



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes
Concurso Público para provimento efetivo de vagas no cargo de
Professor da Carreira de Magistério Superior

Edital UFRJ nº 54, de 30 de janeiro de 2024 (Consolidado com
seus editais de retificação) Versão inicial publicada no DOU em:
02/02/2024 | Edição: 24 | Seção: 3 | Página: 71 a 80, código
CR-001 – Setor: Vigilância e patogênese de viroses no contexto
de saúde única – Departamento de Virologia Instituto de
Microbiologia Paulo de Góes – CCS – UFRJ.

PROVA ESCRITA

CANDIDATO: 227517

Rascunho

2. Entrada

Transmissão

Condições para infecção

Tropismo

Transmissão célula-célula

Imunopatologia (virulina) variabilidade genética

Tempo de infecção

Incubação, início dos sintomas, período de infeciosidade, convalescência,
excreção

Saída - rito

4. Bionútese geral

Baltimore

Citoplasma: excreção - Porvírus (+ independente)

RNA polimerase II

Fase inicial - DNA polimerase

Fase tardia

Empacotamento

Hepadnaviridae (Intermediário de RNA)

Circulação: forma episomal (Hepadnaviridae)

8. Vacinas, controle de vetores, urbanização, Transmissão hídrica - somamen-
to básico, higiene, sono, Transmissão parenteral, sexual, PREP, medidas de

[Handwritten signature]

2. conscientização da população, vacinação, ~~pro~~ imatúridos.

Respostas:

2. Patogênese das infecções virais

A patogênese está diretamente ligada às doenças causadas pelos patógenos, neste caso, os vírus. Vale se iniciar comentando sobre as formas de transmissão, ou seja, como esses agentes infecciosos chegam à população. Os tipos de transmissão podem ser divididos em transmissão horizontal e transmissão vertical. A primeira (horizontal) pode ser dividida ainda em ^{por} contato, quando a transmissão ocorre de indivíduo para indivíduo; ~~por~~ ^{mecânica}, quando é transmitida por um vetor, por exemplo, mas não ocorre replicação no mesmo ou ainda ~~por~~ ^{veículo} quando, no vetor, ocorre replicação (por exemplo os ^{mosquitos} ~~vetores~~ do gênero Aedes, responsáveis pela transmissão de algumas arbovírus). Já a transmissão vertical ocorre quando uma gestante transmite o vírus para o feto. Vale ressaltar que algumas viroses podem ser ~~adquiridas~~ adquiridas por meio de água e alimentos ~~contaminados~~ contaminados, pela via gastrointestinal (através do compartilhamento de utensílios ~~superfícies~~ ^{superfícies} ~~contaminados~~, por exemplo), pela via sexual também. Para que a infecção ocorra é necessário que o inóculo seja suficiente, ou seja, a carga viral seja o bastante para que os vírus possam se replicar no hospedeiro. Nesse sentido, pode ser citada a transmissão pela via respiratória (gotículas, por exemplo), uma vez que a distância entre os indivíduos (injetado x ~~se~~ ^{se} ~~baudável~~) pode ser determinante para que a infecção ocorra (quanto menor a distância, maiores as chances). Retomando o ~~tema~~ ^{tema} tópico de tipos de transmissão, os fomites também podem ser fontes de transmissão, apesar de mais raras. Então, com o inóculo adequado, esses patógenos podem entrar no organismo por algumas vias: mucosa da conjuntiva, ~~do~~ do trato respiratório superior, gastrointestinal (via oral), através do trato urogenital, também por meio da pele. A entrada pela conjuntiva é mais rara de ocorrer, portanto ~~o principal~~ ^{o principal} pode-se dizer que os demais vias descritas são as principais e que vão variar de acordo com o tipo de vírus. A partir da entrada no trato respiratório superior, vírus como o influenza e os SARS-CoV-2 podem iniciar seu processo de replicação ainda no local de entrada e, posteriormente, chegar ao trato respiratório inferior e

