de Anticorpos), ocasionando elevadas cargas virais e a liberação de marcadores inflamatórios durante episódios de reinfecção por variantes distintas, especialmente após as segundas exposições (Donalisio, Freitas, Zuben, 2017).

Indivíduos que foram infectados com um sorotipo do DENV têm imunidade protetora de longo prazo contra a reinfeção com o mesmo sorotipo, existe também resistência transitória à infecção por outros sorotipos do vírus, mas essa imunidade protetora heterotípica dura apenas alguns meses, após os quais os indivíduos ficam novamente suscetíveis à infecção por outros sorotipos (infecção secundária pelo DENV, subseqüentemente, a resposta imunitária de reação cruzada remanescente a outros sorotipos tem o potencial de aumentar o risco de desenvolvimento de doença hemorrágica (Rothman, 2011).

2.5. Diagnóstico Laboratorial da Dengue

O diagnóstico da dengue é desafiador devido à similaridade clínica que apresenta com outras arboviroses, à dificuldade de acesso a laboratórios de referência para a realização de diagnósticos moleculares e sorológicos diferenciados, além da presença de reações sorológicas cruzadas (Hennessey, Fischer, Staples, 2016).

O diagnóstico inicial é clínico, seguido de exames laboratoriais, no início da doença, as manifestações clínicas incluem uma ampla série de sintomas, variando de infecção assintomática ou leve, dengue típica e a dengue grave (Valdivia-Conroy *et al.*, 2023).

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado através de métodos que visam detectar antígenos virais ou anticorpos específicos (métodos sorológicos), assim como a identificação de ácidos nucleicos por meio da técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) (Vishwakarma, Goyal, 2021).

Podem ser realizados testes laboratoriais diretos (isolamento viral por cultura e detecção de ácidos nucleicos por PCR reverso da transcriptase RT-PCR) ou indiretos (detecção de anticorpos IgM e IgG por ELISA), os testes diretos podem ser realizados por RT-PCR convencional e RT-PCR em tempo real (RT-qPCR), incluindo a detecção do antígeno glicoproteína não estrutural 1 (NS1) da dengue, que é secretado pelas células infectadas (Hanan *et al.*, 2022; Tang Ooi, 2012).

A RT-PCR é uma ferramenta diagnóstica altamente sensível e específica que pode ser utilizada tanto em contextos clínicos como de vigilância em saúde pública, devido à sua capacidade de fornecer um resultado positivo durante os primeiros cinco dias da doença e permitem a detecção do ácido nucleico dos quatro sorotipos do

vírus (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4), são testes altamente sensíveis e específicos (Palomares-Reyes *et al.*, 2019).

2.6. Estratégias de Prevenção e Controle da Dengue

Atualmente, os esforços de prevenção e combate ao *Aedes* concentram-se no controle dos mosquitos e na vigilância viral nas populações humanas e mosquitos, dado ao aumento da ameaça representada pelo DENV e a importância do controle vetorial para reduzir a transmissão. Sabe-se de a importância compreender e mapear o potencial de transmissão do DENV pelo *Aedes Aegypti*, seu principal vetor e o quanto este conhecimento desempenha um papel fundamental no planejamento e controle dos sistemas de saúde (Nakase *et al.*, 2023).

A principal forma de redução dos casos de dengue é o controle e a eliminação do vetor, que com a expansão urbana tornou as epidemias da dengue mais frequentes, e os ovos da fêmea do *Aedes Aegypti* contendo o vírus encontram, nas cidades, condições adequadas para seu amadurecimento e eclosão, em casas e terrenos baldios. Os recipientes domésticos, bem como lixo urbano acumulado e descartado incorretamente são extremamente propícios para o acúmulo de água parada e limpa, favorecendo o desenvolvimento de focos e a sua disseminação em regiões residenciais (Oliveira, 2022).

Observa-se, principalmente nos últimos tempos, um aumento nos recursos destinados pelo governo para o planejamento e a criação de políticas e programas voltados ao controle de doenças endêmicas, mas essas doenças ainda permanecem como um desafio significativo para gestores e profissionais da área de saúde em escala global, e isso se deve ao fato de que tais doenças têm uma natureza intrinsecamente ligada a fatores sociais e ambientais, implicando que medidas preventivas para combater os mosquitos transmissores devem ser implementadas de forma amplamente participativa, envolvendo toda a população e diferentes segmentos da sociedade (Santos, Vieira, 2023).

É crucial que as esferas governamentais trabalhem juntas para assegurar o acesso a informações sobre a prevalência da doença, taxas de infestação em edificações e número de casos, abrangendo tanto os cidadãos quanto os profissionais de saúde e as estratégias de comunicação e mobilização social devem ser

conduzidas de maneira colaborativa entre diversos setores da sociedade, com apoio de organizações da sociedade civil (Brasil, 2009).

O Ministério da Saúde, em cooperação com as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e Secretarias Municipais de Saúde (SMS), deve implementar treinamentos e capacitações para profissionais de saúde envolvidos em assistência médica, vigilância epidemiológica, controle de vetores e comunicação para garantir que estejam preparados para enfrentar o desafio da dengue (Brasil, 2009).

Diante desse desafio, é preciso avançar em outros métodos alternativos de controle para contribuir com a mitigação destas arboviroses, o controle do mosquito vetor é uma das melhores estratégias para prevenir essas doenças, contudo, algumas formas clássicas de controle como métodos químicos não estão sendo suficientes para evitar seu avanço (Zara *et al.*, 2016).

No Mato Grosso do Sul, com intuito de atender a demanda da região e auxiliar no controle do mosquito e principalmente das arboviroses que é transmissor, foi lançada em dezembro de 2020, uma biofábrica do Método Wolbachia em Campo Grande (MS), viabilizando a produção de mosquitos *Aedes aegypti* com Wolbachia para atender a capital sul mato-grossense, em parceria entre o Ministério da Saúde, o World Mosquito Program (WMP Brasil), a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a prefeitura de Campo Grande e o governo de Mato Grosso do Sul (Brasil, 2020).

Essa nova abordagem para o controle da dengue visa a longevidade do mosquito e não a abundância, por meio da introdução de uma cepa bactéria hereditária intracelular *Wolbachia pipientis*, em populações de *Aedes Aegypti*. Como o período de incubação extrínseca de vírus e parasitas dentro do mosquito vetor é longo em relação ao tempo de vida do inseto, as infecções por Wolbachia podem invadir populações de mosquitos e reduzir a expectativa de vida adulta do vetor previstas para reduzir a transmissão do patógeno sem eliminar a população de mosquitos (Moreira *et al.*, 2009).

Outra estratégia utilizada é a vigilância de mosquitos usando armadilhas pegajosas de oviposição gravídica (GOS) para dengue poderia potencialmente prever as infecções (Mohapatra *et al.*, 2024). A ovitrampa é um tipo de armadilha considerado muito eficiente, pois permite verificar a presença dos mosquitos durante o ano inteiro; não somente durante as chuvas, mas também no período da seca e, ao atrair a fêmea grávida, diminui a possibilidade da oviposição (Miyazaki *et al.*, 2009).

A medida de controle mais promissora, sendo prioridade na ausência de controle efetivo e sustentado dos vetores é a vacinação contra Dengue. Sabe-se que os principais obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina é a complexa patogênese e o efeito do aumento dependente de anticorpos do DENV juntamente com as alterações genômicas ao longo do tempo; mas já existem atualmente algumas vacinas universalmente aprovadas contra o DENV, sendo as vacinas (Dengvaxia e Qdenga) as que estão sendo utilizadas conforme critérios estabelecidos (Roy, Bhattacharjee, 2021; Mohapatra *et al.*, 2024).

A OPAS/OMS por intermédio do Grupo Técnico Consultivo sobre Imunização das Américas reiterou a recomendação do Grupo Estratégico Consultivo de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS sobre a introdução da vacina dengue (atenuada), para as pessoas de 6 a 16 anos que vivem em ambientes com alta carga de dengue e alta intensidade de transmissão (OPAS, 2024; SAGE/OMS, 2024).

Estudos mostram que uma vacina contra a dengue para crianças de 9 anos e crianças mais velhas e adultos que têm evidências sorológicas de dengue anterior foi licenciada em muitos países e um ensaio diferente da vacina contra a dengue para crianças de 4 a 16 anos demonstrou diminuição na dengue clínica e diminuição nas hospitalizações (Fonseca, 2023).

Considerando as recomendações da OMS e da OPAS propondo a vacinação dentro da faixa etária de 6 a 16 anos de idade, o Ministério da Saúde estratificou em recortes distintos (6 a 16 anos, 9 a 14 anos, e 10 a 14 anos), e selecionadas dentro do limite de doses disponíveis, a fim de encontrar o melhor equilíbrio entre população beneficiada e extensão territorial coberta em função do número de doses de vacina estimadas para 2024 (Brasil, 2024).

A campanha de vacinação contra dengue iniciou no Brasil no dia 10 de fevereiro de 2024, com a faixa etária de 10 a 14 anos, baseando-se nas taxas de hospitalização por dengue nos últimos 5 anos no Brasil, sendo que para a escolha das regiões de saúde que serão contempladas pela vacinação foram definidos critérios considerando o quantitativo de doses restrito, baseado na capacidade de produção e entrega do laboratório produtor (Brasil, 2024).

Dessa forma, a vacinação surge como um complemento às estratégias já em prática para controlar e prevenir a dengue e é fundamental manter todas as precauções tanto individuais quanto comunitárias para conter a propagação do

mosquito *Aedes aegypti*, que não só é vetor da dengue, mas também de outros arbovírus.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

Investigar as características genéticas e a dinâmica de dispersão do vírus da dengue no contexto da sua reemergência recente no Mato Grosso do Sul.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar a sequência genômica dos diferentes sorotipos do vírus detectados em amostras clínicas.
- Identificar as linhagens virais das sequências genômicas geradas.
- Caracterizar a história evolutiva e o padrão de dispersão dos vírus sequenciados.

4. RESULTADOS

Os resultados obtidos na presente dissertação foram apresentados sob a forma de artigo científico listado abaixo:

4.1. Artigo 1

Dengue Fever Surveillance in Mato Grosso do Sul: insights from genomic analysis and implications for Public Health Strategies.

Revista de publicação: *Viruses*

DOI: <https://doi.org/10.3390/v15091790>

Article

Dengue Fever Surveillance in Mato Grosso do Sul: Insights from Genomic Analysis and Implications for Public Health Strategies

Larissa Domingues Castilho de Arruda ^{1,2,†}, Marta Giovanetti ^{3,4,*}, Vagner Fonseca ^{5,†}, Marina Castilhos Souza Umaki Zardin ⁶, Gislene Garcia de Castro Lichs ⁶, Silvia Asato ⁶, Ana Olivia Pascoto Esposito ⁶, Miriam Tokeshi Müller ⁶, Joilson Xavier ³, Hegger Fritsch ³, Mauricio Lima ³, Carla de Oliveira ⁷, Elaine Vieira Santos ⁸, Livia de Mello Almeida Maziero ^{1,2}, Danila Fernanda Rodrigues Frias ¹, Danielle Ahad das Neves ¹, Liliane Ferreira da Silva ^{1,2}, Ellen Caroline Rodrigues Barretos ¹, Paulo Eduardo Tsuha Oshiro ¹, Bianca Modafari Goday ¹, Jéssica Klener Lemos dos Santos ¹, Simone Kashima ⁸, Carlos F. C. de Albuquerque ⁹, Rodrigo Fabiano do Carmo Said ⁹, Alexander Rosewell ⁹, Luiz Henrique Ferraz Demarchi ⁶, Julio Croda ¹⁰, Luiz Carlos Junior Alcantara ^{3,*} and Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves ^{1,2,*}

- ¹ Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul, Campo Grande 79031-350, MS, Brazil; larissacastilhodocs@gmail.com (L.D.C.d.A.); mellolivia12@hotmail.com (L.d.M.A.M.); danila.frias@saude.ms.gov.br (D.F.R.F.); danielle.neves@saude.ms.gov.br (D.A.d.N.); enf.lilianesilva@gmail.com (L.F.d.S.); ellencarol1234567@gmail.com (E.C.R.B.); pauloedu.oshiro@gmail.com (P.E.T.O.); bianca.modafari@hotmail.com (B.M.G.); doencasendemicasms@outlook.com (J.K.L.d.S.)
- ² Universidade Federal do Estado do Mato Grosso do Sul, Campo Grande 79070-900, MS, Brazil
- ³ Instituto Rene Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte 30190-002, MG, Brazil; joilsonxavier@live.com (J.X.); hegger.fritsch@gmail.com (H.F.); maurili15@hotmail.com (M.L.)
- ⁴ Sciences and Technologies for Sustainable Development and One Health, Università Campus Bio-Medico di, 00128 Roma, Italy
- ⁵ Coordenação de Vigilância, Preparação e Resposta à Emergências e Desastres (PHE), Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), Brasília 70312-970, DF, Brazil; vagnerfonseca@gmail.com
- ⁶ SES-MS-Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul, Campo Grande 79031-350, MS, Brazil; ninaumaki@gmail.com (M.C.S.U.Z.); gliichs@hotmail.com (G.G.d.C.L.); silvia.asato@saude.ms.gov.br (S.A.); miriam.muller@saude.ms.gov.br (M.T.M.); lhdemarchi@uol.com.br (L.H.F.D.)
- ⁷ Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 21040-900, RJ, Brazil; oliveirasc@yahoo.com.br
- ⁸ Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto 14051-140, SP, Brazil; skashima@hemocentro.fmrp.usp.br (S.K.)
- ⁹ Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde, Brasília 70312-970, DF, Brazil; carloiscampelo@gmail.com (C.F.C.d.A.); saidrod@paho.org (R.F.d.C.S.); rosewelale@paho.org (A.R.)
- ¹⁰ Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul-UFMS, Campo Grande 79000-000, MS, Brazil; juliocroda@gmail.com
- * Correspondence: giovanetti.marta@gmail.com (M.G.); luiz.alcantara@ioc.fiocruz.br (L.C.J.A.); crhistmay@gmail.com (C.C.M.G.)
- † These authors contributed equally to this work.



