

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

TAYNA MANFRIN GALVÃO

MAYARO VÍRUS: EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS MOLECULARES

DOIS VIZINHOS

2022

TAYNA MANFRIN GALVÃO

MAYARO VÍRUS: EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS MOLECULARES

Mayaro virus: epidemiology and molecular aspects

Trabalho de conclusão de curso de Especialização apresentado como requisito para obtenção do título de Especialização em Biologia Molecular – Habilitação Bioinformática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).
Orientador(a): Prof. Dra. Naiana Cristine Gabiatti
Coorientador(a): Prof. Dr. Guilherme Rodrigues Fernandes Campos

DOIS VIZINHOS

2022



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta licença permite download e compartilhamento do trabalho desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-lo ou utilizá-lo para fins comerciais. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

TAYNA MANFRIN GALVÃO

MAYARO VÍRUS: EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS MOLECULARES

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização apresentado como requisito para obtenção do título de Especialista em Biologia Molecular – Habilitação Bioinformática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 17/novembro/2022

Profa. Dra. Naiana Cristine Gabiatti
UTFPR – *Campus* Dois Vizinhos

Profa. Dra. Nédia de Castilhos Ghisi
UTFPR – *Campus* Dois Vizinhos

Profa. Dra. Betty Cristiane Kuhn
UTFPR – *Campus* Dois Vizinhos

DOIS VIZINHOS

2022

AGRADECIMENTOS

Começo meus agradecimentos pedindo desculpas, porque certamente não irei conseguir agradecer a todas as pessoas que me acompanham e me ensinam diariamente em minha jornada.

Não tenho como não começar agradecendo a minha mãe, que me apoia e proporciona oportunidades de manter meus estudos.

Agradeço aos meus orientadores, Prof. Naiana e Prof. Guilherme, por cada segundo dedicado a mim e ao meu trabalho. Os conhecimentos que adquiri com vocês serão levados por toda a vida e vocês sempre serão lembrados com carinho.

Agradeço também a todos os professores do curso de Especialização em Biologia Molecular da UTFPR, por todas as noites que ficamos juntos, mesmo que virtualmente, sempre dispostos a ensinar e escutar.

Agradeço aos meus familiares e amigos, que me acompanham e apoiam em cada decisão. Sem vocês a vida não seria tão leve e divertida.

Por fim, agradeço a Deus, por sempre colocar em minha jornada pessoas iluminadas e cheias de esperança, que não me deixam desanimar nem por um momento.

Compreender as coisas que nos rodeiam é a melhor preparação para compreender o que há mais além.

(Hipátia de Alexandria)

RESUMO

O vírus Mayaro (MAYV) foi isolado pela primeira vez em Trindade e Tobago em 1954. É um vírus de RNA fita simples (+), pertencente à família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*. Seus sintomas clínicos são parecidos com os de outros arbovírus, como dengue (DENV), Chikungunya (CHIK) e zika (ZIKAV), o termo “ChikDenMaZiK” tem sido utilizado para casos suspeitos dessas doenças. Como a maioria da população nunca foi exposta anteriormente ao vírus, considerando a expansão territorial dos vetores, o MAYV tem grande potencial para se tornar um problema de saúde pública. No entanto, com a experiência prévia com outros arbovírus, o controle do vetor não se mostrou uma forma eficiente de evitar disseminação da doença, é necessário encontrar alternativas que contenham a possível expansão da doença. Este trabalho tem como objetivo elucidar a importância de maiores estudos e investimentos para a melhor compreensão de arbovírus que são negligenciados. Foram realizados levantamentos na base de dados WoS (Web of Science) acerca da produção científica para o vírus Mayaro e também uma análise filogenética das sequências genômicas completas depositadas no GenBank. Nossos resultados mostram a falta de conhecimento sobre este vírus, levando ao baixo diagnóstico específico e baixos índices de notificações de casos positivos, gerando um ciclo vicioso. Amparar o conhecimento da dinâmica viral e diagnóstico correto possibilita a criação de políticas públicas eficazes.

Palavras-chave: MAYV; arbovírus; epidemiologia; alfavírus.

ABSTRACT

The Mayaro virus (MAYV) was isolated for the first time in Trinidad and Tobago in 1954. It is a single-stranded (+) RNA virus, belonging to the *Togaviridae* family, *Alphavirus* genus. Its clinical symptoms are similar to those of other arboviruses, such as dengue (DENV), Chikungunya (CHIK) and zika (ZIKAV). The term “ChikDenMaZiK” has for suspected cases of these diseases. The majority of the population has never been exposed to the virus before. With the territorial expansion of vectors, MAYV has a vast potential to become a public health problem. However, with previous experience with other arboviruses, vector control has not proved to be an efficient way of spreading the disease, it is necessary to find other alternatives that contain the possible expansion of the disease. This work aims to elucidate the importance of further studies and investments for a better understanding of arboviruses that are neglected. Surveys were carried out in the WoS (Web of Science) database about the scientific production for the Mayaro virus and also a phylogenetic analysis of the complete genomic sequences deposited in GenBank. Our results show a lack of knowledge about this virus, leading to low specific diagnosis and positive case notification rates, generating a vicious cycle. Supporting knowledge of viral dynamics and correct diagnosis enables the creation of effective public policies.

Keywords: MAYV; arbovirus; epidemiology; alphavirus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Organização genômica do MAYV.....	15
Figura 2 – Ciclo viral do MAYV. Processo de ligação da partícula viral com a membrana hospedeira, posterior tradução das ORFs e formação de uma nova partícula viral.	16
Figura 3 - Distribuição dos genótipos do MAYV.....	19
Figura 4 - distribuição global do <i>A. aegypti</i> e <i>A. albopictus</i>	21
Figura 5 - Diagrama representando a fase de seleção dos artigos para análise cienciométrica.....	29
Figura 6 -Árvore filogenética com os ramos destacados de acordo com o genótipo do isolado. Em azul destacam-se as sequências do genótipo D, em laranja as do genótipo L e em verde do genótipo N.....	36
Figura 7 - Países onde há circulação de MAYV.....	37
Figura 8 - Árvore filogenética com as sequências destacadas de acordo com seu país de isolamento.	38
Gráfico 1 - Número de publicações sobre o vírus Mayaro publicadas na base de dados Wos até março de 2022.....	30
Gráfico 2 - Número de publicações das principais arboviroses (DENV, ZIKV, CHIKV) e do vírus Mayaro, publicadas na base WoS do ano 2000 a março de 2022.	31
Gráfico 3 - Número de publicações sobre o vírus Mayaro separados por país.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIKV	Vírus Chikungunya
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EC ₅₀	Concentração de Eficiência (50%)
EQA	Avaliação de Qualidade Externa
IS	International standart (tradução literal: padrão internacional)
nsP1-4	Proteínas não estruturais 1-4
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
ORF	Open Reading frames (tradução literal: janela de leitura aberta)
RNA	Ácido Ribonucleico
RRV	Vírus Ross River
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SLEV	Vírus Saint Louis
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Arbovírus	13
2.2 Caracterização e organização genômica do vírus	14
2.3 Mecanismo celular e molecular	16
2.4 Filogenia.....	17
2.5 Epidemiologia.....	19
2.6 Transmissão	21
2.7 Clínica	22
2.8 Diagnóstico.....	23
2.9 Tratamento.....	24
2.10 Prevenção e Controle.....	25
3 METODOLOGIA	27
3.1 Análise cienciométrica.....	27
3.2 Análise de sequências e filogenética	28
4 RESULTADOS	29
4.1 Análise Cienciométrica.....	29
4.2 Análise Filogenética.....	32
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

Isolado pela primeira vez em 1954, o vírus Mayaro (MAYV) é conhecido por uma doença febril que pode evoluir para um quadro crônico de artralgias. Pertencente à família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*. Existem poucos estudos a respeito do vírus, sendo que a maioria das informações disponíveis são sobre outros alfavírus relacionados.

Os casos da doença, geralmente, são limitados a América do Sul e Central, principalmente áreas ao redor da bacia amazônica. No entanto, é importante monitorar sua evolução, visto que o número de casos em alguns países vem aumentando, como é o caso do Peru (AGUILAR-LUIS *et al.*, 2020).

A natureza genérica dos sintomas causados pelo MAYV leva a subnotificação de casos. As infecções são caracterizadas principalmente por uma ampla gama de sinais e sintomas inespecíficos, incluindo febre, dor de cabeça, *rash* cutâneo, mialgia, entre outros. Ademais, a sua área de circulação coincide com a de outras arboviroses mais conhecidas, como o vírus da dengue (DENV), vírus Zika (ZIKV) e vírus chikungunya (CHIKV). Consequentemente, casos de co-infecção são relatados esporadicamente (ZUCHI *et al.*, 2014).

Por fazer parte do complexo Semliki, um grupo sorológico do gênero *Alphavirus*, o MAYV compartilha sítios antigênicos comuns com outros vírus, o que pode levar a reatividade cruzada quando usados diagnósticos sorológicos para sua detecção (ACOSTA-AMPUDIA, Yeny *et al.*, 2018).

Portanto, as metodologias moleculares tornam-se ferramentas importantes para diagnóstico. Os métodos baseados em PCR (reação em cadeia da polimerase), como ensaios de amplificação e RT-PCR em tempo real, são excelentes métodos com alta especificidade e sensibilidade. No entanto, o MAYV circula em regiões com poucos recursos sendo investidos na área de pesquisa e o diagnóstico molecular é inacessível para algumas populações afetadas (MOTA; AVILLA; NOGUEIRA, 2019).

Outra questão a ser levantada sobre vírus é sua alta taxa mutacional e adaptação a novos vetores. Como visto para o CHIKV, após uma mutação o genótipo ECSA (centro-leste-sul-africano) tornou-se mais adaptado à transmissão por *A. albopictus* e continuou com o mesmo tropismo pelo *A. aegypti*, ou seja,

ampliou consideravelmente sua distribuição vetorial (ARIAS-GOETA *et al.*, 2014). O monitoramento destas mutações deve ser feito continuamente, a fim de prevenir possíveis epidemias e prejuízos à saúde pública.

A sobreposição das apresentações clínicas e a ampla distribuição geográfica das arboviroses, destacam a necessidade de suporte diagnóstico laboratorial para identificar precocemente os agentes etiológicos em casos de doença febril indefinida. A falta de um diagnóstico específico e o conhecimento sobre o vírus é um desafio em áreas endêmicas e resulta na subestimação do número real de casos. Estima-se que 1% de todas as doenças febris semelhantes a dengue na América do Sul sejam causados por MAYV (FORSHEY *et al.*, 2010).

Em consequência da subnotificação, pouco investimento é feito para pesquisa e vigilância epidemiológica do MAYV. Porém, deve-se levar em consideração que a emergência de outras arboviroses, que eram anteriormente negligenciadas, apresentam potencial de evolução para cenários de epidemias, semelhante ao que aconteceu com o ZIKV no Brasil em 2016.

Apesar da sua ocorrência se apresentar ainda restrita, esforços e investimentos devem ser feitos para monitorar a circulação do vírus e o número real de casos que atingem a população. Desta forma o objetivo deste trabalho é realizar um levantamento da literatura produzida a respeito do vírus Mayaro e realizar uma análise filogenética do vírus com sequências depositadas no GenBank. Compondo assim um referencial teórico base para estudos associados ao tema.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Arbovírus

Vírus transmitidos por artrópodes (arbovírus) são importantes causadores de doenças humanas ao redor do mundo. Os arbovírus englobam uma ampla faixa de vírus de RNA incluindo os alfavírus (gênero *Alphavirus*, família *Togaviridae*), os flavivírus (gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*), os gêneros *Bunyavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*, os três pertencentes à família *Bunyaviridae* e alguns vírus pertencentes às famílias *Rhabdoviridae* e *Orthomyxoviridae* (CALISHER; KARABATSOS, 2020).

A maioria desses vírus circulam entre animais selvagens e causam doenças após a transmissão para humanos e/ou animais domésticos que são hospedeiros acidentais. No entanto, algumas arboviroses são capazes de ultrapassar a barreira enzoótica, como o DENV e CHIKV, e agora circulam no ambiente urbano, onde são responsáveis por muitos casos da doença e epidemias. Alguns fatores podem estar ligados a esses saltos do ambiente silvestre para o urbano, como mudanças no clima, desmatamento e maior circulação humana e a genética viral (WEAVER; REISEN, 2010).

Embora representem uma ameaça a saúde pública em vários países, muitos continuam amplamente negligenciados. Principalmente por atingirem países de regiões tropicais e subtropicais que apresentam baixos índices socioeconômicos e baixos investimentos em estudos epidemiológicos, levando a uma subestimação do número real de casos e da distribuição dos vírus (DE O'MOTA; AVILLA; NOGUEIRA, 2019).

O vírus da dengue é um exemplo de arbovírus que cria um fardo epidemiológico e econômico para países endêmicos, no período de 1980 a 2017 chegou a causar 23 milhões de casos. A falta de uma terapia específica torna prioritário iniciativas para controle de vetores e diagnóstico precoce (SALLES *et al.*, 2018).

Outros arbovírus que co-circulam na América como o Zika vírus, vírus da febre amarela e vírus Chikungunya também se tornaram foco por causarem epidemias de grandes proporções. A reemergência dos arbovírus expõe as falhas do

sistema de saúde de muitos países na detecção e controle de arboviroses (DE O'MOTA; AVILLA; NOGUEIRA, 2019).