~~em~~ eventualmente em outros órgãos. Já vírus que infectam o trato gastrointestinal precisam apresentar características de maior resistência (devido ao pH ácido do estômago e alcalino do intestino), mas sentido vírus como o da pólio, hepatite A e hepatite E, por exemplo, exibem essas particularidades que possibilitam com que os mesmos infectem células desse tecido do trato gastrointestinal. A pele é uma das formas de entrada mais comuns, mas para que isso ~~possa~~ aconteça é necessário que haja uma lesão (ferida, por exemplo) ou pode ocorrer também através de vetores (picada do mosquito) e após replicação local, chegar à corrente sanguínea. Dando sequência no processo, após a entrada, o conceito de tropismo é importante uma vez que cada vírus apresenta uma "preferência" de tipo celular. Essa "preferência" está associada principalmente à suscetibilidade e permissibilidade, o primeiro conceito está relacionado à presença de receptores necessários para que o vírus consiga ser adsorvido ou entrar diretamente na célula e o segundo conceito está associado à presença dos receptores E da maquinaria necessária para que a ^{replicação/} infecção ocorra. Portanto, como exemplo, temos o vírus HIV que tem tropismo para células T CD4⁺ ativadas, que são permissivas, e células dendríticas, que são suscetíveis (a princípio não houve com formação de replicação nessas células). Outro conceito importante no processo de patogenicidade das infecções virais é o de viremia, que é a chegada dos vírus na corrente sanguínea. Algumas infecções geram viremia primária, após replicação local e transporte dos vírus para linfonodos ou ~~em~~ nervos, por exemplo, e, após replicação/infecção disseminada em diversos órgãos tem-se a viremia secundária (com uma carga viral chegando à corrente sanguínea, geralmente). A disseminação viral em determinado tecido pode ocorrer através da transmissão apical célula-célula ou, principalmente, pela transmissão ~~translateral~~ basolateral. Microórgãos presentes em sinusóides também podem contribuir para a disseminação viral (infecção de células de Kupfer no fígado, por exemplo). Além dos mecanismos já citados, vale ressaltar o ~~tipo~~ tipo lógico de imunopatologia que envolve estratégias utilizadas pelos vírus para evadir o sistema imune do hospedeiro. Entre esses podem ser citadas as víriocinas, que são substâncias homólogas às citocinas produzidas pelo organismo,

imunitizando-as e com isso prejudicando o funcionamento correto do sistema imune. Além disso, podem ser citadas também toxinas produzidas por alguns vírus, como por exemplo a enterotoxina produzida pela parte na membrana dos enterovírus, induzindo toxicidade nas células do intestino infectadas pelo vírus. Também, no caso da infecção pelo vírus da hepatite B, por exemplo, na qual há uma grande destruição celular e, conseqüentemente, tecidual no fígado podendo evoluir para cirrose, mas os vírus não fazem replicação lítica e essas lesões são geradas por uma ativação constante de células TCD8. Ademais, podem ser citados mais dois processos: o de hipersensibilidade ocasionada por células TCD4 e a tempestade de citocinas. O segundo é marcado por um processo inflamatório exacerbado que leva a um agravamento da doença, com uma superprodução e liberação de citocinas, esse fenômeno é associado a alguns vírus como o influenza A e SARS-CoV-2 levando ao quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave. As infecções virais ainda podem ser classificadas de acordo com o tempo de duração em aguda (uma infecção com um menor tempo de duração), crônica (quando há produção constante de vírus por mais tempo), latente (com períodos de ativação, latência viral, ou seja, períodos intermitentes de produção viral), as duas últimas são consideradas infecções lentas ~~para~~ persistentes. No geral, grande parte das infecções são autolimitadas e agudas, mas vírus como o da hepatite B, hepatite C podem evoluir para forma crônica e vírus da família Herpesviridae são responsáveis por infecções latentes permanecendo na forma episódica em alguns sítios de replicação, como os nervos da região do crânio e da região lombossacral no caso dos HSV-1 e HSV-2, respectivamente e expressando genes de latência - como o LAT - até serem reativados em momentos de imunossupressão, geralmente). Já os vírus HIV e hepatite B apresentam a capacidade de integração no DNA das células do hospedeiro. Ainda sobre mecanismos de disseminação viral, além dos linfonodos, células dendríticas, macrófagos, algumas ~~vezes~~ células nervosas também podem desempenhar esse papel de transporte, podendo ser realizado o transporte retrógrado, como é o caso das infecções pelos vírus HSV-1 e HSV-2 e também o vírus da raiva, por exemplo. Este mundo também o tóxico de viremia, mesmo todos os vírus, de qualquer forma, todas as infecções têm essa característica,

o vírus HPV (Papillomaviridae), por exemplo, não apresenta essa etapa no curso da sua infecção. As infecções podem ser divididas em: período de incubação (longo ou não, dependendo do vírus), fase de início dos sintomas, ~~período~~ período de infecciosidade (quando o patógeno continua sendo transmitido) e período de convalescença que marca a ~~recuperação~~ recuperação do indivíduo. As ~~etapas~~ rotas de saída dos vírus normalmente são as mesmas de entrada, então esses vírus podem ser excretados pela via respiratória (espirro, tosse), suor, fezes, urina e outros fluidos corporais.