Citation: Castilho de Arruda, L.D.; Giovanetti, M.; Fonseca, V.; Zardin, M.C.S.U.; Lichs, G.G.d.C.; Asato, S.; Esposito, A.O.P.; Tokeshi Müller, M.; Xavier, J.; Fritsch, H.; et al. Dengue Fever Surveillance in Mato Grosso do Sul: Insights from Genomic Analysis and Implications for Public Health Strategies. *Viruses* **2023**, *15*, 1790. <https://doi.org/10.3390/v15091790>

Academic Editor: Ulrich Desselberger

Received: 17 July 2023
Revised: 17 August 2023
Accepted: 21 August 2023
Published: 23 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Since its discovery in early 1916, dengue fever, a common vector-borne illness in Brazil, has resulted in extensive urban outbreaks and poses a serious threat to the public's health. Understanding the dynamics of Dengue Virus (DENV) serotypes circulating in different regions of Brazil is essential for implementing effective disease control and prevention measures. In response to this urgent need, we conducted an on-site training program in genomic surveillance in collaboration with the Central Laboratory of Health and the Secretary of Health of the Mato Grosso do Sul state. This initiative resulted in the generation of 177 DENV genome sequences collected between May 2021 and May 2022, a period during which over 11,391 dengue fever cases were reported in the state. Through this approach, we were able to identify the co-circulation of two different dengue serotypes (DENV1 and DENV2) as well as the existence of diverse viral lineages within each genotype, suggesting that

multiple introduction events of different viral strains occurred in the region. By integrating epidemiological data, our findings unveiled temporal fluctuations in the relative abundance of different serotypes throughout various epidemic seasons, highlighting the complex and changing dynamics of DENV transmission throughout time. These findings demonstrate the value of ongoing surveillance activities in tracking viral transmission patterns, monitoring viral evolution, and informing public health actions.

Keywords: dengue virus; genomic surveillance; phylodynamics; epidemiology

1. Introduction

Dengue virus (DENV), a mosquito-borne virus from the Flaviviridae family, is classified into four antigenically distinct and genetically related serotypes (DENV1-4) [1]. Each serotype comprises multiple phylogenetically defined genotypes, with nucleotide divergence typically below 6% [1,2]. These genotypes often exhibit different spatiotemporal distributions. Surveillance of circulating serotype diversity is crucial for public health, as heterotypic infections within the same serotype pose the greatest risk for severe clinical outcomes [1,2]. DENV is endemic to many tropical and subtropical regions worldwide, posing a significant public health threat [1,2]. Approximately 50% of the global population (nearly 4 billion people) is at risk of annual infections [2]. Diagnosing dengue can be challenging due to clinical similarities with other febrile illnesses [3–5]. Clinical manifestations of dengue range from asymptomatic or mild infection to more severe forms such as dengue fever, hemorrhagic fever, and dengue shock syndrome [6]. Laboratory tests for diagnosis include direct methods (viral isolation by culture, detection of nucleic acids by reverse transcriptase PCR [RT-PCR], and identification of the dengue nonstructural glycoprotein 1 [NS1] antigen secreted by infected cells) and indirect methods (detection of IgM and IgG antibodies by ELISA) [7,8].

Designated as an acute febrile infectious disease of viral origin by the World Health Organization (WHO), dengue is the most common arbovirus affecting people and a serious public health concern, particularly in the Americas [9]. Dengue fever incidence has increased dramatically in the Americas during the last four decades [9,10]. Starting from 1.5 million cases during the 1980s, the numbers have surged dramatically to an alarming 16.2 million cases between 2010 and 2023 [9,10]. This escalating trend has been accompanied by significant Dengue outbreaks within the WHO Region of the Americas, with the year 2023 marking a notable milestone [9,10]. Within this year alone, the number of suspected and confirmed Dengue cases has surpassed an alarming three million, exceeding the total of 2.8 million cases reported throughout the entirety of 2022 [10].

Notably, despite growing worried about other mosquito-borne infections such as Zika and chikungunya, DENV continues to have a significant impact in the region [11–14]. In 2023, the highest number of dengue cases was observed in Brazil, accounting with a total number of 2,376,522 cases, followed by Peru and Bolivia [13,14]. Despite the various measures put in place to control the spread of arboviral diseases such as the dengue virus, there is still a significant knowledge gap regarding the prevalence and circulation of different dengue strains in several regions across Brazil, including the Midwest. This region has a unique network of connectivity with other countries and regions of Brazil, increasing the possibility of disease transmission across borders. This is especially significant considering the constant flow of people, trade, and travel via these interconnected regions. Furthermore, the Pantanal biome within the midwestern region adds an additional level of complexity. With its unique ecosystem, the Pantanal might potentially act as a reservoir for disease vectors, offering a perfect habitat for dengue transmission. Furthermore, the midwestern region appears ideal for the disease's transmission cycle due to its climate which might likely promotes both vector multiplication and viral replication. In order to fill this knowledge gap, we established an on-site genomic surveillance training program in partnership

with the Central Laboratory of Health and the Secretary of Health of Mato Grosso do Sul state. Through this initiative, we successfully generated 177 DENV genome sequences collected between May 2021 and May 2022. Notably, this period witnessed the reporting of over 11,391 dengue fever cases in the state. These sequences have played a pivotal role in comprehensively monitoring the circulation of different DENV serotypes and genotypes in the region. Our analysis has unveiled a complex dynamic history characterized by multiple introduction events, and co-circulation of different viral strains throughout different epidemic seasons. These findings further underscore the critical importance of genomic surveillance in tracking the real-time evolution of circulating viral forms and facilitating early detection of potential novel strains.

2. Materials and Methods

2.1. Ethics Statement

The Oswaldo Cruz Foundation Ethics Committee (CAAE: 90249218.6.1001.5248) and the Pan American Health Organization Ethics Evaluation Committee (Ref. No. PAHO-2016-08-0029) both approved this study effort after comprehensive evaluation. The availability of these samples for research purposes during outbreaks of national concern is permitted under the terms of the 510/2016 Resolution of the National Ethical Committee for Research—Brazilian Ministry of Health (CONEP—Comisso Nacional de Ética em Pesquisa, Ministério da Saúde), which authorizes the use of clinical samples collected in the Brazilian Central Public Health Laboratories to accelerate knowledge building without the requirement of informed consent. The samples used in this investigation were collected anonymously from material that went beyond regular arbovirus identification in Brazilian public health laboratories that are part of the public network within BrMoH.

2.2. Collection of Samples and Molecular Testing

A total of 177 residual serum clinical samples were collected from patients who sought medical care spontaneously during the epidemic season. These patients exhibited symptoms consistent with DENV infection. These samples come with accompanying epidemiological metadata, including details like the date of symptom onset, date of sample collection, gender, age, municipality of residence, exhibited symptoms, and disease classification. The collection was conducted by the Secretary of Health from May 2021 to May 2022. Subsequently, these samples were sent to the Public Central Health Laboratory of the state of Mato Grosso do Sul for molecular screening. To isolate the viral RNA, the QIAmp Viral RNA Mini Kit from Qiagen was employed for all clinical samples. Detection of DENV1-4 was performed using reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) analysis [15].

2.3. Genome Sequencing and cDNA synthesis

All DENV1 ($n = 172$) and DENV2 ($n = 5$) positive samples were sent for genome sequencing based on the RT-qPCR cycle threshold (Ct). The SuperScript IV Reverse Transcriptase kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) was used for the synthesis of the cDNA, which was then submitted to multiplex PCR (35 cycles) using Q5 High Fidelity Hot-Start DNA Polymerase (NEB) and a set of specific primers as previously mentioned [1]. Amplicons were purified with 1× AMPure XP Beads (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) and measured using Qubit™ dsDNA HS Assay Kit (ThermoFisher Scientific) on a Qubit 3.0 fluorimeter. Following the previously reported reaction conditions [1], DNA library preparation was carried out using the Oxford Nanopore Technologies Ligation Sequencing kit and Native Barcoding Expansion 1-96 kit [15]. Sequencing was carried out using a MinION device for up to 24 h. We employed negative controls in each sequencing run to prevent and check for any contamination with less than 2% mean coverage.

2.4. Generation of Consensus Sequences

Guppy v3.4.5 was used to basecall raw data, while qcat was used to demultiplex barcodes. Consensus sequences were generated by de novo assembling using Genome Detective (<https://www.genomedetective.com/>, accessed on 27 July 2023) [16]. Using the viral portion of the Swissprot UniRef [16] protein database, Genome Detective uses DIAMOND to discover and classify possible viral readings in broad taxonomic groupings. Following that, using NCBI blastn, candidate reads are assigned to candidate reference sequences and aligned using AGA (Annotated Genome Aligner) and MAFFT. Finally, the final contigs and consensus sequence are available as a FASTA file. More information on Genome Detective can be found in [16]. The new sequences reported in this study (OR258403–OR258579) were igenotyped using the arbovirus phylogenetic subtyping tool, which is available at <http://genomedetective.com/app/typingtool/dengue>; this confirmed that the newly genotypes belonged to DENV1-V and DENV2-III, respectively.

2.5. Phylogenetic Reconstruction

The DENV1 ($n = 172$) and DENV2 ($n = 5$) complete genome sequences generated in this study were combined with globally sampled and publicly available DENV1 genotype V (DENV1-V = 552) and DENV2 genotype III (DENV2-III = 648) complete genome sequences that were retrieved from NCBI up to May 2022 to study the evolution of DENV1-2 in the state of Mato Grosso do Sul. Sequences that accounted for less than 50% of the viral genome as well as those without a sample date or location were discarded. Multiple sequence alignment was performed using MAFFT [17] and manually curated to remove artefacts using Aliview [18]. The GTR nucleotide substitution model, which was determined to be the best-fit model by the Model Finder application built into IQ-TREE2, was used to estimate the maximum Likelihood (ML) phylogenetic trees [19]. The tree topology's robustness was assessed using 1000 bootstrap replications. The RDP4 tool was used to test for recombination signals prior to any phylogenetic analysis, but no evidence of recombination was found [20]. Using the BEAST (v.1.10.4) application, time-scaled phylogenetic trees were inferred on identified community transmission clades after the presence of a temporal signal that was assessed in TempEst [21,22]. Analyses were run in duplicate for 100 million MCMC steps, sampling parameters, and trees every 10,000th step. Each run's convergence was evaluated using Tracer (effective sample size for all pertinent model parameters >200). Using TreeAnnotator, the MCC trees for each run were compiled after the initial 10% was discarded as burn-in. To determine the best suitable molecular clock model for the Bayesian phylogenetic analysis, we used a strict model selection technique that included path-sampling (PS) and stepping-stone (SS) procedures [23]. The uncorrelated relaxed molecular clock model was chosen by estimating marginal likelihoods using the codon-based SRD06 model of nucleotide substitution and the nonparametric Bayesian Skyline coalescent model.

2.6. Epidemic Curves Based on Cases of Dengue Fever Recorded in Mato Grosso do Sul

Data on the serotype prevalence and weekly reported cases of dengue fever in the state of Mato Grosso do Sul from 2011 to 2022 were supplied by the Brazilian Ministry of Health of Brazil (BrMoH) (Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brazil 2022). These data were used to calculate incidence and to plot time series charts.

3. Results

A total of 177 samples were screened using RT-qPCR, and they tested positive for either DENV1 ($n = 172$) or DENV2 ($n = 5$). All tested samples had sufficient DNA (≥ 2 ng/ μ L) for library preparation. The average PCR cycle threshold (Ct) values for DENV1 were 19 (range: 14 to 28), while for DENV2, they were 25 (range: 24 to 28). Table S1 provides additional epidemiological details of the processed samples. To obtain the complete genome sequences, we employed a portable nanopore sequencing method on the 177 viral samples. The sequencing process yielded an average coverage of 91% for DENV1 and 70% for

DENV2, as detailed in Table S1 and were classified as DENV1 genotype V and DENV2 genotype III. The DENV1 sequences were obtained from a total of 30 different municipalities (Figure 1A) and covered the period from March to May 2022. On the other hand, the DENV2 samples were collected from three distinct municipalities (Figure 1B) between May and July 2021, as shown in Table S1. Regarding the age distribution, the median age of individuals infected with DENV1 was 36 years, ranging from 4 to 78 years. For DENV2, the median age was 30 years, ranging from 12 to 43 years. It is noteworthy that all the collected samples were obtained from patients who did not exhibit any alarming clinical signs or symptoms associated with the infection.

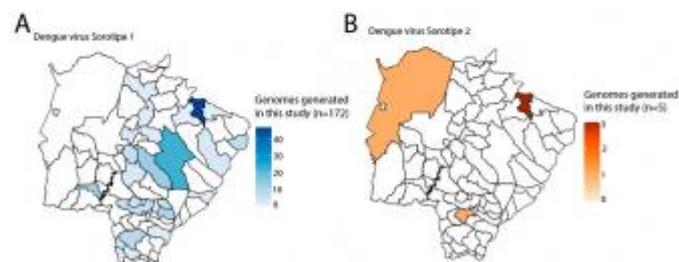


Figure 1. Genomics and epidemiological reconstruction of DENV1-2 in the state of Mato Grosso do Sul. (A,B) Spatial distribution of DENV1-2 genome sequences ($n = 177$ for DENV1 and $n = 5$ for DENV2) obtained in this study.

Figure 2 illustrates the weekly cases of DENV normalized per 100,000 individuals reported in the state of Mato Grosso do Sul between 2011 and 2022. During this period, four major outbreaks of dengue fever occurred: in late 2013, 2016, 2019, and 2020. Additionally, a reduction in the number of cases was observed in 2017 and 2018. This decline can be attributed to the gradual accumulation of herd immunity (Figure 2). Starting from 2011, the dengue virus serotypes detected in the state were DENV1, DENV2, and DENV4. However, in 2013, DENV4 became the most common serotype, accounting for 60% of all cases (280 out of 465). Following that, there was a significant increase in DENV1 cases in the region, with a peak accounted in 2015 when a total of 1513 cases were registered. In early 2018, DENV2 replaced the previously circulating strain, resulting in over 3538 cases between 2018 and 2020. Subsequently, another displacement occurred, with DENV1 becoming dominant again in the region. This led to a new peak caused by the DENV1 genotype in 2022, which accounted for 1989 cases.

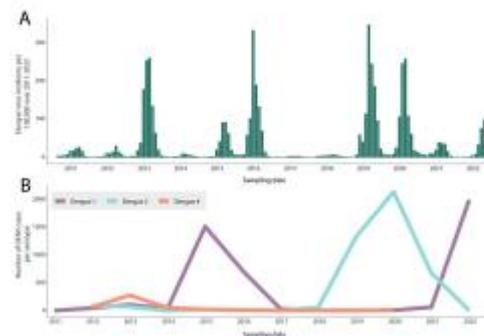


Figure 2. Annual Number of Dengue Virus (DENV) Cases by Serotype Reported in Mato Grosso do Sul State from 2011 to 2022. (A) Time series showing the monthly reported cases of dengue fever

normalized per 100,000 individuals in the state of Mato Grosso do Sul from 2011 to 2022; (B) Proportion (percentage) of dengue cases by serotype reported in Mato Grosso do Sul State from 2011 to 2022.