Em maio de 2019 a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) emitiu um boletim epidemiológico sobre o aumento de casos de febre por Mayaro, um vírus considerado negligenciado. Desde seu isolamento em 1954 até 2020, 901 casos de febre por vírus Mayaro haviam sido reportados em humanos na América Latina. No boletim, além de orientar os países a desenvolver e aprimorar métodos de detecção para a doença, reforçam o uso de diagnósticos laboratoriais e sensibilização de profissionais de saúde para o conhecimento da doença (OPAS, 2019).

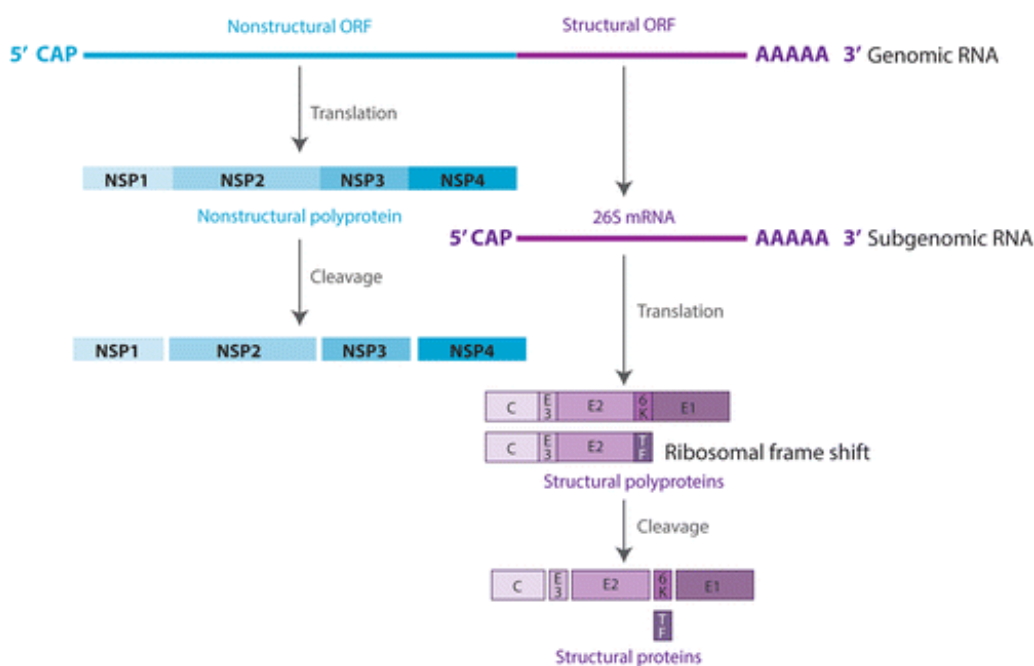
2.2 Caracterização e organização genômica do vírus

Mayaro vírus, é um vírus envelopado de RNA, pequeno (65-70nm de diâmetro), pertencente à família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus*. Seu genoma é composto por uma fita positiva de RNA de comprimento aproximado de 11.5 kB, contendo duas ORFs (open reading frames). A primeira ORF codifica proteínas não estruturais e são traduzidas diretamente do RNA genômico em uma poliproteína, que posteriormente é clivada em 4 proteínas não estruturais individualizadas (nSP1-4). As proteínas estruturais são traduzidas posteriormente a partir de um RNA sub-genômico, que codifica uma poliproteína que será clivada em seis proteínas: C, E1, E2, E3, 6K e TF (ACOSTA-AMPUDIA, Yeny *et al.*, 2018).

As proteínas não estruturais estão relacionadas com a replicação viral. Ao ser liberado no interior celular, o RNA genômico (mais precisamente a primeira ORF), por ser de polaridade positiva, é prontamente traduzida pela maquinária celular em uma poliproteína. Após a clivagem da poliproteína quatro proteínas individuais são originadas: a nsP1, envolvida com o *capping* do mRNA; nsP2, relacionada com as atividades de proteases/helicases; nsP3, que possui três macrodomínios que são necessários para a replicação; nsp4, que é a polimerase viral. As estruturais são relacionadas, principalmente, com a formação da partícula viral: C, capsídeo; E1 e E2, glicoproteínas do envelope de alta massa molecular; E3, glicoproteínas de baixa massa molecular; 6K, é uma proteína relacionada com a formação de canais iônicos. No entanto, recentemente descobriram que a região pertencente a 6K pode ser traduzida em duas proteínas: a 6K e uma outra nomeada

de TF (do inglês *transframe*). Uma sequência de sete nucleotídeos direciona a janela de leitura ribossomal e a consequente tradução em 6K ou TF (DIAGNE *et al.*, 2020; RAMSEY; MUKHOPADHYAY, 2017).

Figura 1 - Organização genômica do MAYV.



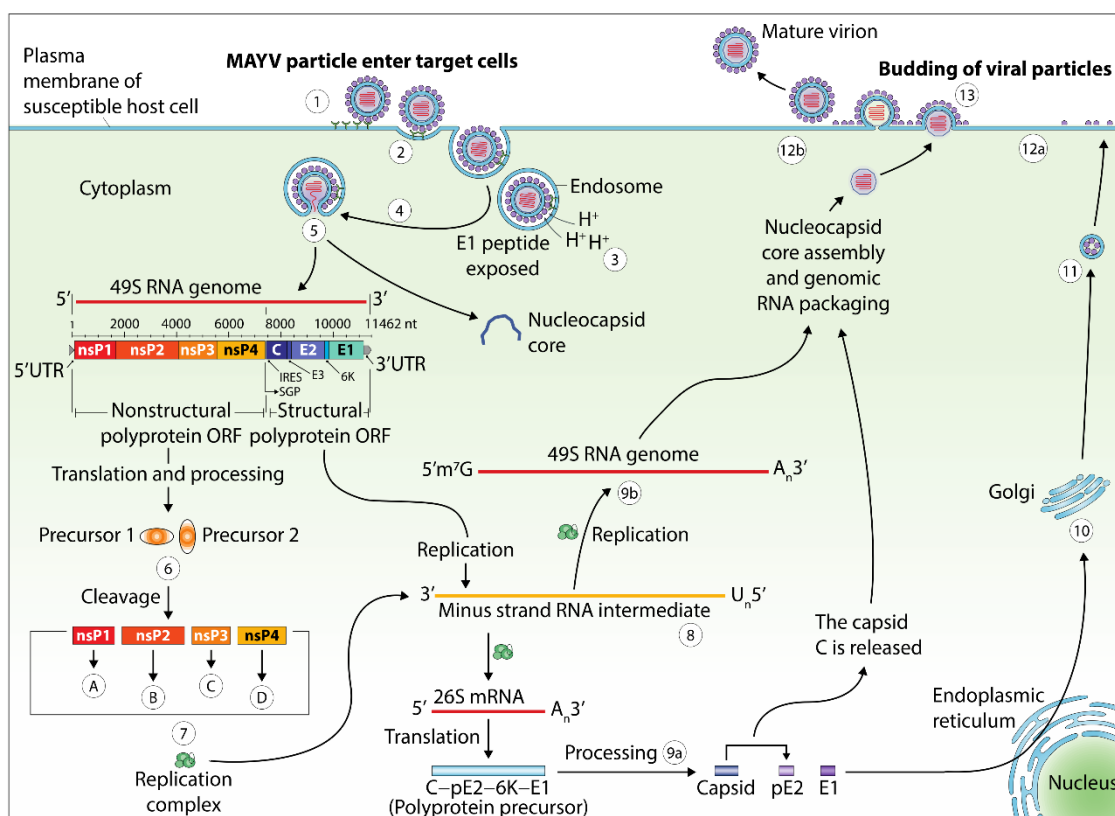
Fonte: ACOSTA-AMPUDIA (2018).

O ciclo de replicação viral do MAYV ainda não está totalmente descrito, então outros alfavírus são usados como referência para entender esse processo. O primeiro contato do vírus com a célula hospedeira é mediado pela interação entre a proteína E2 da partícula viral e pela molécula de adesão MXRA8 presente na membrana celular (molécula celular de adesão), ocorrendo a endocitose da partícula viral. A vesícula endossomal formada por este processo encontra-se no citoplasma, há então a diminuição do pH no interior desta vesícula que leva ao posterior desmonte da partícula viral e liberação do seu RNA genômico. No citoplasma, esse RNA será traduzido pelos ribossomos nas proteínas não estruturais e estruturais anteriormente citadas (ANDREOLLA *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2018).

Uma vez no citoplasma, a primeira ORF será traduzida e as 4 proteínas não estruturais estão relacionadas a replicação viral e na modulação da resposta imune do hospedeiro. Essas proteínas são necessárias para que ocorra a formação do complexo replicativo e, conseqüentemente, a replicação do RNA viral. A segunda ORF a ser lida codificará as proteínas estruturais, que darão origem ao

nucleocapsídeo e as glicoproteínas que, juntamente com a bicamada lipídica da membrana celular hospedeira, formarão novos vírions na liberação para o meio extracelular por meio de um processo de brotamento (Diagne *et. al*, 2020).

Figura 2 – Ciclo viral do MAYV. Processo de ligação da partícula viral com a membrana hospedeira, posterior tradução das ORFs e formação de uma nova partícula viral.



Fonte: DIAGNE *et al.* (2018).

2.3 Mecanismo celular e molecular

A maioria do conhecimento que envolve infecções por alfavírus são provenientes de estudos com CHIKV E RRV (vírus Ross River). Após a picada do mosquito e inoculação viral, estes são disseminados através dos vasos linfáticos e microcirculação. Os vírus circulam em sua forma livre ou através de monócitos infectados para atingir alguns órgãos, como baço e fígado. Nesses órgãos alvo os vírus se replicam e são disseminados pelo organismo do hospedeiro, atingindo ossos, músculos e articulações. Podendo gerar um forte processo inflamatório, indicativo da fase aguda da doença. Estudos *in vitro* indicam que alguns vírus, como o HPV (vírus do papiloma humano), HBV (vírus da hepatite B), HCV (vírus da

hepatite C), DENV e até mesmo o MAYV podem induzir um aumento significativo de estresse oxidativo. Este processo inicialmente é visto como uma proteção da célula hospedeira, no entanto, com o passar do tempo, há um desequilíbrio da homeostase que contribui para esse processo inflamatório exacerbado, levando a danos no DNA da célula hospedeira, proteínas e lipídios, perdendo a integridade funcional celular (ACOSTA-AMPUDIA, Yeny *et al.*, 2018; CAMINI *et al.*, 2017).

Outros achados também são de extrema importância para elucidar a forte resposta imune do hospedeiro. Ao longo da fase aguda, alguns fatores pró-inflamatórios são ativados, como as interleucinas, que são proteínas produzidas por leucócitos - principalmente linfócitos T, macrófagos e eosinófilos - e auxiliam no crescimento, recrutamento e diferenciação de alguns tipos celulares, como os linfócitos, células hematopoiéticas e efectoras. As interleucinas mais comuns nessa fase são as IL-6, IL-7, IL-8, IL-12p70, IL-15 e IP-10. A quimiocina MCP-1 também é encontrada na fase aguda, sua função é regular a migração e infiltrações de monócitos e macrófagos, podendo persistir até 6 meses após a infecção (CAVALHEIRO *et al.*, 2016; SANTIAGO *et al.*, 2015).

