



# Os caminhos do vírus

Estudo mapeia a dispersão do agente etiológico da febre amarela no país

Maíra Menezes

**D**esde 2000 o Brasil teve, pelo menos, três surtos de febre amarela silvestre em que a doença alcançou áreas das regiões Sudeste e Sul que não registravam casos há décadas. Publicada na revista *Scientific Reports*, uma pesquisa realizada pelo Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) mostra que esses episódios, relacionados a uma distribuição espacial ampliada, ocor-

reram após uma mudança no padrão de entrada e de espalhamento do vírus da febre amarela no território brasileiro. A partir da análise das sequências genéticas de vírus relacionados a 137 casos registrados em nove países das Américas entre 1954 e 2017, os cientistas identificaram que variantes virais pertencentes a uma linhagem moderna, introduzidas por diferentes caminhos a partir de países vizinhos, estiveram por trás dos casos

notificados nos últimos surtos. O trabalho é resultado de um esforço conjunto dos laboratórios de Aids e Imunologia Molecular, de Biologia Molecular de Flavivírus, de Mosquitos Transmissores de Hematozoários e de Genética Molecular de Microrganismos do IOC.

De acordo com os cientistas, o surgimento e disseminação da linhagem moderna do vírus da febre amarela representa uma mudança radical no padrão de dispersão da doença no continente americano e, sobretudo, no Brasil. Os dados permitiram reconstruir as rotas de migração viral de 1946 até hoje. “Até o começo da década de 1990 o Brasil desempenhava um papel central na evolução dos vírus da febre amarela nas Américas: as variantes virais das linhagens antigas surgiam principalmente na região Norte brasileira e se espalhavam para outros países. Porém, após o aparecimento da linhagem moderna, o Brasil passou de emissor a receptor de novos vírus”, ressalta Gonzalo Bello, pesquisador do Laboratório de Aids e Imunologia Molecular e coordenador do estudo. A linhagem moderna surgiu provavelmente em Trinidad e Tobago, por volta de 1977.

## Caminhos da Febre Amarela

Estudo do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) mapeou a origem dos vírus responsáveis pela febre amarela silvestre no Brasil de 1946 a 2017



De 1946 aos anos 90, os vírus surgiam principalmente no Brasil e eram transmitidos para outros países.

O padrão de disseminação mudou a partir de 1977, quando uma nova linhagem do vírus surgiu, provavelmente em Trinidad e Tobago

O vírus da linhagem moderna alcançou o Brasil entre 1981 e 1989 e a Venezuela entre 1981 e 1992

A partir do Norte, o vírus se espalhou pelo Brasil, provocando um surto em 2000

“A linhagem moderna do vírus se espalhou para diversos países, substituindo variantes virais das linhagens antigas, que circulavam no continente americano até então. Assim, todos os surtos e casos esporádicos ocorridos desde o fim da década de 1990 no Brasil, assim como na Venezuela e Argentina, foram causados por variantes dessa nova linhagem”, afirma Edson Delatorre, pós-doutorando do Laboratório de Aids e Imunologia Molecular e um dos primeiros autores do artigo.

Para reconstruir a dinâmica de disseminação dos vírus, os pesquisadores analisaram as mutações no genoma viral e construíram uma árvore filogenética – similar a uma árvore genealógica, ela agrupa no mesmo ramo os vírus que compartilham um ancestral comum. O trabalho apontou que a linhagem moderna do vírus da febre amarela chegou ao Brasil por dois caminhos. Num primeiro momento, o vírus veio em uma rota sem escalas a partir de Trinidad e Tobago, no período entre 1981 e 1989. Esta primeira variante da linhagem moderna se espalhou no Brasil e foi responsável pelo surto iniciado em 2000, mas parou de circular posteriormente. Nos dois episódios se-

guintes, a origem dos vírus foi a Venezuela – país que, por sua vez, havia recebido a linhagem de Trinidad e Tobago entre 1981 e 1992. Os vírus que chegaram a partir dessas introduções resultaram nos surtos iniciados em 2008 e 2016.