3.1. DENV1 Phylodynamics in the State of Mato Grosso do Sul, Midwest Brazil

To investigate the phylodynamics of DENV1, we combined our 172 newly sequenced genomes with existing DENV1 genotype V (DENV1-V) genome sequences from GenBank ($n = 552$). Our phylogenetic analysis reveals that the newly identified isolates formed four distinct clades: I, II, III, and IV (Figure 3). These findings point towards a complex transmission dynamic, indicating the involvement of different regions, including the Brazilian Northeast, Southeast, and other South American countries like Paraguay, in the introduction and progression of the DENV1 epidemic in Mato Grosso do Sul state (Figure 3). Within the identified clades, our analysis revealed that the newly sequenced genomes in clades III and IV formed robust monophyletic clusters. This observation suggests community transmission and the persistence of viral strains in the region for approximately six months, highlighting the local circulation and the persistence of these viral strains within the state.

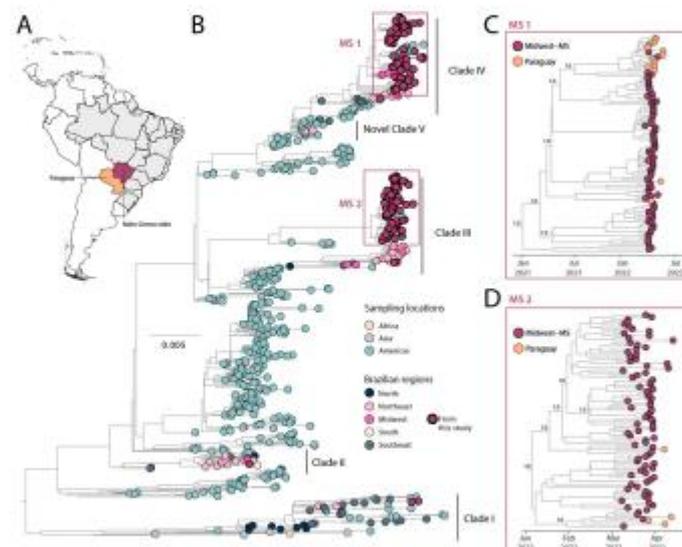


Figure 3. Genomic monitoring of DENV1 genotype V in Mato Grosso do Sul state, Midwest Brazil. (A) Map showing the spatial area under investigation; (B) Maximum likelihood (ML) phylogenetic analysis of 172 complete genome sequences from DENV1 generated in this study plus $n = 552$ available sequences from GenBank. The scale bar is in units of nucleotide substitutions per site (s/s) and the tree is mid-pointed rooted. Colors represent different sampling locations. (C) Time-scaled maximum clade credibility phylogeny of DENV1-V-MS clade 1 including 82 genomes obtained in this study, plus the 15 genome sequences isolated in Paraguay in 2022. Tips are colored according to sampling location. Values around key nodes represent posterior probability support; (D) Time-scaled maximum clade credibility phylogeny of DENV1-V-MS clade 2 including 88 genomes obtained in this study, plus the 4 genome sequences isolated in Paraguay in 2022. Tips are colored according to sampling location. Values around key nodes represent posterior probability support.

To delve into the evolution of these two clusters further, we utilized smaller datasets specific to each cluster ($n = 97$ for MS cluster I and $n = 92$ for MS cluster II). By examining substitution rate constancy, we found a strong correlation between the sampling time and

the root-to-tip divergence in these independent subsets. This correlation allowed us to employ molecular clock models to infer evolutionary parameters. For MS clade I, we obtained a coefficient correlation of 0.8 and an r^2 value of 0.60, while for MS clade II, the coefficient correlation was 0.6, and the r^2 value was 0.40.

Through our Maximum Clade Credibility (MCC) tree analysis of MS clade I (Figure 3C), we found that all the novel strains clustered together within a well-supported clade (posterior probability support, PPS = 1.0). This clade also included isolates from Paraguay that were sampled in 2022. The estimated time to the most recent ancestor (tMRCA) for this clade was January 2021, with a 95% highest posterior density (HPD) ranging from July 2019 to August 2021.

Similarly, the MCC reconstructions for MS clade II demonstrated that all the newly sequenced strains clustered into a single well-supported clade (PPS = 1.0). This clade also included isolates from Paraguay sampled in 2022. The estimated tMRCA for this clade was January 2022, with a 95% HPD ranging from December 2021 to February 2022 (Figure 3D).

Both clades, which include strains from Paraguay, a neighboring country to Mato Grosso do Sul, suggest the occurrence of cross-border transmission, emphasizing the region's interconnectedness and the inherent potential for the exchange of viral strains.

3.2. DENV2 Phylogenetics in the State of Mato Grosso do Sul, Midwest Brazil

In order to investigate the phylogenetics of DENV2 in Mato Grosso do Sul state, we conducted a phylogenetic analysis involving our newly generated sequences ($n = 5$) and 648 complete genome sequences of DENV2-III obtained from GenBank (Figure 4).

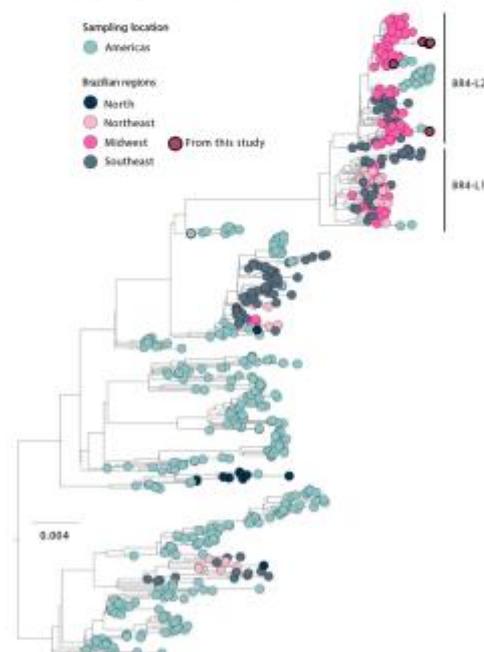


Figure 4. Genomic monitoring of DENV2 genotype III in Mato Grosso do Sul state, Midwest Brazil. Maximum likelihood (ML) phylogenetic analysis of 5 newly near-complete genome sequences from DENV2 generated in this study plus 648 available sequences from GenBank. The scale bar is in units of nucleotide substitutions per site (s/s) and the tree is mid-pointed rooted. Colors represent different sampling locations.

This analysis revealed that our novel strains belonged to the DENV2 genotype III, BR-4 L2 clade that was initially identified in Brazil towards the end of 2019 and clustered together with genome sequences sampled from different Brazilian regions [1]. It is important to note that the number of genome sequences available from Mato Grosso do Sul belonging to this specific clade is limited. The scarcity of complete genome sequences significantly impacts our estimates and ability to characterize the molecular epidemiology of these viral strains at a regional level.

4. Discussion

Brazil continues to face a significant burden from dengue fever, marked by recurrent outbreaks with varying severity and geographic distribution. The country's warm climate, urbanization, and dense population create an ideal environment for the spread of this endemic virus. Despite the significant impact of the disease, there remains much to be discovered, particularly in the Midwestern region of the country, regarding the genetic diversity and evolution of circulating DENV strains. Understanding these factors is crucial for effectively addressing the challenges posed by dengue and implementing targeted control and prevention measures.

In order to fill this knowledge gap, we conducted a study in which we generated 177 whole genome sequences from the 2021–2022 DENV epidemic to gain a deeper understanding of the overall DENV landscape in the state of Mato Grosso do Sul. This was made possible through an integrated strategy that included an on-site training program, genetic surveillance, and epidemiological analysis.

After a decline in the number of cases, analysis of the epidemiological data revealed multiple epidemic peaks, each characterized by the circulation of different DENV serotypes. These patterns suggest a gradual development of herd immunity over time. This dynamic interplay accentuates the necessity for sustained surveillance and monitoring of dengue virus serotypes, underscoring their centrality in public health interventions and preventive strategies. Multiple pivotal reasons underscore the significance of continuous surveillance and monitoring initiatives. Foremost among these is the capacity to discern shifts in predominant serotypes circulating within specific populations. Variability in virulence, transmissibility, and potential to induce severe illness across different DENV serotypes necessitates their identification for effective resource allocation and outbreak prediction. Furthermore, genomic analysis of circulating dengue strains might reveal information about the introduction of novel mutations or viral variants. Some of these genetic changes may help the virus avoid detection by immune systems or increase host infectivity. Early detection of such changes allows public health organizations to shift their strategies and develop targeted interventions, such as adapting vaccine formulations to account for new variants. Moreover, incorporating genetic analysis into surveillance practices also empowers international and cross-border collaboration. Given that dengue knows no boundaries and can be easily spread across regions through travel and trade, understanding the genetic relationships between strains in different areas is crucial for coordinated prevention and control efforts. Sharing this data allows neighboring countries to collectively anticipate and manage potential outbreaks, minimizing the virus's impact.

Our newly generated genome sequences allowed us to identify the co-circulation of different DENV serotypes (DENV1-2), which suggests that distinct viral strains were introduced to the region multiple times. The novel DENV1 strains were classified as genotype V and formed four distinct clades (I–IV), with clades III and IV formed robust monophyletic clusters. These findings suggested community transmission and the persistence of those viral strains for around six months in the state. Notably, we identified a connection between Mato Grosso do Sul and its neighboring country, Paraguay, underscoring the pivotal role of cross-border transmission in facilitating the dissemination of both emerging and re-emerging viral strains. The movement of DENV strains across borders could potentially be aided by factors such as the mobility of infected individuals, trade activities, and tourism.

To effectively implement efficient dengue control strategies and curtail the onward spread of the virus, collaborative efforts among the surrounding nations emerge as imperative.

Turning to our findings on DENV2 strains, our analysis detected the presence of genotype III, and we found that our novel strains were closely related to the recently described BR4-L2 lineage [1]. However, due to the limited availability of whole genome sequences for this viral strain, we faced challenges in reconstructing the transmission path of this lineage within the state.

Despite our study highlights the outcomes of phylogenetic and phylodynamic analyses on newly DENV genome sequences from Mato Grosso do Sul, it is crucial also to recognize the temporal gaps and uneven distribution of DENV datasets. These gaps introduce potential biases into our results. The shortage of comprehensive DENV genome sequences across South America significantly impacts our estimations and ability to characterize the molecular epidemiology on a regional scale. Nonetheless, we anticipate that ongoing sequencing initiatives will progressively mitigate this disparity, enhancing the accuracy of our insights. A coordinated approach and ongoing genetic surveillance are required for effective dengue control and preventative management. Recognizing the worldwide importance of this health issue, these proactive efforts resonate throughout various fields, including public health initiatives, vaccine development, and regional collaboration.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/v15091790/s1>, Table S1: Epidemiological data the 177 DENV1-2 samples sequenced as part of this study.

Author Contributions: Conceptualization: M.G., L.C.J.A. and C.C.M.G.; methodology: L.d.M.A.M., M.G., V.F., M.C.S.U.Z., G.G.d.C.L., L.D.C.d.A., J.X., H.F., M.L., C.d.O., E.V.S., D.F.R.F., R.F.d.C.S., A.R., L.H.F.D., L.C.J.A. and C.C.M.G.; validation: M.G. and V.F.; formal analysis: L.d.M.A.M., S.A., A.O.P.E., M.T.M., D.A.d.N., L.F.d.S., E.C.R.B., P.E.T.O., B.M.G., J.K.L.d.S., S.K., C.F.C.d.A., J.C., M.G. and V.F.; investigation: L.d.M.A.M., M.G., V.F., M.C.S.U.Z., G.G.d.C.L., L.D.C.d.A., J.X., H.F., M.L., C.d.O., E.V.S., D.F.R.F., R.F.d.C.S., A.R., L.H.F.D., L.C.J.A. and C.C.M.G.; resources: L.C.J.A.; data curation: M.G. and V.F.; writing—original draft preparation: L.d.M.A.M., M.G., L.C.J.A. and C.C.M.G.; writing—review and editing: L.d.M.A.M., M.G., V.F., M.C.S.U.Z., G.G.d.C.L., L.D.C.d.A., J.X., H.F., M.L., C.d.O., E.V.S., D.F.R.F., R.F.d.C.S., A.R., L.H.F.D., L.C.J.A. and C.C.M.G.; validation: M.G. and V.F.; formal analysis: L.d.M.A.M., S.A., A.O.P.E., M.T.M., D.A.d.N., L.F.d.S., E.C.R.B., P.E.T.O., B.M.G., J.K.L.d.S., S.K., C.F.C.d.A., J.C., M.G. and V.F.; visualization: M.G. and V.F.; supervision: L.C.J.A. and C.C.M.G.; funding acquisition: L.C.J.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported through National Institutes of Health USA grant U01 AI151698 for the United World Arbovirus Research Network (UWARN) and in part by the CRP-ICGEB RESEARCH GRANT 2020 Project CRP/BRA20-03, Contract CRP/20/03. M.G. is funded by PON “Ricerca e Innovazione” 2014–2020.