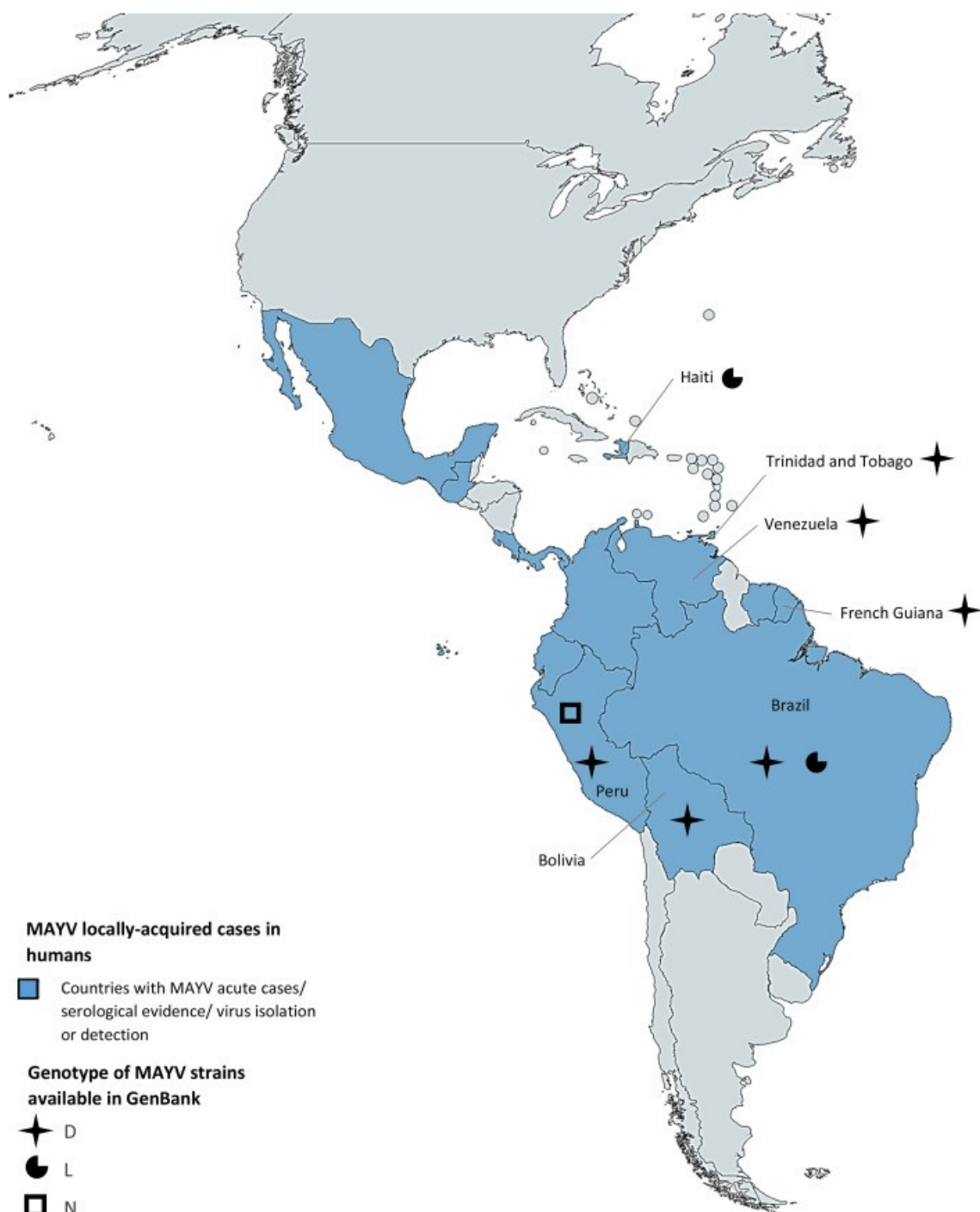
Durante a fase crônica alguns outros fatores são encontrados nos pacientes como IL-1 β , IL-15, IL-10, IL-12p70, IL-17, IFN- γ e TNF- α . Esses fatores estão associados com a cronicidade e severidade da doença. Pacientes que desenvolvem artralgia persistente apresentam um nível de quimiocinas alterado, como G-CSF, IL-1Ra, IL-8, IL-17, IFN- γ , MCP-1, PDGF-BB, e TNF- α . Embora o perfil pró-inflamatório da infecção se mostre bastante alterado, a mortalidade do MAYV é baixa. Entretanto, pode apresentar impacto a longo prazo com uma alta incidência de complicações reumáticas, mialgia e poliartralgia, muitas vezes incapacitando o paciente em atividade rotineiras e laborais (CAMINI *et al.*, 2017; CAVALHEIRO *et al.*, 2016).

2.4 Filogenia

Os alfavírus estão distribuídos pelo mundo todo e causam uma série de doenças em humanos e animais. O MAYV é pertencente ao complexo antigênico do vírus Semliki Forest (SFV) e classificado como um vírus do Novo Mundo. Embora vírus do Novo Mundo geralmente apresentem uma doença encefalítica, o MAYV é uma exceção, já que filogeneticamente se aproxima a vírus do Novo Mundo e não

apresentam características de doença encefalíticas (GOULD *et al.*, 2010). Sua sequência genômica foi determinada pela primeira vez em 2005 (LAVERGNE *et al.*, 2006), e três genótipos são conhecidos atualmente: genótipo D (do inglês *dispersily*), que é amplamente distribuído na América do Sul e Caribe; genótipo L (do inglês *limited*), que supostamente era limitado a região centro-norte brasileira, porém já foi detectado no Haiti, e o genótipo N (do inglês *new*), que foi identificado em 2010, no Peru e é representado, até o momento por uma única sequência (AUGUSTE *et al.*, 2015).

Figura 3 - Distribuição dos genótipos do MAYV.



Fonte: PEZZI *et al.* (2019).

2.5 Epidemiologia

Comumente descrito como restrito a áreas florestais e rurais, a dispersão do vírus tem sido relatada além das áreas endêmicas. Alguns dos motivos para essa expansão pode ser o aumento do contato homem-mosquito, agravada pelo

desmatamento e mudanças climáticas, aliada à uma rápida adaptação do vetor aos diferentes ambientes, principalmente urbanos. Um estudo de Lorenz et al. (2019) mapeou a circulação do vírus mayaro na América do Sul, baseado em casos confirmados e detecção sorológica. A alta prevalência do vírus nesta região está intimamente ligada com o tipo de bioma, densidade populacional, taxa de chuvas e precipitações (LORENZ; RIBEIRO; CHIARAVALLI-NETO, 2019).

O primeiro isolamento do vírus ocorreu em 1954, em Trindade e Tobago, a partir de cinco trabalhadores com doença febril. Os casos foram relatados no condado de Mayaro, devido a isso o nome foi atribuído ao vírus. Desde então, há relatos em países na América Central e do Sul, geralmente em países com florestas tropicais, como Peru, Bolívia, Guiana Francesa, Venezuela, México, Equador, Guiana, Panamá e Brasil (ESPOSITO; DA FONSECA, 2017). Alguns casos fora dessa área são relatados, mas são casos isolados de cidadãos que passaram por algum país onde há circulação do MAYV, como norte-americanos visitando o Peru (TESH *et al.*, 1999); cidadãos franceses retornando do Brasil (RECEVEUR *et al.*, 2010); uma mulher alemã voltando da Bolívia (THEILACKER *et al.*, 2013); e um casal holandês visitando o Suriname (HASSING *et al.*, 2010).

O Brasil é o país com o maior número de relatos. O primeiro caso foi relatado em 1955, no estado do Pará (CAUSEY; MAROJA, 1957). Em 1978, é descrita a primeira epidemia, também no Pará, na cidade de Belterra, onde foram relatados 55 casos confirmados de um total de 72 indivíduos com doença aguda, com febre e artralgia presentes (PINHEIRO *et al.*, 1981).

Surtos também foram descritos em Conceição do Araguaia em 1981 e em Benevides em 1991, ambas cidades no estado do Pará, e em Peixes em 1991 no Tocantins (TRAVASSOS DA *et al.*, 1998). Em 2008, no estado do Pará, na cidade de Santa Bárbara, um surto foi registrado, onde a partir de um total de 105 indivíduos que relataram quadro febril, 36 apresentaram anticorpos IgM contra MAYV, indicando a ocorrência de infecção recente (AZEVEDO *et al.*, 2009).

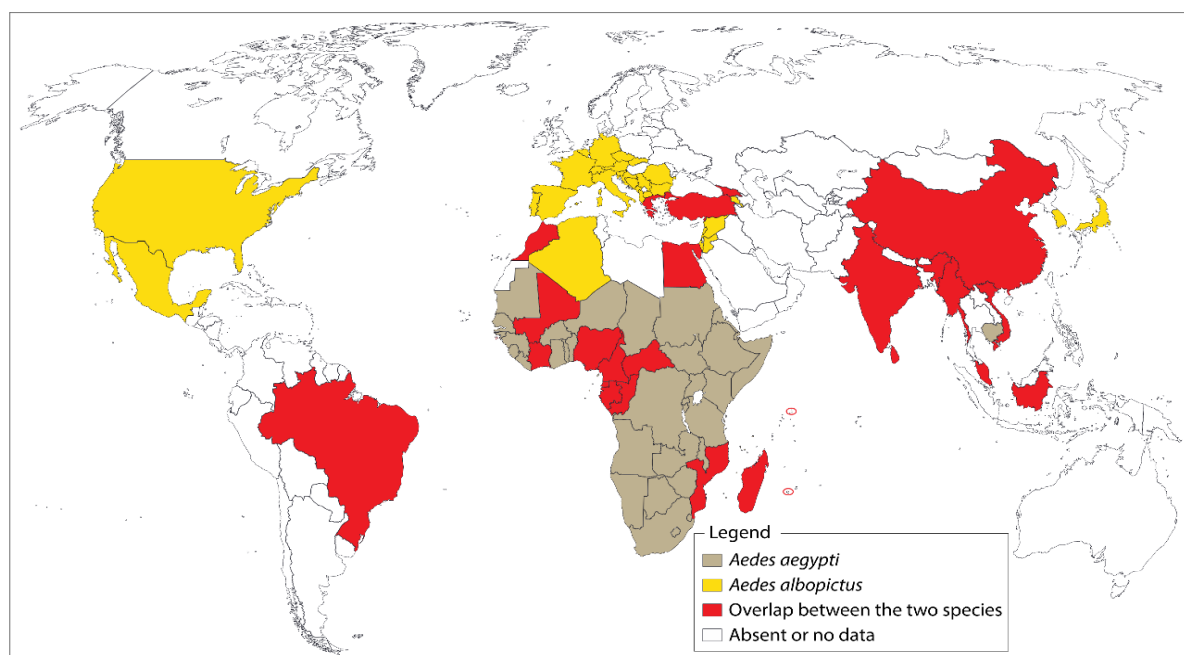
Mais recentemente, o estado do Goiás passou por um surto, cerca de 183 casos foram notificados. No período de dezembro de 2014 a janeiro de 2016, 343 casos suspeitos de MAYV foram notificados, mais de 50% pertenciam ao estado do Goiás (ESPOSITO; DA FONSECA, 2017).

2.6 Transmissão

O ciclo de transmissão viral ocorre no ambiente silvestre, envolvendo principalmente o mosquito *Haemagogus janthinomys* e primatas não humanos (NHP), os quais são considerados os principais hospedeiros do vírus. No entanto, outros gêneros de mosquito podem ser vetores como *Culex*, *Mansonia*, *Aedes*, *Psorophora* e *Sabethes* (ACOSTA-AMPUDIA, Yeny *et al.*, 2018).

A adaptação do vírus a novos vetores é de grande preocupação, principalmente ao *Aedes aegypti*, por ser uma espécie altamente antropofílica e oportunista. Embora esteja amplamente disperso pelo globo, alguns países europeus ainda não registraram sua circulação, no entanto este cenário pode mudar com as mudanças climáticas. Políticas públicas a favor da conservação do meio ambiente, como o Acordo de Paris, são de extrema importância para evitar mudanças drásticas de temperatura e invasão e proliferação dos mosquitos. Outra espécie de preocupação é o *A. albopictus*, conhecido por “mosquito tigre”, normalmente encontrado no sudeste asiático, porém conseguiu se adaptar a outras regiões no mundo. Seu processo de migração é provavelmente devido ao transporte de pneus usados que podem abrigar os ovos, os quais são resistentes à seca (Diagne *et al.*, 2020).

Figura 4 - Distribuição global dos mosquitos *A. aegypti* e *A. albopictus*.



Fonte: DIAGNE *et al.* (2020).

Na natureza o MAYV foi detectado circulando em vários hospedeiros vertebrados, como primatas não humanos, pássaros, roedores e outros pequenos mamíferos. Animais domésticos e de criação, como equídeos, bovinos e cães também podem ser infectados (CELONE *et al.*, 2021). Uma vez que o mosquito pica o hospedeiro infectado, o vírus infecta as células epiteliais do mesentério (intestino médio) do mosquito. Após sofrer replicação o vírus migra até atingir a hemolinfa, invade as glândulas salivares e estabelece uma infecção persistente. Quando o mesmo mosquito pica um novo potencial hospedeiro o vírus é liberado através da saliva para o sangue do hospedeiro vertebrado (Acosta-Ampudia *et al.*, 2018).

2.7 Aspectos clínicos

Quando o homem se torna um hospedeiro acidental do vírus, pode acabar desenvolvendo uma doença febril. Uma vez estabelecida a infecção o período de incubação do vírus pode variar entre 3-11 dias, e após isso há um período de alta replicação, seguido por uma curta viremia, que varia entre 5 e 7 dias (ESPOSITO; DA FONSECA, 2017). Os sintomas mais frequentes são dor de cabeça, seguida de febre, mialgia e dores articulares (AGUILAR-LUIS *et al.*, 2020). Um estudo por Halsey *et al.* (2013), descreve alguns sintomas menos comuns como dor retro-orbitárias, vômitos, náuseas, rash cutâneo e dores articulares que persistiram em mais de 50% dos pacientes após um ano (HALSEY *et al.*, 2013).

Alguns achados laboratoriais são comuns, como a leucopenia, enquanto que outros ocorrem em menor frequência, como trombocitopenia, albuminúria e um leve aumento na velocidade de hemossedimentação, assim como discreta linfocitose (PINHEIRO *et al.*, 1981).

No entanto, como já descrito anteriormente, estes sintomas são inespecíficos principalmente se tratando de arboviroses, ainda mais porque em determinadas regiões há a co-circulação de alguns vírus com sintomatologia parecida, como DENV, CHIKV e ZIKV. Isso dificulta muito a realização de um diagnóstico diferencial apenas pela análise do quadro clínico dos pacientes.

2.8 Diagnóstico

Apesar das dificuldades, o diagnóstico clínico é o primeiro fator indicativo de uma possível infecção por arbovírus, principalmente porque os sintomas clínicos gerais são compartilhados entre a maioria das arboviroses, porém isso não permite a diferenciação entre as doenças. Uma importante característica da infecção causada pelo MAYV é a artralgia, no entanto, esse sintoma não é específico e pode estar presente em outras infecções causadas por outros vírus, como vírus O'nyong-nyong, RRV e CHIKV. Outro problema enfrentado em relação ao diagnóstico é o fato de que o ciclo silvestre do MAYV atinge áreas que são de difícil acesso e quando possuem laboratórios locais, estes não contam com muitos recursos (TALARMIN *et al.*, 1998).