4. Replicação de vírus com genoma DNA

De acordo com a classificação de Baltimore, os vírus com genoma de DNA podem ser divididos nos classes I (DNA fita simples), II (DNA fita dupla) e VII (vírus de DNA com intermediário de RNA). De maneira geral, o processo de biossíntese viral se dá através, primeiramente, da entrada do vírus na célula hospedeira. O processo de entrada pode ocorrer por adsorção (interação de glicoproteínas de superfície do vírus presentes no envelope ou capsídeo, dependendo do vírus, com receptores presentes na membrana da célula hospedeira) e posterior endocitose (podendo ser mediada por proteínas, como a clatrina), fusão dos envoltórios (célula e vírus) e liberação direta do conteúdo viral (genoma ou nucleocapsídeo, dependendo do vírus); ou ainda, por penetração direta (normalmente em vírus não envelopados). Posteriormente, mais uma vez, dependendo do vírus, pode ocorrer o processo de desnudamento, no qual ocorrerá "abertura" do capsídeo e liberação do genoma no citoplasma da célula. A próxima etapa, normalmente, está relacionada ao processo de replicação propriamente dito que, no caso dos vírus de genoma de DNA (normalmente) ocorre no núcleo, diferente dos vírus de genoma de RNA que, no geral, têm o seu processo de replicação ocorrendo no citoplasma. Uma exceção à essa "regra" é a família dos Poxvírus que, apesar de ter seu genoma constituído por DNA, têm o seu processo de replicação ocorrendo no citoplasma e, por isso, são mais independentes, ou seja, não dependem tanto da maquinaria da célula hospedeira (principalmente RNA polimerase II para o seu pro-

caso de replicação) e acaba "utilizando" mais a sua própria DNA polimerase. No caso dos vírus que replicam no núcleo, o seu genoma (após entrada e desnudamento, em alguns casos) é transportado para esse organelo onde terá início os processos de transcrição e replicação. No caso dos vírus de DNA com fita simples, antes do começo do processo é necessária a síntese de uma segunda fita. Alguns outros vírus de DNA precisam passar pelo processo de circularização, como é o caso dos vírus da família Herpesviridae e ~~Herpesviridae~~ Hepadnaviridae. Posteriormente então, a transcrição tem início, utilizando principalmente a RNA polimerase II da célula hospedeira. Esses processos no núcleo ocorrem em foci, uma fase inicial são produzidos os RNAm associados à DNA polimerase viral, principalmente, e posteriormente, na fase tardia o foco é nas ~~região~~ regiões associadas às proteínas estruturais. A replicação em si é mediada pela DNA polimerase viral. E, durante o processo de transcrição, o RNAm pode ainda sofrer $\hat{=}$ splicing, tem um cap 5' adicional e a cauda poli A na região 3'. Após a tradução das proteínas estruturais e formação do capsídeo, ocorre o empacotamento das novas fitas de DNA formadas e com o transporte do núcleo capsídeo para o citoplasma, pode ocorrer então a montagem das novas partículas virais. Vale ressaltar que a produção de novas fitas de DNA é proporcional à produção das demais proteínas. A saída das novas partículas virais pode ser por brotamento, e assim o seu envelope será constituído por parte da membrana citoplasmática da célula hospedeira; por lise celular, no caso da maioria dos vírus não envelopados e também é uma característica da família Herpesviridae; ou por exocitose e, nesse caso, ~~o envelope do~~ o envelope dos vírus será constituído por membranas de organelos e não da membrana da célula propriamente dita. Os flavivírus normalmente são liberados por exocitose.