Institutional Review Board Statement: This research was reviewed and approved by the Ethical Committee of the Pan American World Health Organization (No. PAHO-2016-08-0029), the Oswaldo Cruz Foundation Ethics Committee (CAAE: 45279715.8.0000.0040), and the Brazilian Ministry of Health (MoH) as part of the arbovirus genomic surveillance efforts.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Newly generated DENV sequences have been deposited in GenBank under accession numbers OR258403–OR258579. All inputs and codes used in this study were made available in supplementary files and on the project GitHub repository: https://github.com/genomicsurveillance/dengue_serotype_1V_and_2III_mato_grosso_do_sul.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Adelino, T.É.R.; Giovanetti, M.; Fonseca, V.; Xavier, J.; de Abreu, Á.S.; do Nascimento, V.A.; Demarchi, L.H.F.; Oliveira, M.A.A.; da Silva, V.L.; e Silva de Mello, A.L.; et al. Field and classroom initiatives for portable sequence-based monitoring of dengue virus in Brazil. *Nat Commun.* **2021**, *12*, 2296. [CrossRef] [PubMed]

2. Brito, A.F.; Machado, L.C.; Ödttman, R.J.; Siconelli, M.J.L.; Tran, Q.M.; Fauver, J.R.; de Oliveira Carvalho, R.D.; Dezordi, F.Z.; Pereira, M.R.; de Castro-Jorge, L.A.; et al. Lying in wait: The resurgence of dengue virus after the Zika epidemic in Brazil. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 2616. [CrossRef] [PubMed]
3. Brazil, Ministério da Saúde. Health Surveillance Secretariat and Department of Communicable Disease Surveillance; 2016. Dengue: Diagnosis and Clinical Management: Adult and Child. Available online: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnosticomanejoclinicoadulto.pdf (accessed on 7 April 2023).
4. Brasil, C.A.; Cavalcante Araújo, E.D.; Andrade, H.J.; de Araújo, L.K.L. Classical dengue: Comparative analysis of the epidemiological profile of morbidity and mortality in Bahia and Brazil. *Braz. J. Dev.* **2023**, *9*, 2460–2472. [CrossRef]
5. Vishwakarma, K.; Goyal, M. Assessment of clinical profile of children with dengue fever. *J. Adv. Med. Dent. Sci. Res.* **2021**, *9*, 32–35. [CrossRef]
6. Pinheiro, M.J.S.; Dos Santos, J.S.G.; Dantas, L.A. Use of paracetamol in the treatment of dengue and liver damage: Review. *Braz. J. Sci.* **2023**, *2*, 32–40. [CrossRef]
7. Hanan, F.; Ahmad, J.; Hadi, S.; Ali, I.; Fahim, M.; Qayum, A. Analysis of dengue virus genotypes and further investigations for mixed infections by RT-PCR in patients with classical dengue in Pakistan. *Int. J. Pathol.* **2022**, *20*, 72–78.
8. Tang, K.F.; Ooi, E.E. Dengue diagnosis: An update. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2012**, *10*, 895–907. [CrossRef] [PubMed]
9. World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> (accessed on 7 April 2023).
10. World Health Organization. Geographic Expansion of Dengue and Chikungunya Cases beyond Historical Transmission Areas in the Region of the Americas. Available online: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON448> (accessed on 20 July 2023).
11. Giovanetti, M.; Faria, N.R.; Lourenço, J.; de Jesus, J.G.; Xavier, J.; Claro, L.M.; Kraemer, M.U.G.; Fonseca, V.; Dellicour, S.; Thezé, J.; et al. Genomic and Epidemiological Surveillance of Zika Virus in the Amazon Region. *Cell Rep.* **2020**, *30*, 2275–2283. [CrossRef] [PubMed]
12. Giovanetti, M.; Cantarelli, V.V.; Tosta, S.; Nardy, V.B.; Reboredo de Oliveira da Silva, L.; Gómez, M.K.A.; Lima, J.G.; Ribeiro, A.A.; Guimarães, N.R.; Watanabe, L.T.; et al. Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil. *Nat. Microbiol.* **2022**, *7*, 1490–1500. [CrossRef] [PubMed]
13. Filho, L.C.F.; Ribeiro, R.B.; Coelho, M.S.; Cardoso, J.F.; Lemos, P.S.; dos Reis, A.S.; Favacho, J.F.R.; More, N.R.F.S.; Nunes, M.R.T. Dengue virus serotype 4 genome sequencing in a bat (*Platyrrhinus helleri*) brain sample from the Brazilian Amazon. *Infect. Genet. Evol.* **2023**, *109*, 105407. [CrossRef] [PubMed]
14. Brazil. Ministério da Saúde. Secretary of Health Surveillance. General Coordination of Surveillance of Arboviruses of the Department of Immunization and Communicable Diseases. Epidemiological Bulletin: Monitoring of Cases of Arboviruses until Epidemiological Week 50 of 2022. **2022**; 53(47). Available online: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no47/view> (accessed on 7 April 2023).
15. Vazquez, C.; Alcantara, L.C.J.; Fonseca, V.; Lima, M.; Xavier, J.; Adelino, T.; Fritsch, H.; Castro, E.; de Oliveira, C.; Schuab, G.; et al. Retrospective Spatio-Temporal Dynamics of Dengue Virus 1, 2 and 4 in Paraguay. *Virus* **2023**, *15*, 1275. [CrossRef] [PubMed]
16. Vilsker, M.; Moosa, Y.; Nooij, S.; Fonseca, V.; Ghysens, Y.; Dumon, K.; Pauwels, R.; Alcantara, L.C.; Eynden, E.V.; Vandamme, A.-M.; et al. Genome Detective: An automated system for virus identification from high-throughput sequencing data. *Bioinformatics* **2019**, *35*, 871–873. [CrossRef] [PubMed]
17. Katoh, K.; Rozewicki, J.; Yamada, K.D. MAFFT online service: Multiple sequence alignment, interactive sequence choice and visualization. *Brief. Bioinform.* **2019**, *20*, 1160–1166. [CrossRef] [PubMed]
18. Larsson, A. AliView: A fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinformatics* **2014**, *30*, 3276–3278. [CrossRef] [PubMed]
19. Nguyen, L.T.; Schmidt, H.A.; Haeseler, A.; Minh, B.Q. IQ-TREE: A fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Mol. Biol. Evol.* **2015**, *32*, 268–274. [CrossRef] [PubMed]
20. Martin, D.P.; Murrell, B.; Golden, M.; Khoosal, A.; Muhire, B. RDP4: Detection and analysis of 28 recombination patterns in virus genomes. *Virus Evol.* **2015**, *1*, vev003. [CrossRef] [PubMed]
21. Rambaut, A.; Lam, T.T.; Carvalho, L.M.; Pybus, O.G. Exploring the temporal structure of heterochronous sequences using TempEst (formerly Path-O-Gen). *Virus Evol.* **2016**, *2*, vew007. [CrossRef] [PubMed]
22. Suchard, M.A.; Lemey, P.; Baele, G.; Aires, D.L.; Drummond, A.J.; Rambaut, A. Bayesian phylogenetic and phylodynamic data integration using BEAST 1.10. *Virus Evol.* **2018**, *4*, vey016. [CrossRef] [PubMed]
23. Baele, G.; Li, W.L.S.; Drummond, A.J.; Suchard, M.A.; Lemey, P. Accurate model selection of relaxed molecular clocks in Bayesian phylogenetics. *Mol. Biol. Evol.* **2012**, *30*, 239–243. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5. CONCLUSÃO

Para compreender os mecanismos de transmissão e evolução do patógeno no estado de Mato Grosso do Sul, foram identificadas as características genéticas e dispersão do vírus da dengue, o que nos possibilitou concluir que 177 sequências genômicas geradas apontaram a cocirculação de diferentes sorotipos de DENV (DENV1-2), sinalizando que cepas virais distintas foram introduzidas na região várias vezes.

Nas análises filogenéticas, as novas cepas de DENV1 foram classificadas como genótipo V e formaram quatro clados distintos (I-IV), com os clados III e IV formando agrupamentos monofiléticos robustos, descobertas que sugerem transmissão comunitária e persistência dessas cepas virais por cerca de seis meses no estado.

Em relação às análises para o DENV2, foram classificadas como genótipo III BR4 Clado 2, identificadas no país em 2019. No entanto, ressalta-se a limitação das sequências deste estudo, o que impacta significativamente as estimativas e capacidade de caracterizar a epidemiologia molecular dessas cepas virais a nível regional.

Foi identificado uma conexão entre o Mato Grosso do Sul e o Paraguai, destacando o papel fundamental da transmissão transfronteiriça no facilitamento da disseminação de cepas virais emergentes e reemergentes. O deslocamento de cepas de DENV através das fronteiras pode ser atribuído a fatores como a mobilidade de indivíduos infectados, atividades comerciais e turismo.

Essa interconexão ressalta a necessidade de uma abordagem coordenada e colaborativa entre as nações para monitorar e controlar efetivamente a propagação dessas cepas e fortalecer as medidas de prevenção em âmbito internacional.

Há variações temporais na proporção relativa de distintos sorotipos ao longo de múltiplas temporadas epidêmicas, o que evidencia a complexa e mutável natureza da propagação do DENV ao longo do decorrer do tempo. Portanto, a vigilância é necessária para acompanhar as mutações do vírus, mapear os modos de propagação e direcionar as ações de saúde pública.

Por fim, destaca-se a abordagem de vigilância genômica como uma estratégia fundamental para monitoramento da transmissão viral e melhor entendimento de suas epidemias, fatores para a implementação de medidas de controle, em especial, a efetivação da vigilância laboratorial por meio do sequenciamento genômico no LACEN/ MS permitindo autonomia no conhecimento de vírus circulantes para ações de vigilância em saúde, quando vacinas e/ou tratamento específico não estiverem disponíveis.

A manutenção constante da vigilância genômica e a coordenação conjunta se mostram indispensáveis para garantir um controle e prevenção da propagação da dengue na área. Estes esforços têm implicações que abrangem desde ações no âmbito da saúde pública até avanços na pesquisa de vacinas, além da necessária colaboração regional para enfrentar esse desafio que afeta globalmente a saúde. A pesquisa desempenha um papel crucial ao ampliar o nosso entendimento sobre a propagação da dengue no Mato Grosso do Sul, contribuindo assim para a formulação de estratégias eficazes que possam atenuar o impacto de surtos dessa doença em outras localidades.

REFERÊNCIAS

ADELINO, Talita Émile Ribeiro; GIOVANETTI, Marta; FONSECA, Vagner; XAVIER, Joilson; ABREU, Álvaro Salgado de; NASCIMENTO, Valdinete Alves do; DEMARCHI, Luiz Henrique Ferraz; OLIVEIRA, Marluce Aparecida Assunção; SILVA, Vinícius Lemes da; MELLO, Arabela Leal e Silva de; CUNHA, Gabriel Muricy; SANTOS, Roselene Hans; OLIVEIRA, Elaine Cristina de; JÚNIOR, Jorge Antônio Chamon; IANI, Felipe Campos de Melo; FILIPPIS, Ana Maria Bispo de; ABREU, Andre Luiz de; JESUS, Ronaldo de; ALBUQUERQUE, Carlos Frederico Campelo de; RICO, Jairo Méndez; SAID, Rodrigo Fabiano do Carmo; SILVA, Joscélio Aguiar; MOURA, Noely Fabiana Oliveira de; LEITE, Priscila; *et al.* e ALCÂNTARA, Luiz Carlos Junior. Field and classroom initiatives for portable sequence-based monitoring of dengue virus in Brazil. **Nat Commun** n.12, p. 2296, 2021. Disponível em: DOI: 10.1038/s41467-021-22607-0. (Acesso em: 09 abril 2023).

AMORIM, Murilo Tavares, HERNÁNDEZ, Leonardo H Almeida, NAVECA, Felipe Gomes, PRAZERES, Ivy Tsuya Essashika, WANZELLER, Ana Lucia Monteiro, SILVA, Eliane Vieira Pinto da, CASSEB, Livia M Neves, SILVA, Fábio Silva da, DA SILVA Sandro Patroca, NUNES, Bruno Tardelli Diniz e CRUZ, Ana Cecília Ribeiro. Emergência de uma nova cepa de DENV-2 na América do Sul: introdução do genótipo cosmopolita através da fronteira Brasil-Peru. **Medicina Tropical e Doenças Infecciosas**, n.8, v.6, p.325, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8060325> (Acesso em: 09 abril 2023).

BAELE, Guy; LI, Wai Lok Sibon; DRUMMOND, Alexei J.; SUCHARD, Marc A. and LEMEY, Philippe. Accurate model selection of relaxed molecular clocks in Bayesian phylogenetics. **Molecular biology and evolution**, v. 30, n. 2, p. 239-243, 2012. Disponível em: DOI:doi.org/10.1093/molbev/mss243 (Acesso em: 09 abril 2023).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 160 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf. (Acesso em: 09 abril 2023).

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf (Acesso em 07 de abril de 2023).

BRASIL. Ministério da Saúde. Biofábrica do Método Wolbachia é inaugurada em Campo Grande. 2020. Disponível em: **Biofábrica do Método Wolbachia é inaugurada em Campo Grande (www.gov.br)**. Acesso em dezembro de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Vigilância de Arboviroses do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico: Acompanhamento de Casos de Arboviroses

até a Semana Epidemiológica 50 de 2022. 2022; n. 53, v.47, 2022. Disponível online: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no47/view> (acessado em 7 abril de 2023).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Vigilância das Arboviroses do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 52. Brasília: Ministério da Saúde, v. 53, n.01, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-01/> (Acesso em 07 de abril de 2023).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. Guia de vigilância genômica do SARS-CoV-2: uma abordagem epidemiológica e laboratorial. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: [guia_vigilancia_genomica_sarscov2.pdf](#) (saude.gov.br) (Acesso em 07 de abril de 2023).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações: Ministério da Saúde; 2024. Informe Técnico Operacional da Estratégia de Vacinação Contra a Dengue em 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/publicacoes/estrategia-vacinacao-dengue>. (Acesso em: 23 jan 2024).

BRASIL, Cristina Aires; CAVALCANTE, Everlayne Dhayslane Araújo; ANDRADE, Ana Jesus; ARAÚJO; Laís Kemelly Lima de. Dengue clássica: análise comparativa do perfil epidemiológico da morbimortalidade na Bahia e no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 1, p. 2460-2472, 2023. Disponível em: DOI:doi.org/10.34117/bjdv9n1- Acesso em: 23 jan 2024.

BRASIL. Ministério da Integração Nacional. Secretaria de Programas Regionais. Programa de Desenvolvimento da Faixa de Fronteira. Proposta de Reestruturação do Programa de Desenvolvimento da Faixa de Fronteira. Brasília: Ministério da Integração Nacional, 2005. Disponível em: <https://www.gov.br/mdr/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/desenvolvimento-regional-urbano/Introduoeantecedentes.pdf> (Acesso em: 23 jan 2024).

BRITO, Anderson Fernandes, MACHADO, Laís Ceschini, OIETMAN, Rachel J., SICONELLI, Márcio Júnio Lima, TRAN, Quan Minh, FAUVER, Joseph R., CARVALHO, Rodrigo Dias de Oliveira, DEZORDI, Filipe Zimmer, PEREIRA, Mylena Ribeiro, CASTRO-JORGE, Luiza Antunes de, MINTO, Elaine Cristina Manini, PASSOS, Luzia Márcia Romanholi, KALINICH, Chaney C., PETRONE, Maria E., ALLEN, Ema, ESPANHA, Guido Camargo, HUANG, Angkana T., CUMMINGS, Derek AT, BAELE, Guy, FRANCA, Rafael Freitas Oliveira, FONSECA, Benedito Antônio Lopes da, PERKINS, T. Alex, WALLAU, Gabriel Luz e GRUBAUGH, Nathan D. Lying in wait: the resurgence of dengue virus after the Zika epidemic in Brazil. **Nature**

Communications, v.12, n.1, 2619, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22921-7> (Acesso em: 09 abril 2023).