Outra ferramenta é a investigação sorológica dos pacientes, porém pouco ainda é conhecido em relação a cinética de anticorpos anti-MAYV. Estudos mostram que anticorpos IgM geralmente aparecem três dias após o início da doença e podem durar até três meses ou mais, mas não além de seis meses. Contudo, anticorpos IgG demoram um pouco mais a surgir, mas podem persistir por anos. (HALSEY *et al.*, 2013; MOTA *et al.*, 2015). Outra questão quando se fala sobre diagnósticos é a disponibilidade e validação destes testes sorológicos, somente um kit comercial está disponível para a detecção de anticorpos anti-MAYV, desenvolvido pela EUROIMMUN. Até o momento, nenhum IS (padrão internacional) ou EQA (avaliação externa da qualidade) estão disponíveis para este vírus. A reatividade cruzada também pode acontecer na sorologia, sobretudo devido a co-circulação de vírus filogeneticamente semelhantes como é o caso do CHIKV e MAYV, o que dificulta ainda mais a precisão do diagnóstico (PEZZI *et al.*, 2019).

Alguns estudos sugerem uma janela muito estreita para detecção viral por métodos moleculares. Após 3 a 4 dias de sintomas não é possível mais detectar o vírus circulante (COIMBRA *et al.*, 2007; HALSEY *et al.*, 2013). Um relato é descrito na literatura de detecção após o 10 dia de sintoma, no entanto é um paciente imunocomprometido, o que poderia explicar a viremia prolongada (ESTOFOLETE *et al.*, 2016). O RT-qPCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real precedida de transcrição reversa) continua a ser a técnica mais utilizada para o diagnóstico de fase aguda, devido sua sensibilidade, especificidade e fácil execução. Um resultado positivo por este método é suficiente para um diagnóstico preciso para MAYV, em

locais onde a circulação viral já foi documentada. No entanto, em lugares onde não há circulação documentada seria interessante uma confirmação por outro tipo de teste para descartar uma possível contaminação laboratorial. Assim como para os métodos sorológicos, não há ainda EQAs e padrões internacionais (IS) estabelecidos. O IS deveria ser disponibilizado, principalmente devido a heterogeneidade genética do MAYV (PEZZI *et al.*, 2019).

Apesar de todos os obstáculos, a metodologia molecular é a melhor ferramenta para identificação de casos de infecção por MAYV, e o uso do diagnóstico diferencial por RT-qPCR deve ser aplicado frequentemente, principalmente em áreas de co-circulação de arbovírus. Como as características clínicas podem ser inconclusivas para um diagnóstico, o uso da técnica é essencial na confirmação. Desta forma é possível definir os reais números de casos relacionados ao MAYV e outras arboviroses de importância para a saúde pública, porém menos conhecidas (SAATKAMP *et al.*, 2021).

2.9 Tratamento

Atualmente não há medicamentos disponíveis para o tratamento específico da infecção causada pelo MAYV, mas isso também acontece para outras arboviroses (HALSEY *et al.*, 2013). Devido às semelhanças patológicas entre o CHIKV e o MAYV, alguns medicamentos usados para tratar a infecção por Chikungunya também são usados para tratar a infecção por Mayaro (DE O'MOTA; AVILLA; NOGUEIRA, 2019). Os pacientes são mantidos em repouso e os sintomas são tratados com analgésicos como paracetamol e alguns anti-inflamatórios não esteroidais como ibuprofeno e naproxeno, que aliviam a dor e a febre (DE FIGUEIREDO; FIGUEIREDO, 2014). O uso da cloroquina (150mg/dia), um anti-malárico, também é aplicado em pacientes infectados por CHIKV e MAYV (BRIGHTON, 1984). Alguns compostos têm sido estudados como possíveis antivirais para MAYV, no entanto são estudos *in vitro* que precisam passar por validações e testes futuros. O EIDD-1931 é um composto que foi desenvolvido para tratar a gripe, foi testado para SARS-CoV-2 e possui efeito anti-MAYV, atuando na fase de replicação viral (COX; WOLF; PLEMPER, 2021).

O favipiravir é um medicamento contra a gripe aprovado no Japão (ABDELNABI; DELANG, 2020) e a suramina é utilizada para tratamento da doença

do sono africana e oncocercose (MCGEARY *et al.*, 2008). Todos os três compostos foram capazes de inibir o CPE induzido pelo MAYV em células Vero. Porém, o EIDD-1931 mostrou ser um inibidor potente com um EC₅₀ menor que os outros dois (ZAID *et al.*, 2021). Uma alternativa que vem sendo estudada é a imunização passiva, a qual tem sido proposta para o tratamento de infecções causadas por alfavírus, principalmente chikungunya. Como as outras terapias, acredita-se que possa se estender como uma alternativa para o tratamento de febre do Mayaro. Estudos *in vitro* mostra que o plasma humano de pacientes infectados previamente por CHIKV tem alta atividade neutralizante em modelos animais (COUDERC *et al.*, 2009). Apesar dos resultados promissores, estudos mais aprofundados são necessários para desenvolver e aprovar um tratamento antiviral direto para o MAYV.

2.10 Prevenção e Controle

Estudos para prevenção através da imunização ainda são poucos. Acredita-se que seja devido à área limitada de circulação do MAYV e atualmente ainda não há uma vacina licenciada para o controle da infecção (DE OLIVEIRA MOTA *et al.*, 2015).

Dentre as estratégias profiláticas em desenvolvimento, vacinas baseadas em vetores adenovirais de chimpanzés que expressam proteínas estruturais do MAYV estão sendo estudadas. A primeira chamada de ChadOx1, induziu imunidade em camundongos e apresentou evidências de proteção cruzada entre MAYV e CHIKV, porém é uma vacina com alta reatividade e baixa tolerabilidade. Uma nova vacina foi desenvolvida com os mesmos mecanismos, porém com um adenovírus diferente e foi chamada de ChAdOx2, que possui melhores índices tolerabilidade e reatividade. Contudo, ainda precisa passar por estudos clínicos antes de ser aprovada para administração na população (KIM *et al.*, 2022; RAFAEL *et al.*, 2020).

Outra vacina em desenvolvimento utiliza como mecanismo imunizante uma cepa atenuada. Esta característica é alcançada substituindo um dos sítios de entrada ribossomal do (IRES) do MAYV pelo do vírus da encefalomiocardite. Desta forma há redução da tradução de proteínas estruturais via IRES. Essa estratégia demonstrou ter sucesso para a criação de outras vacinas de alfavírus (WEISE *et al.*, 2014).

Com a falta de vacinas licenciadas, o método mais eficiente de controle ainda é a redução de exposição aos vetores infectados. O uso de inseticidas, embora ainda necessário, já não é mais tão eficiente, considerando a resistência a inseticidas da maioria das populações de mosquitos. O conhecimento sobre o comportamento dos vetores, sua dinâmica e competência vetorial, devem trazer novas estratégias de controle (Pezzi *et al.*, 2020).

3 METODOLOGIA

3.1 Análise cientiométrica

Foi realizado uma análise cientiométrica com objetivo de analisar a produção científica e tecnológica sobre o vírus Mayaro e desta forma mensurar e compreender a dimensão científica. A busca de artigos foi feita na base WoS (Web of Science) na coleção principal (core collection). Foram utilizados os descritores “mayaro” e “virus”, o operador booleano “AND” também foi utilizado a fim de facilitar a visualização da busca. Portanto, o script utilizado foi TS= (mayaro AND virus). Foram selecionados para a análise inicial todos os artigos depositados até Março de 2022.

O site Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016) foi utilizado como gerenciador de referências para facilitar o manejo e visualização das exclusões e inclusões.

Para inclusão foram selecionados aqueles artigos que tratavam do diagnóstico molecular do MAYV, como desenvolvimento de protocolos e análises de eficiência de métodos moleculares.

Os critérios utilizados para exclusão foram: (1) artigos que abordavam vetores do vírus, (2) artigos que tratavam do desenvolvimento de antivirais e/ou vacinas, (3) artigos que não se enquadravam como revisões sistemáticas e relatos de caso, (4) artigos que não tratavam especificamente sobre o vírus Mayaro, (5) artigos sobre o estudo de compostos que inibiam a replicação viral, (6) artigos sobre a dinâmica viral e dinâmica da infecção, que não se enquadravam no objetivo deste estudo.

Para inclusão foram selecionados aqueles artigos que tratavam do diagnóstico molecular do MAYV, como desenvolvimento de protocolos e análises de eficiência de métodos moleculares.

Foi realizado também um levantamento rápido da produção científica de outros arbovírus para critério de comparação. Utilizou-se a mesma plataforma (WoS) e seguiu-se o mesmo padrão para pesquisa: nome do vírus, seguido do operador booleano “and” e a palavra vírus (“dengue and vírus”, “zika and vírus” e “Chikungunya and vírus”).

Todos os dados obtidos pela plataforma WoS foram importados para o Excel, a fim de gerar gráficos e figuras para o estudo.

3.2 Análise de sequências e filogenia

Através da base de dados GenBank, foram obtidas 67 sequências genômicas completas do vírus Mayaro. Somente foram selecionadas aquelas com genoma completo, as sequências parciais de genoma não foram incluídas no estudo. As informações sobre os genótipos das sequências foram retiradas do artigo de August *et al.* (2015).

Para inferir similaridades entre os caracteres das sequências e observar qual o grau de proximidade a nível molecular entre elas, foi realizado o alinhamento completo de todas as sequências obtidas no GenBank.

Para esse alinhamento múltiplo das sequências foi utilizado o software MEGA (TAMURA; STECHER; KUMAR, 2021), uma plataforma que integra vários programas utilizados para estudos evolutivos. No mesmo software está implementado o Muscle, que utiliza um algoritmo de rápida distância. As 67 sequências foram incluídas no MEGA e alinhadas pelo Muscle.

O modelo de substituição utilizado foi o Tamura-Nei (TAMURA; NEI, 1993), método que leva em conta duas taxas de transição: transição entre purinas e transição entre pirimidinas. O modelo também leva em conta a taxa de transversões e a desigualdade na frequência de bases das sequências.

Após o alinhamento, árvores filogenéticas de máxima verossimilhança (ML) foram construídas utilizando programa MEGA. A ML é um método que consiste em construir a árvore mais verossímil de acordo com os dados fornecidos (sequências do alinhamento) e com base no modelo evolutivo. O método permite calcular estimativas com menor variância e com menos erros de amostragem.

Para avaliar a robustez da topologia foram utilizados 500 *bootstrapping*. Esse parâmetro permite avaliar a confiança da filogenia gerada por repetição, onde são geradas pseudo-réplicas através do alinhamento original, de forma que qualquer sequência pode ser escolhida para originar a árvore. Então, cada árvore-réplica é construída baseada em conjunto de dados diferentes. Ao final dos *bootstrapps*, o teste compara cada uma das árvores-réplicas com a original. O valor de *bootstrapping* representa quantas vezes o agrupamento foi recuperado nas árvores-réplicas e geralmente é dado em porcentagem (CALDART *et al.*, 2016).

Após reconstrução da árvore filogenética, utilizamos o software FigTree para melhorar a visualização da árvore e destaque dos ramos.

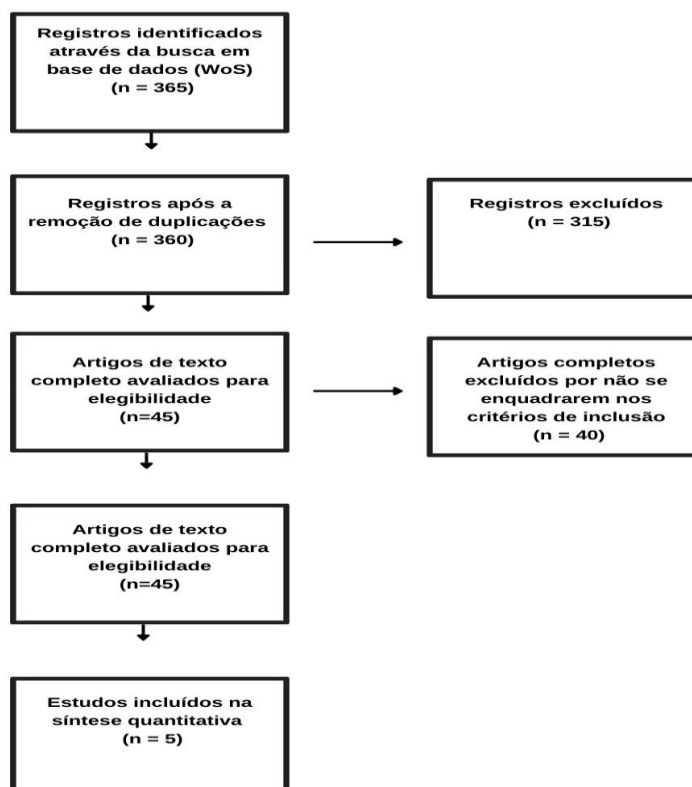
4 RESULTADOS

4.1 Análise Cienciométrica

Através da pesquisa na base WoS foram obtidas 365 publicações, sendo a primeira delas no ano de 1957, no qual foi descrito pela primeira vez a infecção pelo vírus, a março de 2022. Após o refinamento, permaneceram 5 artigos que foram considerados elegíveis para o nosso propósito. Foram excluídos durante o refinamento 360 artigos que não se enquadravam nos critérios ou por abordarem outros tópicos relacionados ao assunto, como estudo de vetores, desenvolvimento de medicamentos e vacinas.