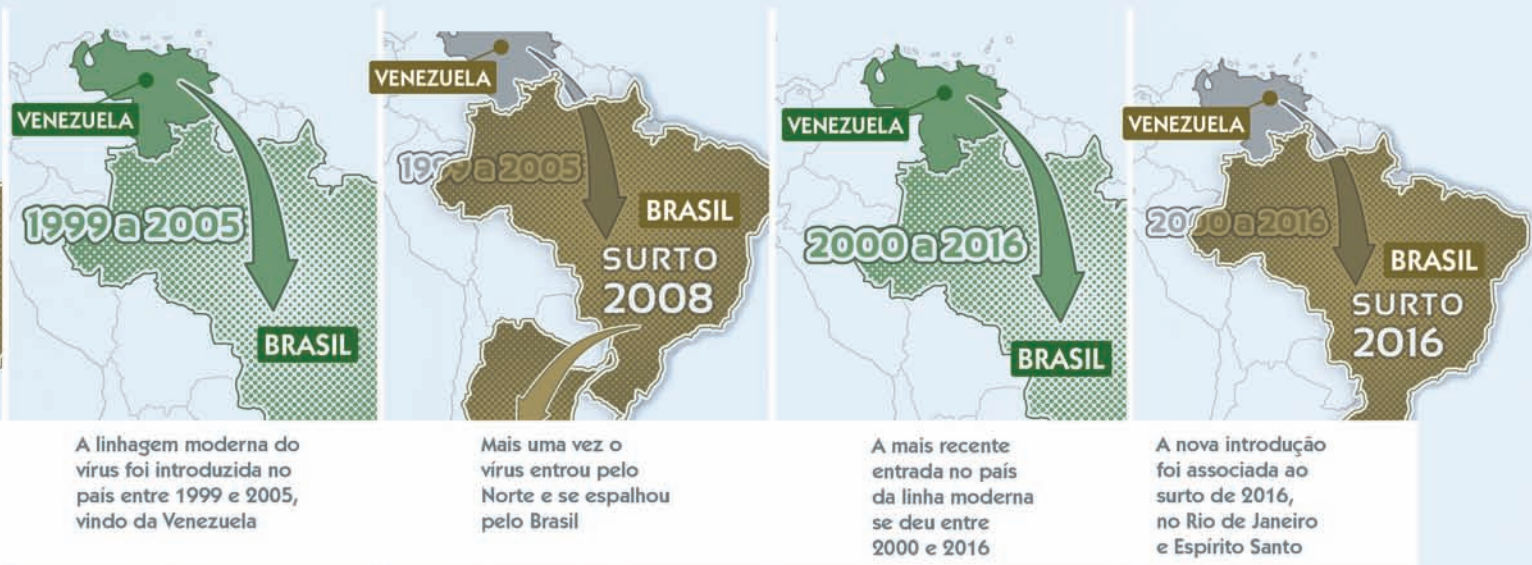
## Diferenças genéticas entre as linhagens

Segundo os cientistas, ainda não é possível determinar o porquê de a linhagem moderna ter substituído as antigas, que circularam por décadas nas Américas. “A substituição pode ter ocorrido simplesmente porque os vírus modernos surgiram e se disseminaram em momentos oportunos. Por outro lado, não podemos afastar a possibilidade de algum tipo de vantagem competitiva, que favoreça a disseminação”, pondera a pesquisadora Daiana Mir, também primeira autora do artigo. Ela é estudante de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Biologia Computacional e Sistemas do IOC, sob orientação de Gonzalo.

Todos os vírus modernos apresen-

tam três mutações no genoma, quando comparados aos vírus das linhagens antigas. No conjunto dos vírus modernos, aqueles ainda mais recentes, que ocorrem na Venezuela e no Brasil, contam com três modificações adicionais, totalizando um conjunto de seis mutações. Essa característica constitui a assinatura genética dos vírus da linhagem moderna.

“Geralmente, os vírus apresentam variações genéticas pontuais, que são observadas em um ou poucos casos, mas não se fixam no processo de evolução. O fato de essas seis mutações terem se fixado no genoma, indica que elas podem ter um papel importante na biologia do vírus”, afirma Edson. Segundo ele, algumas das alterações estão associadas a mudanças na composição de proteínas que podem ser significativas para a atividade viral. No entanto, novos estudos são necessários para determinar o seu impacto. “É preciso realizar testes em laboratório para avaliar o efeito da presença destas mutações no vírus. Dependendo do trecho do genoma afetado, uma única mutação pode ser suficiente para alterar a capacidade de infecção, transmissão ou replicação de um vírus”, ressalta.