CHOUDHURY, MD Abu, LOTT, William B., AASKOV, John. Distribution of fitness in populations of dengue viruses. **PLoS One**, v. 9, n. 9, p. e107264, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107264> (Acesso em: 09 abril 2023).

COLLINS, Natalia D., BECK; Andrew S., WIDEN; Steven G., WOOD, Thomas G., HIGGS Stephen, BARRETTA, Alan D. T. Os genes estruturais e não estruturais contribuem para a diversidade genética dos vírus de RNA. **Sociedade Americana de Microbiologia**, v. 9, n. 5, pág. e01871-18, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mBio.01871-18>. (Acesso em: 09 abril 2023).

COSTA, Elisângela Martins da Silva; COSTA, Edgar Aparecido da. “Análise da implantação do Programa Nacional de Controle da Dengue: estudo comparativo de municípios fronteiriços de Mato Grosso do Sul (Brasil)”. **Cuadernos de Geografía: Revista Colombiana de Geografía** v. 29 n.2, 310-325, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.15446/rcdg.v29n2.82270> (Acesso em: 09 abril 2023).

CUNHA, Marielton Dos Passos, GUIMARÃES, Vanessa Neiva, SOUZA, Menira, CARDOSO, Divina das Dores de Paula, ALMEIDA, Tâmera Nunes Vieira de, OLIVEIRA, Thaís Santana de, FIACCADORI, Fabíola Souza. Phylodynamics of DENV-1 reveals the spatiotemporal co-circulation of two distinct lineages in 2013 and multiple introductions of dengue virus in Goiás, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 43, p. 130-134, 2016. Disponível em: DOI: 10.1016/j.meegid.2016.05.021 (Acesso em: 09 abril 2023).

DANG, Thuy Thi, PHAM, My Há, BUI, Huy Vu, LE, Duyet Van. Sequenciamento completo do genoma e variações genéticas em várias cepas do vírus da dengue tipo 1 da epidemia incomum de dengue de 2017 no Vietnã. **Jornal de virologia**, v. 17, n. 1, pág. 1 a 10 de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-1280-z>

DE OLIVEIRA, Ana Claudia Rocha de, PIRES, Maria Luiza Pedroni, PROPÉRCIO, PINTO, Francisco Neto Pereira. Análise da prevalência de internações por dengue no estado do Tocantins entre 2017 e 2022. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 27, n. 6, p. 2678-2698, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v27i6.2023-035>

DONALISIO, Maria Rita, FREITAS, André Ricardo Ribas, ZUBEN, Andrea Paula Bruno Von. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista de saúde pública**, v. 51, p. 30, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006889>

DWIVEDI, Vivek Dhar, TRIPATHI, Indra Prasad, TRIPATHI, Ramesh Chandra, BHARADWAJ, Shiv, MISHRA, Sarad Kumar. Genomics, proteomics and evolution of dengue vírus. **Briefings in Functional Genomics**, v.4, n.16, p. 217–227, 2017. Disponível em: DOI: 10.1093/bfgp/elw040

ESPINAL, Marcos A., ANDRUS, Jon K, JAUREGUI, Barbara, WATERMAN, Stephen Hull, MORENS, David Michael, SANTOS, Jose Ignacio, HORSTICK, Olaf,

FRANCIS, Lorraine Ayana e OLSON, Daniel. "Infecções por Arbovírus Transmitidas pelo Aedes Emergentes e Reemergentes na Região das Américas: Implicações para a Política de Saúde", **American Journal of Public Health** 109, n. 3, p. 387-392, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304849>

FARIA, Nuno Rodrigues, SABINO, Ester C., NUNES, Marcio R. T., ALCÂNTARA, Luiz Carlos Junior, LOMAN, Nicholas J., PYBUS, Oliver G. Mobile real-time surveillance of Zika virus in Brazil. **Genome Med.** v. 8, n. 1, pág. 97, 2016. Disponível em: DOI: 10.1186/s13073-016-0356-2.

FARIA N R, QUICK J, CLARO I M, THÉZÉ J, DE JESUS J G, GIOVANETTI M, KRAEMER M U G, HILL S C, BLACK A, DA COSTA A C, FRANCO L C, SILVA S P, WU C H, RAGHWANI J, CAUCHEMEZ S, DU PLESSIS L, VEROTTI M P, DE OLIVEIRA W K, *et al.* Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. **Nature**, v. 546, n. 7658, p. 406-410, 2017. Disponível em: DOI: 10.1038/nature22401

FARIAS, Maria Fernanda Ribeiro; BAPTISTA, Millena Amélia Fontes; ARAÚJO, Rodolfo Lima. Análise Epidemiológica das Notificações de Dengue no Período de 2014 a 2019 No Município De Araguaína-Tocantins. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 25, 2021. Disponível em: <http://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/940/651>

FERREIRA, Timoteo Bezerra, PEREIRA, Natan Santos, FERNANDES, Maria Clara da Costa, MARQUES, Matheus Arraes, CELESTINO, Julia de Hollanda, MAIA, Diego Oliveira, ROCHA, Flavia Caminha, NETO, Francisco Augusto da Silva, RAMOS, Lorena Agra, SILVA, Tifane Alves da, PONTE, Pedro Samuel Mendes Carneiro da, BACHUR, Tatiana Paschoalette Rodrigues. Perfil epidemiológico da dengue no Brasil em 2022. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.27, n.1., p.102812, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.103564>

FONSECA, Sílvia Nunes Szente. Mudança na epidemiologia da dengue em crianças na América do Sul. **Parecer Atual em Pediatria.** n.35, v.2, p.147-154, 2023. Disponível em: DOI: 10.1097/MOP.0000000000001220. Acesso em: 23 jan 2024.

FRANCO FILHO, Luciano Chaves, BARATA, Rafael Ribeiro, COELHO, Monica Silva, CARDOSO, Jedson Ferreira, LEMOS, Poliana da Silva, REIS, Arauto Souza dos, FAVACHO, Joana da Felicidade Ribeiro, FARIA, Nuno Rodrigues, NUNES, Márcio Roberto Teixeira. Sequenciamento do genoma do sorotipo 4 do vírus da dengue em uma amostra de cérebro de morcego (*Platyrrhinus helleri*) da Amazônia brasileira. **Infecção, Genética e Evolução**, v. 109, p. 105407, 2023. Disponível em: DOI: 10.1016/j.meegid.2023.105407.

FURTADO, Amanda Naiala Ribeiro; LIMA, Ana Sheila Ferreira; OLIVEIRA, Anderson Silva de; TEIXEIRA, Andréa Bessa; FERREIRA, Deyviane dos Santos; OLIVEIRA, Estephania da Costa; CAVALCANTI, Gleydiane Barroso; SOUSA, Wlândia Araújo de; LIMA Wladiany Medeiros de. Dengue e seus avanços. **Rev. bras. anal. clin**, p. 196-201, 2019. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/dengue-e-seus-avancos/> Acesso em: 23 de agosto de 2023.

GIOVANETTI, Marta, FARIA, Nuno Rodrigues, LOURENÇO, José, GOES, de Jesus Jaqueline, XAVIER, Joilson, *et al.* Genomic and Epidemiological Surveillance of Zika Virus in the Amazon Region. **Cell reports**, v. 30, n. 7, p. 2275- 2283.e7, 18 fev. 2020. Disponível em: Doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.085

GIOVANETTI, Marta, SLAVOV, SVETOSLAV, Nanev, FONSECA, Vagner. *et al.* Epidemiologia genômica da epidemia de SARS-CoV-2 no Brasil. **Nat Microbiol**, v. 7, p. 1490–1500, 2022. Disponível em: doi: 10.1101/2021.10.07.21264644

GIOVANETTI, Marta, PEREIRA, Luiz Augusto, SANTIAGO, Gilberto A., FONSECA, Vagner, MENDOZA, Maria Paqueta Garcia, DE OLIVEIRA, Carla... ALCÂNTARA, Luiz Carlos Junior. Emergência do genótipo cosmopolita do vírus da dengue tipo 2, Brasil. **Doenças Infecciosas Emergentes**. n. 28, v.8, p.1725-1727, 2022. <https://doi.org/10.3201/eid2808.220550>.

GUZMAN, Maria G, GUBLER, Duane J, IZQUIERDO, Alienys, MARTINEZ, Eric, HALSTEAD Scott B. Infecção por dengue. **Nature reviews Cartilhas de doenças**, v. 2, n. 1, pág. 1-25, 2016. Disponível em: doi: 10.1038/nrdp.2016.55.

HANAN, Fazal, AHMAD, Jawad, HADI, Shamsul, ALI, Ijaz, FAHIM, Muhammad, QAYUM, Asif. Análise dos genótipos do vírus da dengue e investigações adicionais para infecções mistas por meio de RT-PCR em pacientes com dengue clássica no Paquistão. **Jornal Internacional de Patologia**, p. 72-78, 2022. Disponível em: [Int.j.pathol.2022;20\(2\): 72-78](https://doi.org/10.3201/eid2808.220550)

HARAPAN, Harapan. MICHIE, Alice, SASMONO, R Tedjo, IMRIE, Allison. Dengue: a minireview. **Viruses**, v. 12, n. 8, p. 829, 2020. Disponível em: DOI: 10.3390/v12080829

HENNESSEY, Morgan, FISCHER, Marc, STAPLES, J. Eric. Zika virus spreads to new areas—region of the Americas, May 2015–January 2016. **American Journal of Transplantation**, v. 16, n. 3, p. 1031-1034, 2016. Disponível em: DOI: 10.15585/mmwr.mm6503e1

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA/IBGE. Cidades e Estados. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ms/> Acesso em: 23 jan 2024.

JASPE, Rossana, LOUREIRO, Carmen, SULBARÁN, Yoneira, MOROS, Zoila, ZAMBRANO, José Luis, RANGEL, PUJOL, Héctor Flor, D' ANGELO, Pierina, RODRÍGUEZ, Lieska. Genômica ao serviço da saúde: Três anos de pandemia viral. **Ciência en Revolución**, v. 9, n. 25, 2023. Disponível em: DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8335577>

JOHANSEN, Igor Cavallini, CASTRO, Marcia Caldas de, ALVES, Luciana Correia, CARMO, Roberto Luiz do. Mobilidade populacional, características demográficas e ambientais de epidemias de dengue em uma grande cidade do sudeste do Brasil,

2007-2015. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00079620, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00079620>

KATOH, Kazutaka, ROZEWICKI, John, YAMADA, Kazunori D. MAFFT online service: multiple sequence alignment, interactive sequence choice and visualization. **Briefings in bioinformatics**, v. 20, n. 4, p. 1160-1166, 2019. Disponível em: DOI: 10.1093/bib/bbx108

KIMURA, Micheli Yuri Oshiana, FONTES, Kátia Biagio. Incidência de casos confirmados de Dengue no estado do Paraná Brasil nos anos de 2016 a 2021. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 832-844, set./dez. 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1399478>

KOTSAKIOZI, Panayiota, SORIA, Andrea Gloria, CACCONE, Adalgisa, EVANS, Benjamin, SCHAMA, Renata, MARTINS, Ademir Jesus, POWELL, Jeffrey R. Acompanhando o retorno do *Aedes aegypti* ao Brasil, principal vetor dos vírus da dengue, chikungunya e zika. **PLoS doenças tropicais negligenciadas**, v. 11, n. 7, pág. e0005653, 2017. Disponível em: DOI: 10.1371/journal.pntd.0005653

LARSSON, Anders. AliView: um visualizador e editor de alinhamento rápido e leve para grandes conjuntos de dados. **Bioinformática**, v. 30, n. 22, pág. 3276-3278, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu531>

LISBOA, Thiago Rodrigues, SERAFIM, Isak Batista Medeiros, SERAFIM, Jessica, Caroline Medeiros, RAMOS, Ayla, Campanha, DO NASCIMENTO, Renan Monteiro, RONER, Márcia Nunes Bandeira. Relação entre incidência de casos de arboviroses e a pandemia da COVID-19. **Interdisciplinary Journal of Applied Science**, v. 6, n. 10, p. 31-36, 2022. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.18226/25253824.v6.n10.04>

LOPES, Nayara, NOZAWA, Carlos, LINHARES, Rosa Elisa Carvalho. General features and epidemiology of emerging arboviruses in Brazil. **Rev Pan-Amaz Saude**. v.5 n.3 Ananindeua, set. 2014. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.5123/S2176-62232014000300007>

LORENÇO, Camila, AZEVEDO, Tiago S, CHIARAVALLOTI-NETO, Francisco. COVID-19 and dengue fever: A dangerous combination for the health system in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, p. 101659, 2020. Disponível em: DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101659.

MACIEL, Ivan José, SIQUEIRA, Júnior João Bosco e Martelli, Celina Maria Turchi. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology**, Goiânia, v. 37, n. 2, p. 111–130, 2008. DOI: 10.5216/rpt.v37i2.4998. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/4998>.

MAIA, Zuinara Pereira Gusmão, PEREIRA, Felicidade Mota, SAID, Rodrigo Fabiano do Carmo, FONSECA, Vagner, GRÄF, Tiago, NOGUEIRA, Fernanda de Bruycker NARDY, Vanessa Brandão, XAVIER, Joilson MAIA, Maricália Lima, ABREU, André L., ALBUQUERQUE, Carlos F. Campelo de OLIVEIRA, Wanderson Kléber, CRODA Júlio, FILIPPIS, Ana Maria Bispo de, CUNHA, Rivaldo Venâncio, LOURENÇO, José,

DE OLIVEIRA, Túlio, FARIA, Nuno Rodrigues, ALCÂNTARA, Luiz Carlos Junior e GIOVANETTI, Marta. Return of the founder Chikungunya virus to its place of introduction into Brazil is revealed by genomic characterization of exanthematic disease cases. **Emerging Microbes & Infections**. v. 9, n. 1, p. 53-57, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1701954>

MARTIN, Darren P, MURRELL, Ben, GOLDEN, Michael, KHOOSAL, Arjun, and MUHIRE, Breynev. RDP4: Detection and analysis of recombination patterns in virus genomes. **Virus Evolution**, v.1, n.1, p. vev003, 2015. Disponível em: DOI:10.1093/ve/vev003

MATO GROSSO DO SUL. Superintendência de Vigilância em Saúde. Gerência Técnica de Doenças Endêmicas. Boletim Epidemiológico da Dengue S nº 51. 2021. Secretaria Estadual de Saúde. Disponível em: **Boletim-Epidemiologico-Dengue-SE-51-2021-1.pdf (saude.ms.gov.br)** Acesso em: 23 jan 2024.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul. SES/MS. Plano Estadual de Saúde – 2020 a 2023. Disponível em: **Plano-Estadual-2020-2023-corrigido.pdf (saude.ms.gov.br)** Acesso em: 23 jan 2024.