Abaixo está representado um diagrama de como o refinamento foi realizado.

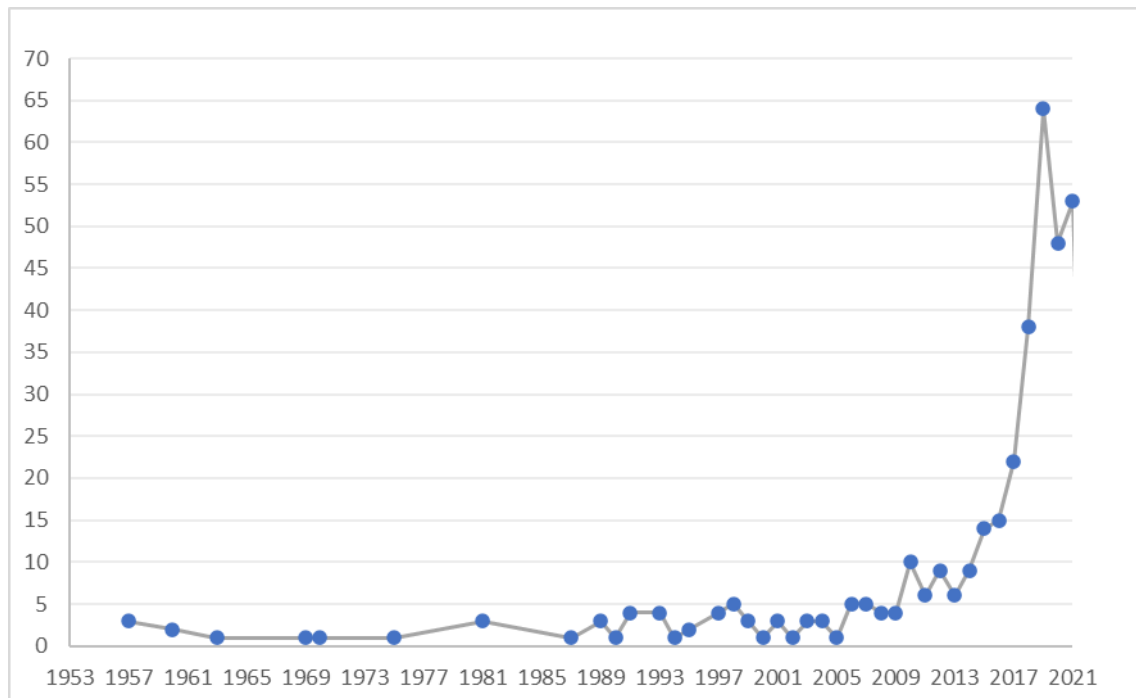
Figura 5 - Diagrama representando a fase de seleção dos artigos para análise cienciométrica.



Fonte: (AUTORIA PRÓPRIA, 2022).

O Gráfico 1 mostra a distribuição da quantidade de publicações por ano.

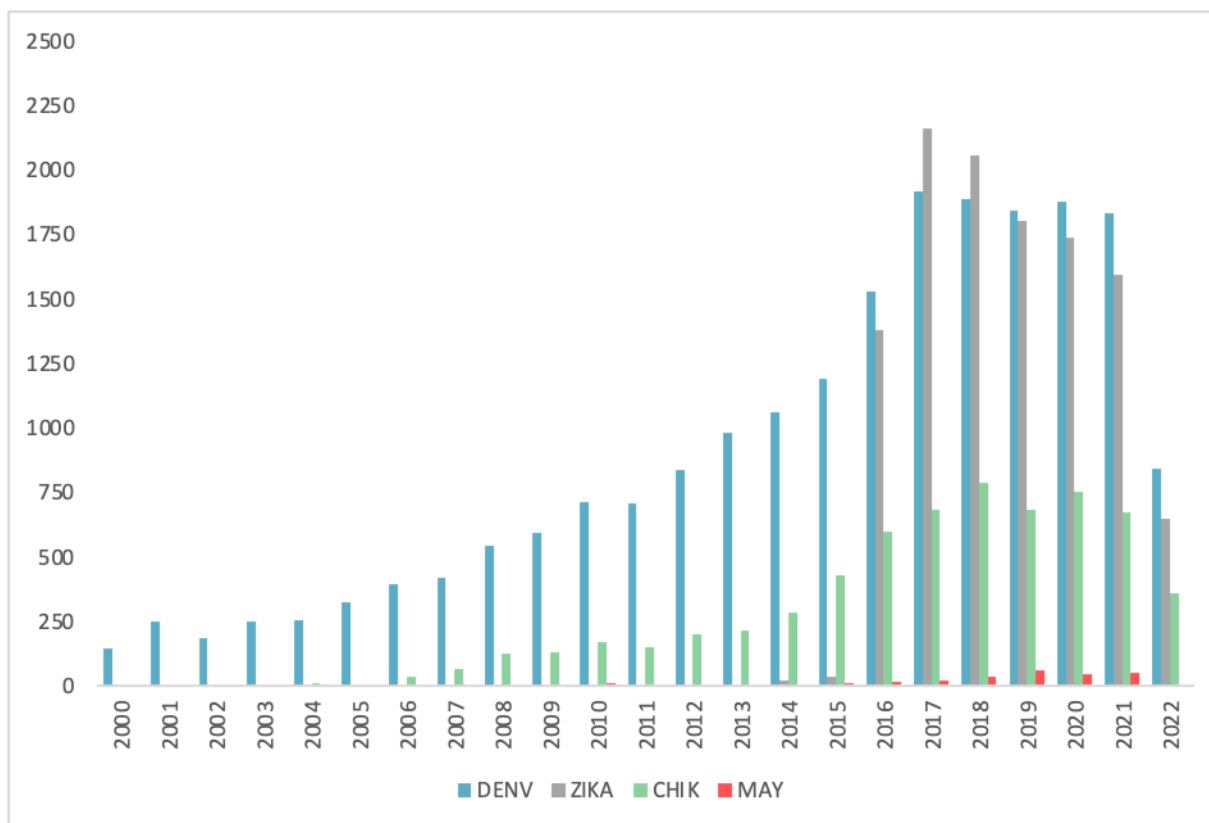
Gráfico 1 - Número totais de publicações sobre o vírus Mayaro publicadas na base de dados Wos (Web of Science) até março de 2022.



Fonte: (AUTORIA PRÓPRIA, 2022).

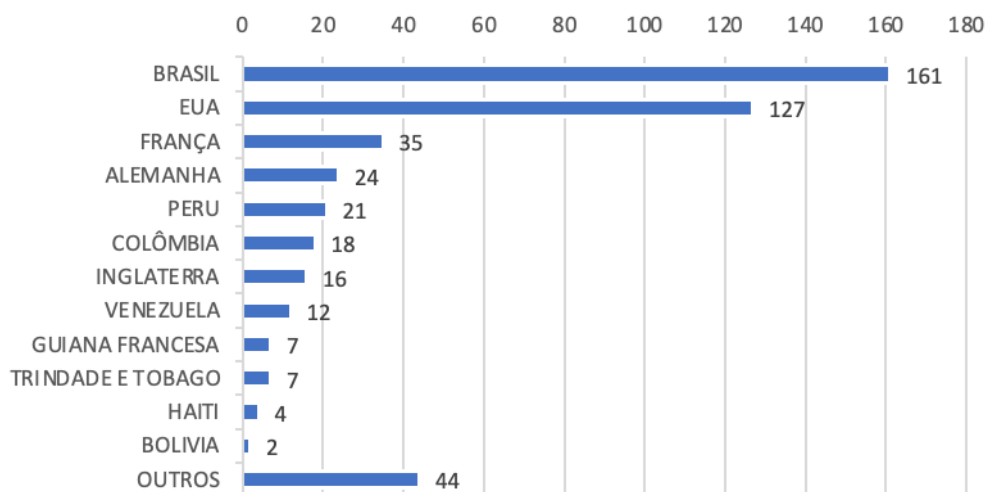
A fim de comparar a produção científica produzida sobre o MAYV e outras arboviroses foram utilizados os últimos 22 anos de produção científica, visto que no período anterior ao ano de 2000 a publicação científica ainda era pequena para a maioria das arboviroses. Os números de publicações, no período avaliado, se encontram descritos no Gráfico 2. É possível observar um aumento no número de publicações para CHIKV a partir de 2004 e para ZIKV a partir de 2013. Para DENV, as publicações começam em 2000 e aumentam até 2017, se mantendo estável e em altos números desde então. É evidente o aumento substancial de publicações em períodos em que esses vírus causaram epidemias, como é o caso do Chikungunya em 2004 no Quênia e o Zika quando começaram os primeiros surtos em 2013 na Polinésia.

Gráfico 2 - Número de publicações das principais arboviroses (DENV, ZIKV, CHIKV) e do vírus Mayaro, publicadas na base WoS do ano 2000 a março de 2022.



Fonte: (AUTORIA PRÓPRIA, 2022).

Outro resultado importante são as afiliações entre países na produção científica sobre o vírus Mayaro, apresentados no Gráfico 3. Os maiores produtores são o Brasil com 161 trabalhos, Estados Unidos com 127 trabalhos, seguidos da França com 35 trabalhos publicados. Contudo, outros países em que o vírus circula como Peru, Colômbia e Venezuela tem números de publicações bem reduzidos, quando comparados a países onde o vírus não é endêmico.

Gráfico 3 - Número de publicações sobre o vírus Mayaro separados por país.

Fonte: (AUTORIA PRÓPRIA, 2022).

Embora no início do projeto o objetivo era realizar uma análise cienciométrica do desenvolvimento de protocolos de diagnóstico moleculares para MAYV, o número final de 5 artigos não iria oferecer uma análise robusta, devido ao número reduzido de artigos. No entanto, este resultado chama bastante atenção, porque enquanto para outros arbovírus de interesse público se tem um número elevado de publicações, o vírus Mayaro e outras arboviroses que podem se tornar problemas de saúde pública ficam negligenciados.

4.2 Análise Filogenética

Com a finalidade de entender melhor a história evolutiva do vírus e sua circulação nas Américas, reconstruiu-se uma árvore filogenética através de 72 sequências depositadas no GenBank. Algumas dessas sequências já haviam sido genotipadas anteriormente o que facilitou a visualização da separação dos clados por genótipos. As sequências foram nomeadas da seguinte forma: Sigla do país de isolamento + ano de isolamento + MAYV + ID do Genbank. Desta forma o script para diferenciá-las ficou: PAIS_ANO_MAYV_IDGENBANK. Todas as sequências incluídas nas análises filogenéticas se encontram relacionadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Sequências retiradas do GenBank, seguido do seu país de isolamento, ano de isolamento e genótipo. Legenda: L = genótipo Limitado; D = genótipo Disperso; N = genótipo Novo. Quando utilizado * = informações inexistentes.