## Surto atual

No conjunto de 137 genomas analisados pelo estudo, dois chamam a atenção por sua singularidade: os dois isolados provenientes de macacos coletados no Espírito Santo em 2017, relacionados ao atual surto de febre amarela silvestre, apresentam mutações inéditas – o achado foi constatado por cientistas do IOC em estudo anterior. Trata-se, portanto, de dois vírus com mutações ainda mais recentes, que se somam às seis mutações.

A compreensão sobre quando e como ocorreu a introdução dessa nova variante viral, situada no conjunto dos vírus da linhagem moderna, enfrenta um desafio: existem poucos genomas sequenciados dos vírus que circularam no país nos últimos anos. “A análise dos genomas atualmente disponíveis em bancos de dados especializados revela que esses vírus com mutações inéditas não derivam dos vírus que causaram o surto anterior no território brasileiro, entre 2008 e 2009, mas seriam resultado de uma nova introdução no país a partir da Venezuela”, afirma Daiana.

Ela acrescenta que há uma lacuna nos bancos de dados em relação ao período entre 2009 e 2017. “Infelizmente, os sequenciamentos genéticos geralmente são feitos apenas nos períodos de surto. Assim, para estabelecer como os vírus alcançaram a Região Sudeste, será preciso analisar outros genomas referentes

ao surto atual, assim como do Norte e do Centro-Oeste, que são áreas endêmicas para a febre amarela silvestre no Brasil e onde esses vírus podem ter circulado anteriormente à ocorrência no Espírito Santo”, completa.

A entrada dos vírus pelo Norte, com disseminação posterior para o Centro-Oeste, até alcançar outras regiões, foi observada nos episódios anteriores ao surto iniciado em 2016. Os vírus da linhagem moderna que entraram no Brasil a partir de Trinidad e Tobago entre 1981 e 1989 seguiram este caminho até serem detectados no surto iniciado em 2000, quando casos do agravo ocorreram em trechos da Bahia e São Paulo, ao mesmo tempo em que Paraná e Rio Grande do Sul tiveram infecções em animais.

A mesma rota foi percorrida pelos vírus referentes ao surto iniciado em 2008. Originada na Venezuela, a variante viral chegou à Região Norte entre 1999 e 2005, espalhando-se até alcançar novas áreas no estado de São Paulo, na Região Sul e, até mesmo, na Argentina. A partir dos dados disponíveis, os pesquisadores estimam que os vírus relacionados ao surto atual tenham ingressado no Brasil, a partir da Venezuela, entre 2000 e 2016. Por causa do baixo número de genomas sequenciados disponíveis, o intervalo de incerteza é quase duas vezes maior do que o estabelecido para as introduções anteriores de linhagens virais no país.

De acordo com os pesquisadores,

além de esclarecer os caminhos percorridos pelos vírus envolvidos no surto atual, a decodificação de mais genomas virais em circulação deve contribuir para esclarecer a origem das mutações inéditas observadas no Brasil recentemente. Uma coisa é certa: essas mutações não estão presentes nos vírus venezuelanos sequenciados até o momento.

## Importância da vigilância

Os autores do trabalho ressaltam que a vigilância molecular – baseada na análise do genoma dos vírus – pode contribuir para o enfrentamento da febre amarela silvestre no Brasil. “Para esse monitoramento não é preciso sequenciar o genoma dos vírus em todos os casos. Uma amostra deve ser suficiente para traçar um panorama da variedade genética do vírus no país. Por outro lado, essa ação não pode ficar restrita aos momentos de surto. A vigilância constante é necessária para acompanhar as linhagens em circulação e nos permite compreender melhor a origem dos surtos. Esse trabalho também é fundamental para identificar mutações genéticas que podem ter impacto na atividade viral, facilitando a preparação para o enfrentamento de situações em que possa haver uma vantagem competitiva do vírus”, comenta Bello.



Os pesquisadores analisaram as mutações no genoma viral e construíram uma árvore filogenética, que apontou que a linhagem moderna do vírus da febre amarela chegou ao Brasil por dois caminhos (Foto: Gutemberg Brito)