MATO GROSSO DO SUL. Superintendência de Vigilância em Saúde. Gerência Técnica de Doenças Endêmicas. Boletim Epidemiológico da Dengue S nº 52. 2022. Secretaria Estadual de Saúde. Disponível em: **Boletim-Epidemiologico-Dengue-SE-52-2022.pdf (saude.ms.gov.br)**
Acesso em: 23 jan 2024.

MIYAZAKI, Rosina Djunko, RIBEIRO, Ana Lúcia Maria, PIGNATTI, Marta Gislene, CAMPELO JÚNIOR, José Holanda & PIGNATI, Marina. Monitoramento do mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae), por meio de ovitrampas no Campus da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Estado de Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, p. 392-397, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000400007>

MOHAPATRA Ranjan K, KUTIKUPPALA, L V Simhachalam, KUDRAT-E-ZAHAN, Md, MISHRA, Sorrateiro, VERMA, Sarita, KANDI, V, CHOWDHARY Rashmi. Ressurgimento de casos de dengue entre os refugiados rohingyas em Bangladesh em meio à pandemia de COVID-19: uma preocupação de saúde do sudeste asiático. **Ann Med Surg (Lond)**, v. 84, p.104962, 2022. Disponível em: DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104962.

MOHAPATRA, Ranjan K, BHATTACHARJEE, Priyadarshini, DESAI, Dhruv N, KANDI, Venkataramana, SARANGI, Ashish K, MISHRA, Snehasish, SAH, Ranjit, IBRAHIM, Amani Ahmed AL, RABAAN, Ali A, ZAHAN, Kudrat E. Global health concern on the rising dengue and chikungunya cases in the American regions: Countermeasures and preparedness. **Health Science Reports**, v. 7, n. 1, p. e1831, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1831>

MORAIS, Petrúcio Luiz Lins, CASTANHA, Priscila Mayrelle Silva, MONTARROYO, Ulisses Ramos. Incidence and spatial distribution of dengue cases, from 2010 to 2019: an ecological study. **Revista Médica Paulista**, v. 138, p. 554-560, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0111.R1.24092020>

MOREIRA, Luciano A, ITURBE-ORMAETXE, I, JEFFERY, J A; LU, G, PYKE, A T, HEDGES; L M, ROCHA, B C, HALL-MENDELIN, S, DAY, A, RIEGLER, M, HUGO, L E, JOHNSON, K N, KAY, B H, MCGRAW, E A, VAN DEN HURK, A F, RYAN, P, NEILL, S L. A Wolbachia symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with Dengue, Chikungunya, and Plasmodium. **Cell**, v. 139, n. 7, p. 1268 1278, 2009. Disponível em: DOI 10.1016/j.cell.2009.11.042

MUKHOPADHYAY, Suchetana KUHN, Richard J, ROSSMANN, Michel. G. A structural perspective of the flavivirus life cycle. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 1, p. 13-22, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1067>

NAKASE, Taishi, GIOVANETTI, Marta, OBOLSKI, Uri, LOURENÇO, José. Mapas de adequação de transmissão global do vírus da dengue transmitido pelo *Aedes aegypti* de 1981 a 2019. **Scientific Data**, v. 1, pág. 275, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02170-7>

NAVECA, Felipe Gomes, SANTIAGO, Gilberto A., MAITO, Rodrigo Melo, MENESES, Cátia Alexandra Ribeiro, NASCIMENTO, Valdinete Alves do, SOUZA, Victor Costa de, NASCIMENTO, Fernanda Oliveira, SILVA, Dejanane, MEJÍA, Matilde, GONÇALVES, Luciana, FIGUEIREDO, Regina Maria Pinto de, CRUZ, Ana Cecília Ribeiro, NUNES, Bruno Tardelli Diniz, PRESIBELLA, Mayra Marinho, MARQUES, Nelson Fernando Quallio, RIEDIGER, Irina Nastassja, MENDONÇA, Marcos César Lima de, BRUYCKER-NOGUEIRA, Fernanda de, SEQUEIRA, Patricia C, FILIPPIS, Ana Maria Bispo de, RESENDE, Paola, CAMPOS, Tulio, WALLAU, Gabriel Luz, GRÄF, Tiago, DELATORRE, KOPP, Edson, MORRISON, Andrea, MUÑOZ-JORDÁN, Jorge L., BELLO, Gonzalo. Reemergence of Dengue Virus Serotype 3, Brazil, 2023. **Emerging Infectious Diseases**. v. 29, n. 7, 2023. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2907.230595>

NGUYEN, Lam-Tung, SCHMIDT, Heiko A, HAESLER, Arndt Von, MINH, Bui Quang. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. **Molecular biology and evolution**, v. 32, n. 1, p. 268-274, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/molbev/msu300>

OLIVEIRA, Michele Araújo da Costa, PAIVA, Sarah Marinho Pereira, MARREIRO, Ana Beatriz Pontes, PINHEIRO, Lucca Guerreiro Carvalho, SOUSA, Lara Conceição Marques de; DANTAS, Alice Pereira, TORRES, Nathan Batista Nunes de Azevedo, ABRANTES, Isabela de Oliveira Rodrigues, ALMEIDA, Artur Peterson, DEININGER, Layza de Sousa Chaves. Atuação do profissional de saúde da Atenção Básica na prevenção da dengue: dificuldades no combate ao vetor. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 13, pág. e121111335149, 2022. Disponível em: DOI: 10.33448/rsd-v11i13.35149.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, OMS. Estratégia global de vigilância genômica para patógenos com potencial pandêmico e epidêmico, 2022-2032. 2022.

Disponível online: 9789240058149-por.pdf (who.int) (acessado em 20 de dezembro de 2023).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, OMSa. Expansão geográfica dos casos de dengue e Chikungunya além das áreas históricas de transmissão na região das Américas. 2023. Disponível online: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON448> (acessado em 18 de outubro de 2023).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, OMSb. Expansão geográfica dos casos de dengue e chikungunya além das áreas históricas de transmissão na Região das Américas. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON448> de 23 de março de 2023 (acessado em 07 de abril de 2023).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, OMSc. Dengue and severe dengue de 17 de março de 2023. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> (acessado em 07 de abril de 2023).

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS. Atualização Epidemiológica Dengue na Região das Américas. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/atualizacao-epidemiologica-dengue-regiao-das-americas-28-de-marco-2023>. (acessado em 20 dezembro de 2023).

OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Aspectos destacados de la XI Reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud (paho.org). 2024. Disponível em: Destaques da XI Reunião Ad Hoc do Grupo Técnico Consultivo (GTA) da OPAS sobre Doenças Imunopreveníveis - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde (paho.org) . Acesso em: 25 de janeiro de 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS. Actualización epidemiológica semanal para dengue, chikunguña y zika en 2022. Disponível em: OPS Arbo Boletín 2022.pdf (paho.org) (acessado em 20 dezembro de 2023).

PALOMARES-REYES, Carlos, SILVA -CASO, Wilmer, DEL VALLE, Luis J, AGUILAR-LUIS, Miguel Angel, WEILG, Claudia, MARTINS-LUNA, Johanna, VIÑAS-OSPINO, Adriana, STIMMLERD, Luciana, ESPINOZA, Naysha Mallqui, ORTEGA, Ronald Aquino, ESPÍRITU, Walter Espinoza, MISAICO, Erika, VALLE-MENDOZA, Juana del. Diagnóstico de dengue em uma área endêmica do Peru: características clínicas e frequências positivas por RT-PCR e sorologia para NS1, IgM e IgG. **Jornal Internacional de doenças infecciosas**, v. 81, p. 31-37, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.022>

DOS SANTOS PINHEIRO, Maria Jucileide; DOS SANTOS, Jacqueline da Silva Guimarães; DANTAS, Luciana Arantes. Utilização do paracetamol no tratamento da dengue e o comprometimento do fígado: revisão. **Brazilian Journal of Science**, v. 2, n. 4, p. 32-40, 2023. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.14295/bjs.v2i4.279>

POZZETTO, Bruno; MEMMI, Meriam; GARRAUD, Olivier. Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat?. **World journal of virology**, v. 4, n. 2, p. 113, 2015. Disponível em: doi: 10.5501/wjv.v4.i2.113.

PUYVALLÉE, B.; KITTELSEN, A. S. "Disease knows no borders": pandemics and the politics of global health security. *Pandemics, Publics, and Politics: Staging Responses to Public Health Crises*, p. 59-73, 2019. Disponível em: doi: 10.1007/978-981-13-2802-2_5

RAMBAUT, Andrew, LAM, Tommy T, CARVALHO, Luiz Max, PYBUS, Oliver G Exploring the temporal structure of heterochronous sequences using TempEst (formerly Path-O-Gen). **Virus evolution**, v. 2, n. 1, p. vew007, 2016. Disponível em: DOI: 10.1093/ve/vew007

RICE, Charles M, LENCHES, Edith M, EDDY, SEAN R., SHIN, Se Jung, SHEETS e STRAUSS, James H. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. **Science**, v.229, p.726-733, 1985. Disponível em: DOI: 10.1126/science.402370

RICO-HESSÉ, Rebeca. Evolução molecular e distribuição dos vírus da dengue tipo 1 e 2 na natureza. **Virologia**, v. 174, n. 2, pág. 479-493, 1990. Disponível em: DOI: 10.1016/0042-6822(90)90102-w

ROJAS, Elsa M, HERRERA, Victor M, MIRANDA, María C, ROJAS, Diana Patrícia, GOMEZ, Adriana M, PALLARES, Christian, COBOS, Sara M., PARDO, Lissethe, GÉLVEZ, Margarida, PÁEZ, Andrés, MANTILLA, Julio C, BONELO, Anilza, PARRA, Edgar e VILLAR, Luis A. Clinical indicators of fatal dengue in two endemic areas of Colombia: A hospital-based case–control study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 2, p. 411, 2019. Disponível em: DOI: 10.4269/ajtmh.17-0323

ROTHMAN, Alan L. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 8, p. 532-543, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri3014>

ROY, Sudipta Kumar; BHATTACHARJEE, Soumen. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. **Canadian journal of microbiology**, v. 67, n. 10, p. 687-702, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0572>

SAGE/OPAS. Strategic Advisory Group of Experts/Organização PanAmericana de Saúde. Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization 25-29 September 2023. Disponível em: Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization of 25-29 September 2023 (who.int). Acesso em: 25 jan 2024.

SAN MARTIN, José Luis, BRATHWAITE, Olivia, ZAMBRANO, Betzana, SOLÓRZANO José Orlando, BOUCKENOOGHE, Alain, DAYAN, Gustavo H, GUZMÁN, María G. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 82, n. 1, p. 128, 2010v. 82, p.128–135, 2010. Disponível em: DOI: 10.4269/ajtmh.2010.09-0346

SANTOS, L. B., VIEIRA, R. L. A. Estratégias de Prevenção e Controle da Dengue, Chikungunya e Zika no Município de Cruz das Almas-BA. **Geografia**, v. 32 n.2, p. 49 - 64. 2023. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.5433/2447-1747.2023v32n2p49>

STICA, Caleb J, BARRERO, Roberto A, MURRAY, Rachael Z, DEVINE, Gregor J, PHILLIPS, Matthew J, FRENTIU, Francesca D. Global Evolutionary History and Dynamics of Dengue Viruses Inferred from Whole Genome Sequences. **Viruses**, v.14. n.4, p.703; 2022. Disponível em: DOI: 10.3390/v14040703

SUCHARD, Marc A, LEMEY, Philippe, BAELE Guy, AYRES, Daniel, L, DRUMMOND, RAMBAUT, Andrew. Bayesian phylogenetic and phylodynamic data integration using BEAST 1.10. **Virus evolution**, v. 4, n. 1, p. vey016, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ve/vey016>

SUÁREZ-MUTIS, Martha Cecilia, MORA CÁRDENAS, Cláudia Mercedes, PEREZ REYES, Ligia del Pilar e PEITER, Paulo Cesar. Interacciones transfronterizas y salud en la frontera Brasil-Colombia-Perú. **Mundo amazónico**, v. 1, p. 243-266, 2010. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/imanimundo/article/view/10268>. Acesso em: 9 jan. 2024.

TANG, Kin Fai; OOI, Eng. Eong. Diagnóstico de dengue: uma atualização. **Revisão especializada de terapia anti-infecciosa**, v. 10, n. 8, pág. 895-907, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/eri.12.76>

TEDJOU, Armel N, KAMGANG Basile, YOUNGANG, Aurélie P, NJIOKOU, Flobert, WONDJI, Charles S. Update on the geographical distribution and prevalence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae), two major arbovirus vectors in Cameroon. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 3, p. e0007137, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007137>

TERRA, Rafael; COELHO, Micaella; CRUZ, Lucas; GARCIA-ZAPATA, Marco; GADELHA, Luiz; OSTHOFF, Carla; CARVALHO, Diego; OCAÑA, Kary. Gerência e Análises de Workflows aplicados a Redes Filogenéticas de Genomas de Dengue no Brasil. In: BRAZILIAN E-SCIENCE WORKSHOP (BRESCI), 15, 2021, Evento Online. In: **Anais do XV Brazilian e-Science Workshop**, p. 49-56, 2021. ISSN 2763-8774. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.5753/bresci.2021.15788.t>

VALDIVIA-CONROY, Begoña, VASQUEZ-CALDERÓN, Jefferson M, SILVA-CASO, Wilmer, MARTINS-LUNA, Johanna, AGUILAR-LUIS, Miguel Angel, VALLE-MENDOZA, Juana Del, PUYÉN, Zully M. Desempenho diagnóstico do teste rápido para detecção do antígeno NS1 e dos anti-anticorpos IgM e IgG contra o vírus da dengue. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 39, p. 434-441, 2023. Disponível em: DOI: 10.17843/rpmesp.2022.394.11471

VASILAKIS, Nikos, WEAVER, Scott C. A história e evolução do surgimento da dengue humana. **Avanços na pesquisa de vírus**. v. 72, p. 1-76, 2008. Disponível em: DOI: 10.1016/S0065-3527(08)00401-6

VAZQUEZ, Cynthia, ALCÂNTARA, Luiz Carlos Junior, FONSECA, Vagner, LIMA, Mauricio, XAVIER, Joilson, ADELINO, Talita, FRITSCH, Hegger, CASTRO, Emerson,

DE OLIVEIRA, Carla, SCHUAB, Gabriel, LIMA, Alex Ranieri Jerônimo, VILLALBA, Shirley, GOMEZ, de la Fuente Andrea, ROJAS, Analia, CANTERO, Cesar, FLEITAS, Fatima, Aquino Carolina, OJEDA, Andrea, SEQUERA, Guillermo, TORALES, Juan, BARRIOS, Julio, ELIAS, Maria Carolina, IANI, Felipe C M, ORTEGA, Maria José, GAMARRA, Maria Liz, MONTOYA, Romeo, RODRIGUES, Evandra Strazza, KASHIMA, Simone, SAMPAIO, Sandra Coccuzzo, COLUCHI, Norma, LEITE, Juliana, GRESH, Lionel, FRANCO, Leticia, LOURENÇO, José, RICO, Jairo Mendez, BISPO DE FILIPPIS, Ana Maria, Giovanetti Marta. Retrospective Spatio-Temporal Dynamics of Dengue Virus 1, 2 and 4 in Paraguay. **Viruses**, v. 15, n. 6, p. 1275, 2023. Disponível em: Doi: 10.3390/v15061275.