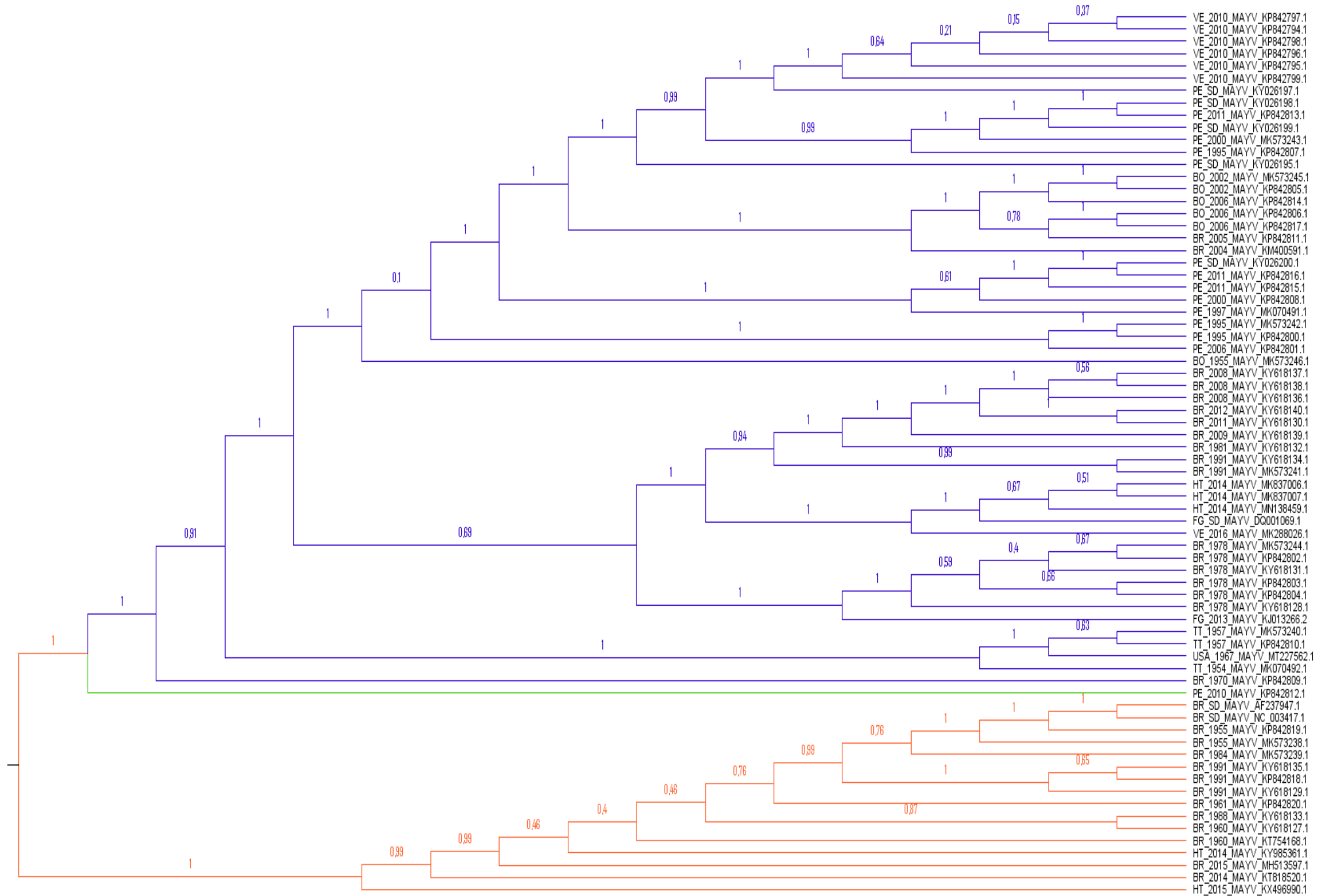
	PAÍS DE ISOLAMENTO	ANO DE ISOLAMENTO	GENÓTIPO
BR_KY618135.1	Brasil	1991	*
BR_KY618130.1	Brasil	2011	*
BR_KY618129.1	Brasil	1991	*
BR_KY618133.1	Brasil	1988	*
BR_KY618134.1	Brasil	1991	*
BR_KY618140.1	Brasil	2012	*
BR_KY618127.1	Brasil	1960	*
HT_KX496990.1	Haiti	2015	*
HT_KY985361.1	Haiti	2014	*
PE_KY026195.1	Peru	*	*
USA_MT227562.1	Estados Unidos	1967	*
PE_KY026199.1	Peru	*	*
VE_MK288026.1	Venezuela	2016	*
PE_KY026198.1	Peru	*	*
BR_KT818520.1	Brasil	2014	*
PE_KY026197.1	Peru	*	*
PE_KY026200.1	Peru	*	*
FG_DQ001069.1	Guiana Francesa	*	*
HT_MN138459.1	Haiti	2014	*
HT_MK837006.1	Haiti	2014	*
HT_MK837007.1	Haiti	2014	*
TT_MK070492.1	Trinidad e Tobago	1954	*
BR_KY618131.1	Brasil	1978	*
BR_KY618132.1	Brasil	1981	*
PE_MK070491.1	Peru	1997	*
BR_AF237947.1	Brasil	*	*
BR_NC_003417.1	Brasil	*	*
BR_KY618128.1	Brasil	1978	*
BR_KY618136.1	Brasil	2008	*
BR_KY618137.1	Brasil	2008	*
BR_KY618138.1	Brasil	2008	*
FG_KJ013266.2	Guiana Francesa	2013	*
BR_KY618139.1	Brasil	2009	*
BR_KM400591.1	Brasil	2004	*

BR_KT754168.1	Brasil	1960	*
BR_MK573238.1	Brasil	1955	*
BR_MK573239.1	Brasil	1984	*
BR_MK573241.1	Brasil	1991	*
PE_MK573242.1	Peru	1995	*
PE_MK573243.1	Peru	2000	*
BR_MK573244.1	Brasil	1978	*
BO_MK573245.1	Bolivia	2002	*
BO_MK573246.1	Bolivia	1955	*
TT_MK573240.1	Trinidad e Tobago	1957	*
BR_MH513597.1	Brasil	2015	*
BR_KP842818.1	Brasil	1991	L
BR_KP842819.1	Brasil	1955	L
BR_KP842820.1	Brasil	1961	L
VE_KP842794.1	Venezuela	2010	D
VE_KP842795.1	Venezuela	2010	D
VE_KP842796.1	Venezuela	2010	D
VE_KP842797.1	Venezuela	2010	D
VE_KP842798.1	Venezuela	2010	D
VE_KP842799.1	Venezuela	2010	D
PE_KP842800.1	Peru	1995	D
PE_KP842801.1	Peru	2006	D
BR_KP842802.1	Brasil	1978	D
BR_KP842803.1	Brasil	1978	
BR_KP842804.1	Brasil	1978	D
BO_KP842805.1	Bolivia	2002	D
BO_KP842806.1	Bolivia	2006	D
PE_KP842807.1	Peru	1995	D
PE_KP842808.1	Peru	2000	D
BR_KP842809.1	Brasil	1970	D
BR_KP842811.1	Brasil	2005	D
PE_KP842812.1	Peru	2010	N
PE_KP842813.1	Peru	2011	D
TT_KP842810.1	Trinidad e Tobago	1957	D
BO_KP842814.1	Bolivia	2006	D
PE_KP842815.1	Peru	2011	D
PE_KP842816.1	Peru	2011	D
BO_KP842817.1	Bolivia	2006	D

Fonte: GENBANK (2022).

Após a obtenção, as sequências foram alinhadas e reconstruiu-se uma árvore filogenética por ML, para visualizar a separação das sequências por genótipos e suas relações filogenéticas (Figura 6).

Figura 6 -Árvore filogenética com os ramos destacados de acordo com o genótipo do isolado. Em azul destacam-se as sequências do genótipo D, em laranja as do genótipo L e em verde do genótipo N.



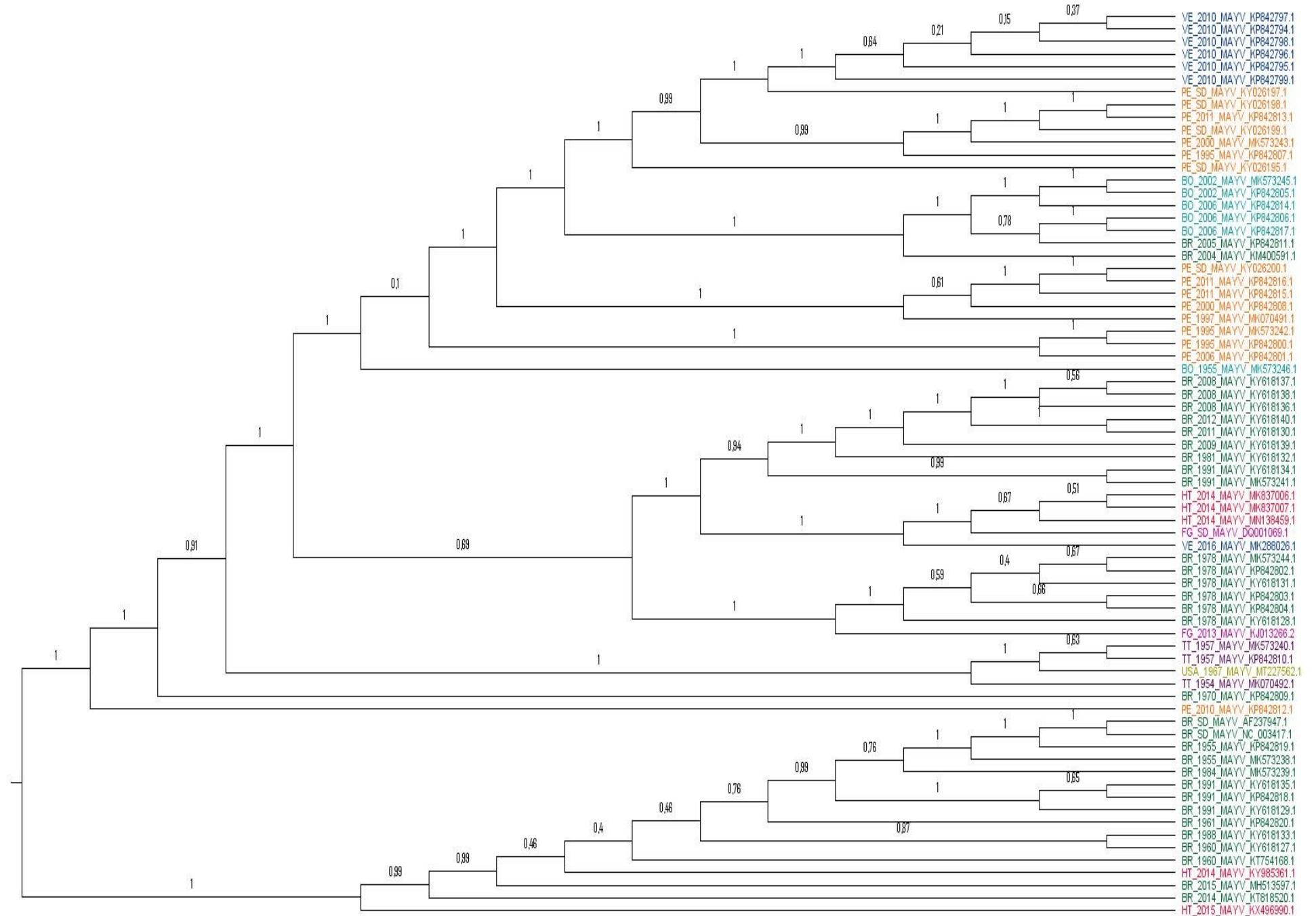
Fonte: (AUTORIA PRÓPRIA, 2022).

Inicialmente fica bem clara a separação dos genótipos em clados. Nota-se que algumas cepas pertencentes a epidemias locais se agrupam, como é o caso das cepas isoladas na Venezuela em 2010 e no Brasil em 1978. Fica bem evidente também a separação da cepa do genótipo N, isolada no Peru e única de seu genótipo. Um mapa das Américas foi colorido de acordo com o país de isolamento das cepas, o mesmo padrão de cores foi utilizado para colorir os ramos da árvore filogenética reconstruída, desta forma ficou evidente a circulação viral mais restrita a América do Sul (Figura 6).

Figura 7 – Mapa das Américas colorido de acordo com o país de isolamento das cepas de MAYV que foram sequenciadas e depositadas no GenBank.



Figura 8 - Árvore filogenética com as sequências destacadas de acordo com seu país de isolamento.



Fonte: (AUTORIA PRÓPRIA, 2022).

Como no estudo de Blohm *et. al* (2019), as cepas haitianas se agrupam de formas distintas. As três cepas de um surto escolar em 2014 estão em um clado do genótipo D e há mais duas cepas haitianas no genótipo L, estas duas cepas estão mais relacionadas com cepas brasileiras do que entre si. Devido ao ano de isolamento de todas as cepas é consistente inferir que a introdução do MAYV no Haiti neste período se deu por três vias distintas.

5 DISCUSSÃO

Os vírus transmitidos por artrópodes, conhecidos como arbovírus, são responsáveis por doenças febris humanas em todo o mundo e tem se tornado uma preocupação nas últimas décadas devido a constante emergência de novos arbovírus com potencial impacto na saúde pública (FORSHEY *et al.*, 2010). Grande parte dessa emergência das arboviroses ocorre devido à alta mobilidade populacional, catalisada pelo aumento do comércio e das viagens, além das mudanças climáticas que permitem a viabilidade dos vetores em áreas que anteriormente não eram favoráveis à sua replicação (LIU-HELMERSSON *et al.*, 2019).

Estima-se que quase metade da população mundial esteja sob o risco de transmissão de dengue, com cerca de 3 bilhões de pessoas, e estima-se um aumento de aproximadamente trinta vezes no número de casos nos últimos cinquenta anos (MACCORMACK-GELLES *et al.*, 2018). Os números altos impõem um ônus a saúde pública, principalmente em áreas tropicais. Embora a conscientização, tanto de políticos quanto de equipes de saúde tenha aumentado nos últimos anos, reflexo dos números causados pelo dengue, alguns arbovírus ainda permanecem negligenciados (DE O'MOTA; AVILLA; NOGUEIRA, 2019).

O vírus Zika (ZIKV), pode ser citado como outro caso de arbovirose reemergente. A primeira descrição de isolamento viral do ZIKV foi em 1947, proveniente de um macaco rhesus na floresta de Zika, em Uganda (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). Durante os próximos anos causou alguns casos esporádicos na África e Ásia, até 2007 quando causou uma epidemia na Ilha de Yap na Micronésia (ZANOTTO; LEITE, 2018). Em março de 2015 foi confirmado a introdução do vírus no Brasil, e estima-se que o número de casos variou de 440.000 a 1.300.000, até o final do ano. A introdução do vírus foi imperceptível, principalmente devido a semelhança com os sintomas de dengue e Chikungunya, ambos já endêmicos no Brasil (CALVET; DOS SANTOS; SEQUEIRA, 2016). O que levantou a hipótese de um novo vírus em circulação que não o DENV foi o aumento dos casos de Síndrome de Guillain-Barré e de recém-nascidos com microcefalia. Essa hipótese da associação da SGB com o vírus já havia sido levantada na Polinésia, quando os casos aumentaram 20 vezes (PAPLOSKI *et al.*, 2016).