WALLAU, Gabriel Luz. Pesquisadores de arbovírus se unem: expandindo a vigilância genômica para uma necessidade global urgente. **The Lancet Global Health**, v. 11, ed. 10, p. E1501-E1502, 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00325-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00325-X)

WILDER-SMITH, Aannelies, OOI, Eng-Eng, HORSTICK, Olaf, WILLS, Bridget. Dengue. **The Lancet**, v. 393, n. 10169, p. 350-363, 2019. Disponível em: doi: 10.1016/S0140-6736(18)32560-1.

VISHWAKARMA, Kriti, GOYAL Madhu. Assessment of clinical profile of children with dengue fever. **Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research**, v. 9, p. 32-35. 202. Disponível em: DOI: 10.21276/jamdsr

VILSKER, Michel, MOOSA, Yumma, NOOIJ, SAM, FONSECA, Vagner, GHYSENS, Yoika, DUMON, Korneel, PAUWELS, Raf, ALCANTARA, Luiz Carlos Junior, EYNDEN, Vanden, VANDAMME, Anne-Mieke, DEFORCHE, Koen, OLIVEIRA, Tulio de. Genome Detective: an automated system for virus identification from high-throughput sequencing data. **Bioinformatics**, v. 35, p. 871-873, 2019. Disponível em: DOI: 10.1093/bioinformatics/bty695

ZHANG, Xinzhen; SOL, Lei; ROSSMANN, Michael G. Mudança conformacional dependente da temperatura do vírus da dengue. **Opinião atual em virologia**, v. 12, p. 109-112, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.04.006>

ZARA, Ana Laura de Sene Amâncio, SANTOS, Sandra Maria dos, FERNANDES-OLIVEIRA, Ellen Synthia, CARVALHO, Roberta Gomes, COELHO, Giovanini Evelim. Aedes aegypti control strategies: a review. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 391-404, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000200017>

ANEXO A – ANUÊNCIA DA PESQUISA

GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE



ANUÊNCIA DE PESQUISA

O Senhor Secretário Estadual de Saúde do Estado de Mato Grosso do Sul, Dr. Geraldo Resende Pereira, CPF: 128.969.181-91, autoriza a pesquisa "ViGeCoV²: Núcleo de vigilância genômica em tempo real do SARS-CoV-2 no Brasil". O projeto é coordenado pelo Dr. Luiz Carlos Junior Alcantara, pesquisador titular em Saúde Pública, do Laboratório de Flavivírus do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (LABFLA – IOC/FIOCRUZ).

O objetivo da proposta é colaborar com o diagnóstico de SARS-CoV-2 e arboviroses circulantes, com fins de vigilância epidemiológica do Estado e do Ministério da Saúde. Logo solicita-se o acesso as amostras do Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen/MS) para fins de pesquisa na vigilância dos surtos de importância nacional e internacional, visando acelerar a produção de conhecimento e contribuir com a vigilância, atendendo aos requisitos da Resolução CONEP nº 510/2016. Para isto, está autorizado o acesso as instalações e amostras do Lacen/MS para as atividades experimentais.

A SES/MS, por meio do Lacen/MS está de acordo com o projeto, e solicita ser informada quando da interrupção da pesquisa, e que os resultados sejam relatados no fluxo na Gerência de Pesquisa, Extensão e Inovação em Saúde da Escola de Saúde Pública Dr. Jorge David Nasser (ESP/MS). O Lacen/MS solicita ainda que os pesquisadores considerem as sugestões da Comunicação Interna nº 13/2022 (anexo) para a realização da pesquisa no estado.

Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 21 de janeiro de 2022.


Geraldo Resende Pereira
Secretário Estadual de Saúde
 Geraldo Resende Pereira
 Secretário de Estado de Saúde (SES/MS)

ANEXO B – PARECER DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ViGeCoV2: Núcleo de vigilância genômica em tempo real do SARS-CoV-2 no Brasil

Pesquisador: Luiz Carlos Júnior Alcântara

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 32912820.6.1001.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.504.785

Apresentação do Projeto:

Trata-se de EMENDA ao projeto de pesquisa que previa, em sua versão original, investigar a dinâmica de dispersão em tempo real do SARS-CoV-2 nos estados de Minas Gerais (Sudeste), Mato Grosso (CentroOeste), Pernambuco e Bahia (Nordeste). Diante do contexto da epidemia COVID-19, os pesquisadores justificaram a necessidade da geração em tempo real de dados genômicos do SARS-CoV-2 para possibilitar o acompanhamento da dinâmica de dispersão viral e, portanto, subsidiar o desenvolvimento de ações

estratégicas no sistema de saúde pública, formando um núcleo de vigilância genômica em tempo real do SARS-CoV-2 no Brasil.

A EMENDA prevê a ampliação de objetivos para investigação de arboviroses. Conforme os pesquisadores apontam no protocolo com proposta de EMENDA, as arboviroses apresentam manifestações severas que podem ser facilmente confundidas com as da COVID-19, tais como distúrbios hemodinâmicos (hemorragias e permeabilidade capilar anormal), cardiológicos (miocardiopatias e falência hepática), desordens neurológicas (meningo-encefalites, mielites, mieloneuropatias, síndrome de Guillan-Barre (GBS) e encefalites). As arboviroses constituem um cenário alarmante de saúde pública no Brasil, notificando até a 22ª semana epidemiológica de 2020, mais de 800 mil casos. Embora ocorra emergência constante de surtos e intensa exposição da população, a distribuição de casos severos e óbitos notificados até o momento apresentou uma redução em comparação ao obtido em 2019,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.504.785

para o mesmo período. Contudo esse declínio pode ser decorrente da emergência e manejo simultâneo da epidemia de SARS-CoV2, em vista da necessidade de mobilização dos sistemas de saúde. Devido aos fatores de co-circulação de distintos arbovírus e epidemia concomitante de SARS-CoV-2 no Brasil, amplo espectro de manifestações clínicas, potencialidade de evolução para casos severos e com agravos, torna-se vital o monitoramento ativo dos indivíduos

infectados para realizar a caracterização molecular e resposta imunológica do hospedeiro.

A HIPÓTESE do estudo, com inclusão da EMENDA, é que a geração em tempo real de dados genômicos e transcriptômicos de SARS-CoV-2 e arboviroses possibilita o acompanhamento da dinâmica de dispersão viral e compreensão da reposta imunológica decorrente da interação patógeno-hospedeiro e contribui com o desenvolvimento de ações estratégicas para a vigilância genômica e epidemiológica pelo sistema de saúde pública.

A METODOLOGIA envolve uso de 1000 amostras biológicas (swab nasofaríngeo, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, escarro ou de tecidos post mortem e sangue total) de COVID 19 dos estados de Minas Gerais, Mato Grosso, Pernambuco e Bahia e 210 amostras de conveniência para casos confirmados de arboviroses. Tais amostras são excedentes de outros procedimentos de rotina relativos à vigilância epidemiológica, que seriam habitualmente descartados, mas que ainda estão em condições de serem utilizados para a pesquisa. As amostras serão submetidas a técnicas de amplificação para obtenção de dados genômicos e transcriptômicos que serão depositados em bancos públicos de dados primários (NCBI GenBank e GISAID). Dados clínicos e epidemiológicos anonimizados (sem identificação nominal) referentes às novas sequências geradas serão inseridos, assim como as coordenadas geográficas que serão fundamentais para facilitar os estudos de dispersão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: As amostras clínicas (swab nasofaríngeo, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, escarro ou de tecidos post mortem e sangue total) deverão atender aos seguintes critérios de inclusão: 1) amostra positiva para SARS-CoV-2 com alta carga viral (ct < 35); 2) dados demográficos devidamente preenchidos (local de coleta, sexo, idade, local de residência, cidade, país); 3) dados clínicos epidemiológicos (incluindo as informações sobre o histórico de viagem); 4) data de coleta e início dos sintomas. Para arboviroses circulantes, as amostras clínicas (sangue total) deverão atender aos seguintes critérios de inclusão: 1) amostra positivas para arboviroses com resultado por PCR em tempo real; 2) dados Demográficos devidamente preenchidos (local de coleta, sexo, idade, local de residência, cidade,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.504.785

país); 3) dados clínicos epidemiológicos; 4) data de coleta e início dos sintomas. Serão coletadas amostras apenas de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Os seguintes critérios de exclusão serão aplicados para as amostras clínicas (swab nasofaríngeo, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, escarro ou de tecidos post mortem e sangue) disponíveis: 1) casos suspeitos de COVID-19 com baixa carga viral ($ct > 35$); 2) dados demográficos ausentes (local de coleta, sexo, idade, local de residência, cidade, país); 3) ausência de dados clínicos epidemiológicos (incluindo as informações sobre o histórico de viagem); 4) ausência de informações sobre data de coleta e início dos sintomas. Para arboviroses circulantes, as amostras clínicas (sangue total) serão aplicados os seguintes critérios de exclusão: 1) amostra sem resultado positivos confirmado para arboviroses por PCR em tempo real; 2) dados demográficos ausentes (local de coleta, sexo, idade, local de residência, cidade, país); 3) ausência de dados clínicos epidemiológicos; 4) ausência de informação sobre data de coleta e início dos sintomas. Não serão coletadas amostras de pacientes com idade inferior a 18 anos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar a dinâmica de dispersão em tempo real e perfil transcriptômico para Arboviroses e SARS-CoV-2 nos estados de Minas Gerais (SUDESTE), Mato Grosso (CENTRO-OESTE), Pernambuco e Bahia (NORDESTE).

Objetivo Secundário: -Realizar o sequenciamento por nanoporos e análise em tempo real para rápida obtenção de genomas completos do SARS-CoV-2 e arboviruses circulantes (em menos de 24h); - Caracterizar os genomas completos gerados para identificar possíveis marcadores de gravidade; - Correlacionar as informações genômicas geradas e o perfil clínico dos pacientes;-Fortalecer e capacitar as plataformas de sequenciamento genômico em tempo real dos Laboratório de Saúde Pública nos estados de Minas Gerais, Mato Grosso, Pernambuco e Bahia; -Identificar a existência de possíveis clados monofiléticos representativos das cadeias de transmissão local; -Caracterizar a história evolutiva e a disseminação geográfica e temporal do vírus isolado nas diferentes regiões ao longo do tempo auxiliando no controle dessa pandemia; -Avaliar e comparar a contribuição de fatores sócio-demográficos e ecológicos na dispersão do SARS-CoV-2; -Utilizar algoritmos de inteligência artificial (Machine Learning) para rastrear possíveis associações entre polimorfismos genéticos virais com diferentes desfechos clínicos; -Realizar Docking Molecular

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.504.785

com proteínas SARS-CoV-2 mutadas/projetadas com o receptor hospedeiro para avaliar as estruturas cristalinas disponíveis e entender melhor como isso influencia a invasão celular; -Investigar se a pandemia de SARS-CoV-2 nos diferentes estados do Brasil é resultado da transmissão comunitária e/ou de múltiplas introduções independentes, a partir de outros estados/países; -Implantar um banco de dados público de forma a facilitar o compartilhamento de dados para tomada de decisões em saúde pública; -Desenvolver uma estratégia de acompanhamento de saúde, baseada em transcriptômica para síndrome febril aguda relacionada às arboviroses e a SARS-CoV-2; -Detectar precocemente o impacto de possíveis viroses emergentes e re-emergentes circulantes em indivíduos com síndrome febril aguda relacionada às arboviroses e SARS-CoV-2 a partir de dados do perfil de expressão gênica global; -Caracterizar os genomas de arbovírus e SARSCoV-2 para identificar possíveis marcadores moleculares associados à gravidade de tais patógenos; -Analisar os perfis transcriptômicos obtidos para arbovírus e SARS-CoV-2 para identificar possíveis genes candidatos associados à gravidade; -Realizar modelagem e dinâmica molecular de proteínas-alvo para avaliar o impacto das mutações nos respectivos genomas virais; -Analisar redes de interação proteína-proteína (PPIs), correlacionando-as aos dados de expressão gênica global para cada doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: A exposição dos pacientes incluídos no projeto à algum tipo de risco é mínima. Os participantes da pesquisa estarão sujeitos a um risco mínimo de violação do anonimato, de forma não intencional, uma vez que se trata de pesquisa não intervencionista, para a qual serão utilizadas amostras clínicas de conveniência já coletadas para diagnósticos de vírus que causam síndrome respiratória aguda grave e doença febril aguda como parte da rotina dos LACENs participantes deste projeto. Tais amostras biológicas são excedentes de outros procedimentos de rotina relativos à vigilância epidemiológica, que seriam habitualmente descartados, mas que ainda estão em condições de serem utilizados para a pesquisa. Para minimizar os riscos e garantir a confidencialidade, as amostras dos pacientes serão identificadas por um número de registro deste projeto apenas para validar a individualidade da informação. Dessa forma, as amostras não serão identificadas com o nome dos pacientes. Além disso, todos os dados coletados (idade, sexo, estado, município, bairro, data de início dos sintomas e de coleta das amostras e sintomas) durante a execução desse projeto serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa, e serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.504.785

individual dos pacientes. Os pesquisadores, por sua vez estarão submetidos aos riscos relativos à manipulação de RNA viral extraído (inativado pelo processo de extração por kits comerciais) a partir de amostras biológicas com diagnóstico positivo para o vírus SARSCoV -2. Para minimizar os riscos e garantir a saúde dos pesquisadores, equipamentos de proteção individual (jaleco descartável, luvas cirúrgicas sem pó, toucas descartáveis e máscaras descartáveis) serão utilizados em todas as etapas da pesquisa, além do uso de cabines de segurança biológica, conforme item 3.1 das

orientações indicadas no comunicado do CONEP de 09/05/20 (SEI/MS - 0014765796). O fornecimento de uma amostra de sangue é um procedimento simples, contudo existem alguns pequenos riscos associados à obtenção de amostra de sangue, incluindo o potencial de dor durante a inserção da agulha, um pequeno risco de hematomas e desmaios e um raro risco de infecção. Em casos de solicitação de volume sanguíneo maior, os possíveis riscos desse procedimento incluem pressão arterial baixa, tonturas e desmaios e anemia. A coleta de esfregaço (swab) nasal de concha média apresenta poucos riscos, podendo gerar pequeno desconforto, mas não deve sentir nenhuma dor.