Em conjunto com os outros dois vírus citados anteriormente, tem-se também a reemergência do vírus Chikungunya (CHIKV). Desde seu isolamento em 1952, quatro genótipos já foram identificados, causando apenas surtos esporádicos na África e Ásia. Em 2015 foram confirmados os primeiros casos do vírus CHIKV no Brasil, introduzido por diferentes vias. Na Bahia foram confirmados casos do genótipo ECSA, provavelmente oriundo de Angola, enquanto na região norte, em Oiapoque, foram confirmados casos da linhagem asiática (ZANOTTO; LEITE, 2018). No entanto, apesar de ficar claro a possível emergência de arbovírus que não são endêmicos de determinadas áreas ou somente se mantém em ciclos silvestres, muitas outras arbovirose ainda são negligenciadas, como é o caso do vírus do Nilo Ocidental (WNV), vírus da encefalite japonesa (JEV), vírus O'nyong-nyong (ONNV), vírus Mayaro (MAYV), entre outros.

O vírus Mayaro, foco do nosso estudo, é um exemplo de potencial vírus emergente que é negligenciado quando comparado com os arbovírus anteriormente citados. Além do risco de epidemias, a falta de investimento devido aos recursos limitados acaba por criar uma grande lacuna no conhecimento e compreensão epidemiológica, clínica e dinâmica do vírus. Os dados aqui apresentados elucidam bem essa falha na ciência, enquanto nos últimos 22 anos apenas 325 publicações sobre o MAYV foram depositadas, temos quase 20 vezes mais publicações (6396/325) para Chikungunya, 35 vezes mais para Zika (11470/325) e um número 56 vezes maior (20605/325) de publicações sobre o vírus da Dengue. Há um aumento da quantidade de publicações para MAYV a partir de 2014 (Gráfico 1) e possivelmente esteja atrelado a um grande surto de ZIKV na Polinésia Francesa em 2013-2014 e no Brasil em 2015-2016. No entanto, mesmo com a ampliação considerável da quantidade de publicações sobre o MAYV, fica claro que a produção de conhecimento científico sobre este vírus ainda caminha a passos curtos.

Outro resultado que chama bastante atenção é o número de publicações por países, os países com mais artigos depositados são: Brasil, Estados Unidos e França (Gráfico 3). Sabe-se que o Brasil é um país endêmico para MAYV, então é lógico que a maior parte dos trabalhos publicados partam deste país. Entretanto, existe um potencial risco de disseminação para o sul dos Estados Unidos, o que já foi observado com outros arbovírus, como ZIKV e CHIKV, principalmente porque há circulação do MAYV no Caribe (DE O'MOTA; AVILLA; NOGUEIRA, 2019). Contudo o grande número de publicações dos EUA e França se devem a colaborações com

outros países, como Venezuela, Colômbia e Peru que são países endêmicos e possuem pouco número de publicações, possivelmente devido ao baixo investimento em pesquisa científica.

Além disso, a grande maioria de artigos publicados sobre MAYV foram realizados após situações pontuais de importância na saúde pública, como a epidemia de ZIKV em 2016. Esse evento abriu os olhos da comunidade científica para a possibilidade de emergência de outros arbovírus, porém a produção de conhecimento, tanto para o MAYV como para outras arboviroses menos conhecidas, ainda a caminha a passos curtos, e isso fica bem destacado nos dados aqui descritos.

Sabe-se que o número de infecções pelo DENV, CHIKV e ZIKV é maior que os números de infecções causados pelo MAYV. Em um levantamento realizado em 2019 por Ganjian e colaboradores, havia desde seu isolamento em 1954 até o presente ano, cerca de 843 casos autóctones e 16 importados relatados em literaturas acadêmicas e cerca de 42 casos relatados por autoridades de saúde (GANJIAN; RIVIERE-CINNAMOND, 2020). No entanto, muitas infecções por arbovírus podem ser assintomáticas e quando sintomáticas, o diagnóstico diferencial é difícil, principalmente durante a fase aguda da doença, na qual os sintomas são inespecíficos. Essa natureza genérica da apresentação da doença acaba limitando a vigilância das arboviroses, estima-se que cerca de 1% dos casos de dengue sejam causados pelo MAYV (DE O'MOTA; AVILLA; NOGUEIRA, 2019; FORSHEY *et al.*, 2010).

Outra problemática relacionada aos arbovírus é sua capacidade de co-circulação com outros arbovírus. Um artigo recente de Marinho e colaboradores confirmou seis pacientes coinfectados por CHIKV/MAYV no estado do Tocantins (DOS SANTOS SOUZA MARINHO *et al.*, 2022). Em outro estudo, este em Sinop no Estado do Mato Grosso foi realizada uma triagem para arbovírus em soros de 200 pacientes com doença febril aguda, diagnosticados inicialmente com dengue por critérios clínicos e epidemiológicos, 6 desses casos foram positivos para MAYV e 40 pacientes foram positivos para DENV (DA SILVA PESSOA VIEIRA *et al.*, 2015). Durante um surto de DENV-3 em São José do Rio Preto, 12 amostras clínicas foram positivas para SLEV, sendo o primeiro surto do vírus registrado no Brasil (MONDINI *et al.*, 2007). É clara a circulação de outros arbovírus em grandes surtos de dengue, no entanto esses casos acabam sendo diagnosticados erroneamente, aumentando

ainda mais a subnotificação e dificultando a vigilância. Essa falta de esforços para detectar o MAYV acaba gerando um ciclo vicioso, porque baixas taxas de detecção levam a uma conclusão equivocada com relação à circulação desses arbovírus emergentes e, conseqüentemente, menos esforço é investido no estudo dessas doenças (DE OLIVEIRA MOTA *et al.*, 2015).

Com poucos recursos sendo investidos na prevenção e pesquisa contra o MAYV e outros vírus negligenciados, o conhecimento básico sobre a dinâmica viral acaba sendo prejudicado. Em 2019 foi publicado um relatório do GloPID-R (Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness) que evidencia algumas lacunas em relação ao diagnóstico do MAYV, como a falta de um teste comercial específico validado e o desenvolvimento de um padrão internacional para detecção molecular do vírus. Neste mesmo relatório, ressaltam a importância de estudos sobre a cinética da viremia, principalmente porque a janela viral do MAYV é curta, quando comparada a outros vírus relacionados como o CHIKV. Evidenciam também a falta de estudos sobre a cinética da resposta imune, no qual não está claro quando os anticorpos apareceriam e por quanto tempo persistiriam nos soros. Sobre o diagnóstico molecular há alguns protocolos *in house* de PCR, porém análises *in silico* mostram que a maioria dos primers e sondas possuem incompatibilidades com linhagens evolutivas de MAYV (PEZZI *et al.*, 2019). Recentemente, a pandemia de SARS-CoV-2 acentuou a importância do desenvolvimento de diagnósticos rápidos e precisos, além de estratégias epidemiológicas e de imunização em massa frente a vírus que possam emergir e se tornar graves problemas de saúde pública.

Outra preocupação que envolvem não só os arbovírus, mas os vírus de uma forma geral, é sua alta taxa mutacional, principalmente vírus de RNA. Mutações podem conferir melhor adequação a vetores antropofílicos que podem se espalhar. Essas mutações, ocorrem ao acaso e são causadas por polimerases virais que, em geral, não possuem atividade corretiva. Isso significa que incorporam nucleotídeos durante a replicação em altas taxas de erros, criando desta forma, quasiespécies, variantes virais que podem apresentar características adaptativas em determinadas condições e pressões seletivas. No caso do CHIKV, uma série de mutações adaptativas nos genes de glicoproteínas do vírus aumentaram sua replicação em *Ae. albopictus*, facilitando o ciclo de transmissão humano-mosquito-humano (TSETSARKIN; CHEN; WEAVER, 2016).

Para o MAYV, a variabilidade genética também impacta na dispersão e ocorrência do vírus. Em um estudo de Auguste e colaboradores (2015), comparou-se 6 isolados de vírus de um surto de 2010 em La Estacion, na Venezuela, com 21 genomas de MAYV depositados no GenBank. A análise das sequências mostrou que o MAYV é altamente conservado entre o genótipo D. Quando comparados os genótipos L e D, a taxa de divergência foi maior, a identidade das sequências de nucleotídeos ficava em torno 83,8%-88,6%, mas a identidade das sequências de aminoácidos era de 90,9%-97,4% para os genes. Neste mesmo estudo um novo genótipo foi detectado, uma sequência isolada no Peru em 2010, foi nomeada de N, referente a “new” em inglês. A reconstrução de uma árvore filogenética em nosso estudo mostra claramente a divisão desses genótipos (figura 5), inclusive a cepa definida como um novo genótipo (N) que fica intermediária aos genótipos antecedentes, em um ramo isolado.

Como citado anteriormente, muito do que se sabe para algumas arboviroses negligenciadas é baseado em estudos com vírus geneticamente próximos, e com o MAYV não é diferente. O vírus Mayaro está filogeneticamente relacionado ao CHIKV, e assim como aconteceu para o CHIKV e confirmado através de experimentos in-vitro (LONG *et al.*, 2011), o MAYV possivelmente também pode adaptar-se a vetores antropofílicos e amplamente distribuídos como o *Aedes*. Há pouca informação sobre a doença febril causada pelo Mayaro e seus sintomas são genéricos e muito parecidos com arboviroses mais comuns, como a dengue, além do baixo diagnóstico laboratorial. Todos esses fatos podem levar a falsa impressão de que os surtos causados pelo vírus não podem ocorrer em regiões populosas do Brasil e somente se localizam em regiões próximas a áreas de floresta. No entanto, isso acaba por gerar um ciclo perigoso, porque a falta de conhecimento sobre o vírus, acaba por impactar no baixo diagnóstico e que leva a um aumento silencioso de casos que podem evoluir para epidemias locais.

6 CONCLUSÃO

Embora as infecções pelo vírus Mayaro ainda sejam pouco relatadas e limitadas a áreas rurais, deve-se monitorar cuidadosamente a sua evolução, visto o que aconteceu com arbovírus que anteriormente eram negligenciados como o vírus Chikungunya e o vírus Zika.

A baixa quantidade de artigos publicados, em comparação aos outros arbovírus, evidencia a negligência do MAYV por parte da comunidade científica e dos órgãos de saúde governamentais. É necessário mensurar o número real de casos da doença e atualmente não há muitos esforços para detectar o MAYV, sendo que um dos principais motivos é devido à falta de conhecimento. Um ciclo vicioso acaba se formando, porque o pouco conhecimento leva a uma baixa detecção de casos e poucos recursos sendo investidos na área epidemiológica e na pesquisa da doença.

Os poucos dados de sequenciamento gerados e aqui analisados dificultam o conhecimento maior com relação a genética do vírus, o que impede o entendimento da dinâmica adaptativa desse vírus aos diferentes hospedeiros (humanos e insetos), ambientes (rurais e urbanos) e pressões competitivas (co-circulação com outros arbovírus).

Ademais, devem ser implementadas medidas para evitar a sua evolução, investimentos em pesquisas com objetivo de entender a dinâmica de adaptação do vírus a diferentes vetores, evitar a resistência de vetores a inseticidas, desenvolvimento de novos tipos de diagnósticos que sejam específicos e de fácil acesso.

A pesquisa e a implementação de métodos diagnósticos específicos são necessárias para diferenciar a infecção por MAYV de outras arboviroses, principalmente em áreas onde há co-circulação destes vírus. Entretanto, este objetivo somente será atingido com a produção de conhecimento sobre a dinâmica viral e sua epidemiologia. Os resultados deste trabalho evidenciam a necessidade do desenvolvimento e implementação de políticas públicas eficazes e direcionadas a doenças negligenciadas, as quais somente terão resultados se baseadas em dados reais de vigilância epidemiológica.