BENEFÍCIOS: Tecnológico: A presente proposta contribuirá para o desenvolvimento científico e tecnológico nacional a partir da aplicação e consolidação de ferramentas computacionais e equipamentos de última geração na pesquisa de vírus emergente e re-emergentes circulantes no Brasil. Inovação: A implementação de protocolos utilizando o sequenciador MinION Oxford Nanopore para a rápida caracterização do genoma completo e perfil transcriptômico de SARS-CoV-2 e arboviroses circulantes permitirá a identificação e monitoramento em tempo real da dispersão desses patógenos nas diferentes regiões do Brasil, auxiliando a avaliação de ações públicas, bem como permitirá elucidar a interação e impacto da interação patógeno - hospedeiro na patogênese e desfecho clínico das infecções. Além disso, a elaboração do banco de dados proposto reforça a solicitação da OMS quanto à necessidade de acesso aberto na ciência. Econômico: Os dados gerados poderão ser utilizados para a identificação de fatores de risco e prognóstico para gravidade e óbito as patologias virais, bem como para a melhoria das técnicas de diagnóstico e acompanhamento da COVID-19 e arboviroses, diminuindo os custos para o sistema único de saúde (SUS). Social: Os resultados desse projeto permitirão ao país entender o impacto de padrões de mutação no controle da replicação viral e na interação com a célula hospedeira, bem como irá avaliar a resposta imunológica dos pacientes infectados frente às arboviroses e SARS-CoV-2, direcionando subsídios para a escolha adequada de ações preventivas e intervenções terapêuticas, trazendo um

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.504.785

benefício direto ao paciente, ao serviço de atenção ao paciente e à comunidade. Além disso, pretendemos fornecer sistematicamente boletins com informações epidemiológicas para os órgãos públicos de saúde e para a população em geral, para informar tanto as autoridades em saúde quanto a sociedade sobre a pesquisa e os resultados que serão alcançados a respeito do cenário epidemiológico do SARSCoV-2 e arboviroses circulantes nestes diferentes

estados. Dessa forma, o Ministério da Saúde poderá também utilizar as informações geradas na base de dados, produto desse estudo, para a adoção de campanhas contra as infecções causadas por estes vírus, favorecendo a qualidade de vida da população e acompanhamento clínico dos infectados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a área de Genética com previsão de término em 01/08/2021.

As solicitações do COEP foram atendidas: Foi apresentados 5 Termos de Constituição de Biorrespositório referentes aos locais de coleta do material biológico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados Para a EMENDA:

- Carta de EMENDA, detalhando as alterações no protocolo (conforme discriminado na seção anterior)
- Formulário de Informações Básicas, com alterações resultantes da inclusão do estudo de arboviroses e com justificativa da EMENDA
- Documento de anuências institucionais, contemplando aquelas incluídas no protocolo de EMENDA ((Secretaria de Saúde de Feira de Santana-BA, Universidade de Washington)
- Projeto completo com alterações destacadas
- Formulário para preenchimento da equipe técnica – arboviroses
- Formulário para preenchimento dados do paciente – SARS-Cov-2
- Formulário para preenchimento da equipe técnica – arboviroses
- Formulário para preenchimento dados do paciente – SARS-Cov-2
- TCLEs para maiores de 18 anos, específicos para pacientes com SARS-Cov-2, com arboviroses, controle SARS-Cov-2e controle arboviroses, em atendimento a pendência 4 abaixo.
- Termos de Constituição de Biorrespositório (há sugestão de modelo no site do CEP-UFMG).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 4.504.785

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "ViGeCoV2: Núcleo de vigilância genômica em tempo real do SARS-CoV-2 no Brasil" do pesquisador responsável Prof. Dr. Luiz Carlos Júnior Alcântara.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---------------------------------------|------------------------|------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1661137_E1.pdf | 14/01/2021 22:06:23 | | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Termo_Biorrepositorio_FS.pdf | 14/01/2021 21:56:16 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Outros | Carta_resposta_pendencias_jan2021.pdf | 14/01/2021 21:41:39 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Termo_Biorrepositorio_PE.pdf | 14/01/2021 21:40:22 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Termo_Biorrepositorio_MT.pdf | 14/01/2021 21:39:43 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material | Termo_Biorrepositorio_MG.pdf | 14/01/2021 21:39:33 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.504.785

| | | | | |
|---|--|------------------------|---------------------------------|--------|
| Biológico / Biorepositório / Biobanco | Termo_Biorrepositorio_MG.pdf | 14/01/2021 21:39:33 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Termo_Biorrepositorio_HEM.pdf | 14/01/2021 21:39:23 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Termo_Biorrepositorio_BA.PDF | 14/01/2021 21:39:15 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_detalhado_cep_EM_jan2021.pdf | 14/01/2021 21:38:54 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_detalhado_cep_EM_dez2020.pdf | 09/12/2020 14:20:46 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Outros | Carta_pendencias_EM_dez2020.pdf | 09/12/2020 14:20:24 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_SARS_Pac_mod.pdf | 08/12/2020 13:47:29 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_SARS_Cont_mod.pdf | 08/12/2020 13:47:15 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_ARBO_Cont_mod.pdf | 08/12/2020 13:46:58 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_ARBO_Pac_mod.pdf | 08/12/2020 13:45:16 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Declaração de concordância | ANUENCIAS_Final_EM.pdf | 09/11/2020 18:07:15 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Outros | CEP_EMENDA_vf.pdf | 09/11/2020 17:41:38 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_detalhado_ementa_vf_nov_2020.pdf | 09/11/2020 17:41:07 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Outros | FORM_PESQUISA_ARBO_PAC.pdf | 09/11/2020 17:40:31 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Outros | FORM_PESQUISA_ARBO_EQUIP.pdf | 09/11/2020 | Luiz Carlos Júnior | Aceito |

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 4.504.785

| | | | | |
|---|------------------------------------|------------------------|--|--------|
| Outros | FORM_PESQUISA_ARBO_EQUIP.pdf | 17:40:03 | Alcântara | Aceito |
| Outros | FORM_PESQUISA_SARS_PAC.pdf | 09/11/2020 17:39:29 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Outros | FORM_PESQUISA_SARS_EQUIP.pdf | 09/11/2020 17:38:53 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_SARS_ARBO_EM_nov_2020.pdf | 09/11/2020 17:38:08 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Outros | Carta_Resposta_pendencias.pdf | 02/07/2020 14:59:31 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Outros | TCUDs.pdf | 02/07/2020 14:59:02 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_detalhado_v2_julho2020.pdf | 02/07/2020 14:50:42 | Luiz Carlos Júnior Alcântara | Aceito |
| Parecer Anterior | parecer_final.pdf | 02/06/2020 13:19:24 | JOILSON XAVIER DOS SANTOS JUNIOR | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto.pdf | 01/06/2020 14:08:47 | JOILSON XAVIER DOS SANTOS JUNIOR | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | justificativa_TCLE.pdf | 26/05/2020 10:31:36 | JOILSON XAVIER DOS SANTOS JUNIOR | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderosto.pdf | 26/05/2020 10:30:47 | JOILSON XAVIER DOS SANTOS JUNIOR | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 20 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

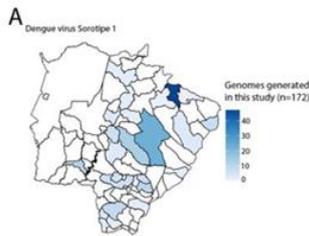
ANEXO – C - INFORCARD

Reconstrução genômica e epidemiológica do DENV1-2 no estado de Mato Grosso do Sul.

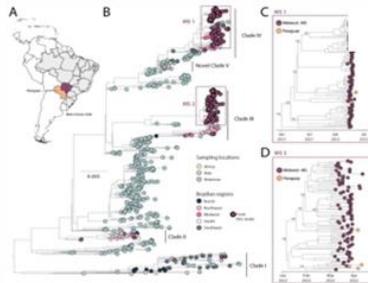
O DENV é prevalente em diversas áreas tropicais e subtropicais ao redor do mundo, representando uma séria ameaça à saúde pública.

Investigar as características genéticas e a dinâmica de dispersão do vírus da dengue no contexto da sua reemergência recente no Mato Grosso do Sul.

177 amostras de RNA com resultado positivo para arboviroses provenientes do Laboratório Central de Saúde Pública do estado de Mato Grosso do Sul (LACEN MS) no período de 2021 e 2022.



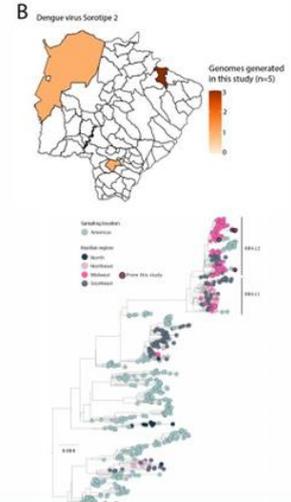
O sequenciamento classificou como genótipo V de DENV1 e genótipo III de DENV2.



Monitoramento genômico do genótipo V do DENV1.

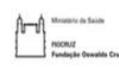
Esses achados sugere uma transmissão comunitária e persistência de diferentes cepas virais no estado por aproximadamente seis meses e a transmissão transfronteiriça entre o Mato Grosso do Sul e o Paraguai no facilitamento da disseminação de cepas virais emergentes e reemergentes.

Monitoramento genômico do genótipo III do DENV2.



O clado BR-4 L2 foi identificado inicialmente no Brasil no final de 2019 e agrupado com sequências genômicas amostradas de diferentes regiões brasileiras.

Elaborado por: Larissa Domingues Castilho de Arruda – SES/MS – PPGDIP/UFMS
Dra. Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves – PPGDIP/UFMS

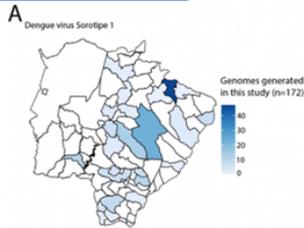


Reconstrucción genómica y epidemiológica del DENV1-2 en el estado de Mato Grosso do Sul, Brasil.

El DENV es prevalente en varias zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo, lo que supone una grave amenaza para la salud pública.

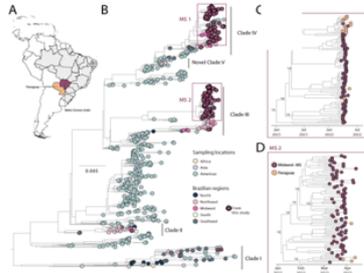
Investigar las características genéticas y la dinámica de dispersión del virus del dengue en el contexto de su reciente resurgimiento en Mato Grosso do Sul.

177 muestras de ARN con resultados positivos para arbovirus del Laboratorio Central de Salud Pública del estado de Mato Grosso do Sul (LACEN MS) en 2021 y 2022.



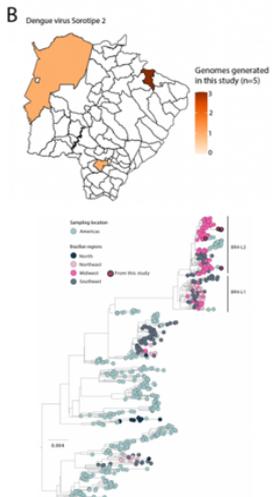
La secuenciación lo clasificó como genotipo V de DENV1 y genotipo III de DENV2.

Estos hallazgos sugieren la transmisión comunitaria y la persistencia de diferentes cepas virales en el estado durante aproximadamente seis meses y la transmisión transfronteriza entre Mato Grosso do Sul y Paraguay para facilitar la propagación de cepas virales emergentes y reemergentes.



Monitorización genómica del genotipo V de DENV1.

Monitorización genómica del genotipo III de DENV2.



El clado BR-4 L2 se identificó inicialmente en Brasil a finales de 2019 y se agrupó con secuencias genómicas muestreadas de diferentes regiones brasileñas.

Elaborado por: Larissa Domingues Castilho de Arruda – SES/MS – PPGDIP/UFMS
 Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves – PPGDIP/UFMS

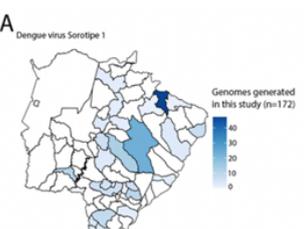


Genomic and epidemiological reconstruction of DENV1-2 in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil.

DENV is prevalent in several tropical and subtropical areas around the world, posing a serious threat to public health.

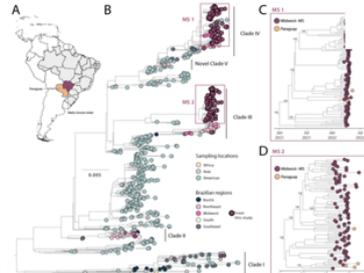
To investigate the genetic characteristics and dispersal dynamics of the dengue virus in the context of its recent re-emergence in Mato Grosso do Sul.

177 RNA samples with positive results for arboviruses from the Central Public Health Laboratory of the state of Mato Grosso do Sul (LACEN MS) in 2021 and 2022.



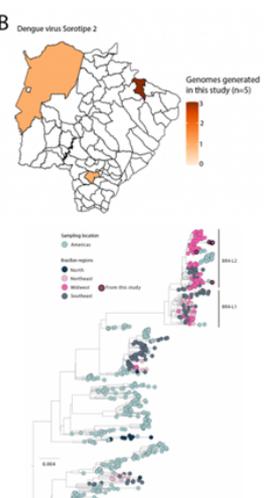
Sequencing classified it as genotype V of DENV1 and genotype III of DENV2.

These findings suggest community transmission and persistence of different viral strains in the state for approximately six months and cross-border transmission between Mato Grosso do Sul and Paraguay in facilitating the spread of emerging and re-emerging viral strains.



Genomic monitoring of DENV1 genotype V.

Genomic monitoring of DENV2 genotype III.



The BR-4 L2 clade was initially identified in Brazil at the end of 2019 and grouped with genomic sequences sampled from different Brazilian regions.

Elaborado por: Larissa Domingues Castilho de Arruda – SES/MS – PPGDIP/UFMS
 Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves – PPGDIP/UFMS