REFERÊNCIAS

- ABDELNABI, R; DELANG, L. Antiviral Strategies against Arthritogenic Alphaviruses. **MICROORGANISMS**, [s. l.], v. 8, n. 9, 2020.
- ACOSTA-AMPUDIA, Y *et al.* Mayaro: an emerging viral threat?. **EMERGING MICROBES & INFECTIONS**, [s. l.], v. 7, 2018.
- ACOSTA-AMPUDIA, Yeny *et al.* Mayaro: an emerging viral threat?. <https://doi.org.ez58.periodicos.capes.gov.br/10.1038/s41426-018-0163-5>, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–11, 2018. Disponível em: <https://www-tandfonline.ez58.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1038/s41426-018-0163-5>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- AGUILAR-LUIS, M A *et al.* An emerging public health threat: Mayaro virus increases its distribution in Peru. **INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, [s. l.], v. 92, p. 253–258, 2020.
- ANDREOLLA, Ana P *et al.* **Mayaro Virus: The State-of-the-Art for Antiviral Drug Development**. [S. l.: s. n.], 2022.
- ARIAS-GOETA, Camilo *et al.* Chikungunya virus adaptation to a mosquito vector correlates with only few point mutations in the viral envelope glycoprotein. **Infection, Genetics and Evolution**, [s. l.], v. 24, p. 116–126, 2014.
- AUGUSTE, Albert J. *et al.* Evolutionary and Ecological Characterization of Mayaro Virus Strains Isolated during an Outbreak, Venezuela, 2010 - Volume 21, Number 10—October 2015 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 1742–1750, 2015. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/10/14-1660_article. Acesso em: 2 abr. 2022.
- AZEVEDO, R S S *et al.* Mayaro Fever Virus, Brazilian Amazon. **EMERGING INFECTIOUS DISEASES**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 1830–1832, 2009.
- BRIGHTON, S. W. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. **South African Medical Journal**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 217–218, 1984.
- CALDART, Eloiza Teles *et al.* Análise filogenética: conceitos básicos e suas utilizações como ferramenta para virologia e epidemiologia molecular Phylogenetic Analysis: Basic Concepts and Its Use as a Tool for Virology and Molecular Epidemiology. [s. l.], v. 44, p. 1392, 2016.
- CALISHER, Charles H.; KARABATSOS, Nick. Arbovirus Serogroups: Definition and Geographic Distribution. **The Arboviruses: Epidemiology and Ecology**, [s. l.], p. 19–58, 2020.
- CALVET, Guilherme Amaral; DOS SANTOS, Flavia Barreto; SEQUEIRA, Patricia Carvalho. Zika virus infection: Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 459–466, 2016. Disponível em: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2016/10000/Zika_virus_infection__epidemiology,_clinical.6.aspx. Acesso em: 1 set. 2022.
- CAMINI, Fernanda Caetano *et al.* Oxidative stress in Mayaro virus infection. [s. l.], 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2017.04.017>. Acesso em: 2 abr. 2022.
- CAUSEY, O R; MAROJA, O M. MAYARO VIRUS - A NEW HUMAN DISEASE AGENT .3. INVESTIGATION OF AN EPIDEMIC OF ACUTE FEBRILE ILLNESS ON

THE RIVER GUAMA IN PARA, BRAZIL, AND ISOLATION OF MAYARO VIRUS AS CAUSATIVE AGENT. **AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 1017–1023, 1957.

CAVALHEIRO, M G *et al.* Macrophages as target cells for Mayaro virus infection: involvement of reactive oxygen species in the inflammatory response during virus replication. **ANAIS DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIENCIAS**, [s. l.], v. 88, n. 3, p. 1485–1499, 2016.

CELONE, Michael *et al.* A systematic review and meta-analysis of the potential non-human animal reservoirs and arthropod vectors of the Mayaro virus. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 12, p. e0010016, 2021. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010016>. Acesso em: 2 abr. 2022.

COIMBRA, Terezinha Lisieux M *et al.* Mayaro virus: imported cases of human infection in São Paulo State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, Brazil, v. 49, n. 4, p. 221–224, 2007.

COUDERC, Thérèse *et al.* Prophylaxis and therapy for chikungunya virus infection. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 200, n. 4, p. 516–523, 2009.

COX, Robert M.; WOLF, Josef D.; PLEMPER, Richard K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 11–18, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>.

DA SILVA PESSOA VIEIRA, Carla Julia *et al.* Detection of Mayaro virus infections during a dengue outbreak in Mato Grosso, Brazil. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 147, p. 12–16, 2015.

DE FIGUEIREDO, M L G; FIGUEIREDO, L T M. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. **REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 677–683, 2014.

DE O'MOTA, Mânlio T.; AVILLA, Clarita M.S.; NOGUEIRA, Maurício L. Mayaro virus: a neglected threat could cause the next worldwide viral epidemic. <https://doi.org/10.2217/fvl-2019-0051>, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 375–377, 2019. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fvl-2019-0051>. Acesso em: 1 set. 2022.

DE OLIVEIRA MOTA, Mânlio Tasso *et al.* Mayaro virus: A neglected arbovirus of the Americas. **Future Virology**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 1109–1122, 2015. Disponível em: <https://www-futuremedicine-com.ez48.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.2217/fvl.15.76>. Acesso em: 19 abr. 2022.

DIAGNE, Cheikh Tidiane *et al.* Mayaro virus pathogenesis and transmission mechanisms. **Pathogens**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1–23, 2020.

DIAGNE, Cheikh Tidiane *et al.* Mayaro Virus Pathogenesis and Transmission Mechanisms. **Pathogens 2020, Vol. 9, Page 738**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 738, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/9/738/htm>. Acesso em: 20 abr. 2022.

DIAGNE, Cheikh Tidiane *et al.* Mayaro Virus Pathogenesis and Transmission Mechanisms. **Pathogens 2020, Vol. 9, Page 738**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 738, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/9/738/htm>. Acesso em: 19 abr. 2022.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 509–520, 1952. Disponível em:

- <https://academic.oup.com/trstmh/article/46/5/509/1896847>. Acesso em: 1 set. 2022.
- DOS SANTOS SOUZA MARINHO, Robson *et al.* Re-emergence of mayaro virus and coinfection with chikungunya during an outbreak in the state of Tocantins/Brazil. **BMC research notes**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 271, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35922804>. Acesso em: 6 set. 2022.
- ESPOSITO, D L A; DA FONSECA, B A L. Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil?. **BRAZILIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 540–544, 2017.
- ESTOFOLETE, Cássia Fernanda *et al.* Mayaro fever in an HIV-infected patient suspected of having Chikungunya fever. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 648–652, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/LjvN5fGZMyF7fDLjnhyKYNB/?lang=en>. Acesso em: 8 set. 2022.
- FORSHEY, Brett M. *et al.* Arboviral Etiologies of Acute Febrile Illnesses in Western South America, 2000–2007. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. e787, 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000787>. Acesso em: 1 set. 2022.
- GANJIAN, Niloofar; RIVIERE-CINNAMOND, Ana. Mayaro virus in Latin America and the Caribbean. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, [s. l.], v. 44, 2020.
- GOULD, E. A. *et al.* Understanding the alphaviruses: Recent research on important emerging pathogens and progress towards their control. **Antiviral Research**, [s. l.], v. 87, n. 2, p. 111, 2010. Disponível em: <http://pmc/articles/PMC7114216/>. Acesso em: 22 out. 2022.
- HALSEY, E S *et al.* Mayaro Virus Infection, Amazon Basin Region, Peru, 2010-2013. **EMERGING INFECTIOUS DISEASES**, [s. l.], v. 19, n. 11, p. 1839–1842, 2013.
- HASSING, R J *et al.* Imported Mayaro virus infection in the Netherlands. **JOURNAL OF INFECTION**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 343–345, 2010.
- KIM, Young Chan *et al.* Development of Viral-Vectored Vaccines and Virus Replicon Particle-Based Neutralisation Assay against Mayaro Virus. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 23, n. 8, 2022.
- LAVERGNE, Anne *et al.* Mayaro virus: Complete nucleotide sequence and phylogenetic relationships with other alphaviruses. **Virus Research**, [s. l.], v. 117, n. 2, p. 283–290, 2006.
- LIU-HELMERSSON, Jing *et al.* Climate change may enable *Aedes aegypti* infestation in major European cities by 2100. **Environmental Research**, [s. l.], v. 172, p. 693–699, 2019.
- LONG, Kanya C. *et al.* Experimental Transmission of Mayaro Virus by *Aedes aegypti*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 85, n. 4, p. 750–757, 2011. Disponível em: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/85/4/article-p750.xml>. Acesso em: 29 set. 2022.
- LORENZ, C; RIBEIRO, A F; CHIARAVALLOTI-NETO, F. Mayaro virus distribution in South America. **ACTA TROPICA**, [s. l.], v. 198, 2019.
- MACCORMACK-GELLES, Benjamin *et al.* Epidemiological characteristics and determinants of dengue transmission during epidemic and non-epidemic years in Fortaleza, Brazil: 2011-2015. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. e0006990, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006990>. Acesso

em: 1 set. 2022.

MCGEARY, Ross *et al.* Suramin: Clinical Uses and Structure-Activity Relationships. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 8, n. 13, p. 1384–1394, 2008.

MONDINI, Adriano *et al.* Saint Louis Encephalitis Virus, Brazil - Volume 13, Number 1—January 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 176–178, 2007. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/1/06-0905_article. Acesso em: 8 set. 2022.

MOTA, M T D *et al.* Mayaro virus: a neglected arbovirus of the Americas. **FUTURE VIROLOGY**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 1109–1122, 2015.

MOTA, M T D; AVILLA, C M S; NOGUEIRA, M L. Mayaro virus: a neglected threat could cause the next worldwide viral epidemic. **FUTURE VIROLOGY**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 375–378, 2019.

ONYONG-NYONG, GloPID-R Chikungunya *et al.* GloPID-R report on chikungunya, o'nyong-nyong and Mayaro virus, part 5: Entomological aspects. **ANTIVIRAL RESEARCH**, [s. l.], v. 174, 2020.

OPS. Cita sugerida: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Fiebre de Mayaro Alerta Epidemiológica Fiebre de Mayaro. [s. l.], p. 5, 2019.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan---a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 210, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAPLOSKI, Igor A.D. *et al.* Time Lags between Exanthematous Illness Attributed to Zika Virus, Guillain-Barré Syndrome, and Microcephaly, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 1438, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC4982160/>. Acesso em: 10 set. 2022.

PEZZI, L. *et al.* GloPID-R report on Chikungunya, O'nyong-nyong and Mayaro virus, part I: Biological diagnostics. **Antiviral Research**, [s. l.], v. 166, p. 66–81, 2019.

PINHEIRO, F P *et al.* AN OUTBREAK OF MAYARO VIRUS-DISEASE IN BELTERRA, BRAZIL .1. CLINICAL AND VIROLOGICAL FINDINGS. **AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 674–681, 1981.

RAFAEL, Kroon Campos *et al.* Adenoviral-Vectored Mayaro and Chikungunya Virus Vaccine Candidates Afford Partial Cross-Protection From Lethal Challenge in A129 Mouse Model. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 11, p. 591885, 2020.

RAMSEY, Jolene; MUKHOPADHYAY, Suchetana. Disentangling the Frames, the State of Research on the Alphavirus 6K and TF Proteins. **Viruses 2017, Vol. 9, Page 228**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 228, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/9/8/228/htm>. Acesso em: 5 out. 2022.

RECEVEUR, M C *et al.* Infection with Mayaro virus in a French traveller returning from the Amazon region, Brazil, January, 2010. **EUROSURVEILLANCE**, [s. l.], v. 15, n. 18, p. 6–8, 2010.

SAATKAMP, C *et al.* Mayaro virus detection in the western region of Para state, Brazil. **REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL**, [s. l.], v. 54, 2021.

SALLES, Tiago Souza *et al.* History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: A review. **Parasites and Vectors**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–12, 2018. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2830-8>. Acesso em: 24 out. 2022.

- SANTIAGO, F W *et al.* Long-Term Arthralgia after Mayaro Virus Infection Correlates with Sustained Pro-inflammatory Cytokine Response. **PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES**, [s. l.], v. 9, n. 10, 2015.
- TALARMIN, A *et al.* Mayaro virus fever in French Guiana: Isolation, identification, and seroprevalence. **AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE**, [s. l.], v. 59, n. 3, p. 452–456, 1998.
- TAMURA, K; NEI, M. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees. **Molecular biology and evolution**, United States, v. 10, n. 3, p. 512–526, 1993.
- TAMURA, Koichiro; STECHER, Glen; KUMAR, Sudhir. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. **Molecular biology and evolution**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 3022–3027, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892491/>. Acesso em: 17 out. 2022.
- TESH, R B *et al.* Mayaro virus disease: An emerging mosquito-borne zoonosis in tropical South America. **CLINICAL INFECTIOUS DISEASES**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 67–73, 1999.
- THEILACKER, C *et al.* Prolonged polyarthralgia in a German traveller with Mayaro virus infection without inflammatory correlates. **BMC INFECTIOUS DISEASES**, [s. l.], v. 13, 2013.
- TRAVASSOS DA, Amélia P A *et al.* An overview of Arbovirology in Brazil and neighbouring countries. [s. l.], 1998.
- TSETSARKIN, Konstantin A.; CHEN, Rubing; WEAVER, Scott C. Interspecies transmission and chikungunya virus emergence. **Current Opinion in Virology**, [s. l.], v. 16, p. 143–150, 2016.
- WEAVER, S C; REISEN, W K. Present and future arboviral threats. **ANTIVIRAL RESEARCH**, [s. l.], v. 85, n. 2, p. 328–345, 2010.
- WEISE, W J *et al.* A Novel Live-Attenuated Vaccine Candidate for Mayaro Fever. **PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES**, [s. l.], v. 8, n. 8, 2014.
- ZAID, Ali *et al.* Arthritogenic alphaviruses: epidemiological and clinical perspective on emerging arboviruses. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. e123–e133, 2021.
- ZANOTTO, Paolo Marinho de Andrade; LEITE, Luciana Cezar de Cerqueira. The Challenges Imposed by Dengue, Zika, and Chikungunya to Brazil. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, p. 1964, 2018.
- ZHANG, R *et al.* Mxra8 is a receptor for multiple arthritogenic alphaviruses. **NATURE**, [s. l.], v. 557, n. 7706, p. 570–+, 2018.
- ZUCHI, Nayara *et al.* Molecular detection of Mayaro virus during a dengue outbreak in the state of Mato Grosso, Central-West Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 109, n. 6, p. 820–823, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/mioc/a/vgTJNTypd5C66wgtRBSYhpB/?lang=en>. Acesso em: 19 abr. 2022.