No caso da família Hepadnaviridae, constituída pelos vírus da hepatite B, que têm um intermediário de RNA, o processo é um pouco diferente. Após entrada na célula e desnudamento, o genoma de DNA fita dupla incompleto apresentado por esses vírus é transportado para o núcleo. Já dentro do núcleo ele precisa adquirir a forma covalentemente

fechada para que os processos de replicação e transcrição tenham início. A partir de então, o processo é similar ao descrito anteriormente, ~~como~~ com uma fase inicial e uma fase tardia. Porém, são formadas fitas de RNA simples e não de DNA, uma sequência, ocorre o processo de empacotamento dessas fitas nos nucleocapsídeos recém-formados e transporte ~~dos~~ destes para o citoplasma. Uma das particularidades desse vírus é apresentar uma proteína denominada transcriptase reversa, que sua responsável pela conversão da fita de RNA pré-genômico (já empacotada) em DNA. Subsequentemente, ~~o~~ ocorre a síntese da segunda fita de DNA e o nucleocapsídeo é então transportado para o retículo endoplasmático onde será realizado o término da montagem e onde ocorrerá a incorporação do antígeno de superfície HBsAg e o vírus será então envelopado (utilizando parte da membrana do retículo endoplasmático) e sairá por exocitose. Outra particularidade desse vírus é, após a ação da transcriptase reversa, parte desses nucleocapsídeos retornam para o núcleo, podendo ~~se~~ o genoma se integrar ao genoma da célula hospedeira e marcando então a ~~causa~~ cronicidade da doença e possibilidade de desenvolvimento de hepatocarcinoma, ~~o~~ uma vez que os cânceres associados ao vírus da hepatite B têm, ao realizar a biópsia, a presença do DNA viral nos células do tecido coletado.

8. Estratégias de Prevenção e Controle das viroses no contexto de saúde única

Existem diversas estratégias já descritas para prevenção e controle de viroses, porém quando se pensa em saúde única essas devem incluir também questões ambientais, climáticas, animais.

As principais estratégias de prevenção de viroses estão associadas as vacinações como hepatite A, hepatite B, hepatite E, HPV, dengue, febre amarela, Covid-19, gripe, pólio, sarampo, raiva têm vacinas já aprovadas para uso e algumas delas estão incluídas no Plano Nacional de Imunização, podendo-se ressaltar ainda o sarampo, catumbá, rubéola, varicela e varicela-zoster. A vacinação tem sido uma grande aliada para prevenção, controle e erradicação de doenças causadas por vírus. 8,

8

Quando se pensa em zoonoses, a vacinação, quando possível, de animais tem extrema relevância. Os casos de raiva em humanos foram reduzidos drasticamente após o estabelecimento de campanhas de vacinação de animais domésticos, como cães e gatos. Atualmente a maior parte dos casos são associados aos animais silvestres, ou seja, houve uma mudança no perfil de transmissão ~~de~~ animal-homem.

A ampliação e aprimoramento das técnicas de desenvolvimento de vacinas também é um fator relevante ao longo dos anos. Vacinas atenuadas como a da febre amarela, dengue, a vacina oral contra a poliomielite (retirada do plano nacional de imunização recentemente - em novembro de 2014 - e substituída pela 2ª dose com a vacina inativada), ~~em~~ uso de extrema importância. Bem como vacinas recombinantes como a da hepatite B e hepatite E (não licenciada no Brasil ainda, produzida na China, nome: Hecolin). Também temos vacinas em desenvolvimento, como a contra o vírus chikungunya, que está em fase III de testes, é atenuada atenuada, já foi aprovada pela FDA e pela agência de regulação da Europa; atualmente se encontra aguardando a liberação da Anvisa no Brasil. Além dessas, vale ressaltar também a vacina contra o vírus HPV (quadrivalente, compreendendo os genótipos ~~de~~ de baixo risco 6 e 11 e de alto risco 16 e 18 - baixo e alto risco de desenvolvimento de câncer) que está no plano Nacional de Imunização e que, um ano depois, sofreu modificação no número de doses, passando a ser dose única (com base em outros países que já adotaram essa estratégia e com o intuito também de aumentar a adesão, uma vez que a cobertura vacinal é bem baixa ao se analisar a 2ª dose, principalmente entre menores).

* Recombinante

A substituição da 2ª dose da vacina oral contra a poliomielite pela vacina inativada (unifásica) se deu visando evitar casos de ~~vetero~~ zoonoses associados à vacina e também a disseminação viral no ambiente, uma vez que na vacinação com vírus atenuado, ocorre infecção deste no ambiente através das fezes.

Com relação às zoonoses, algumas estratégias de prevenção e controle importantes envolvem o controle de vetores. Portanto, medidas

Como conscientização da população para exterminar possíveis criadouros dos mosquitos, em relação ao ambiente urbano tendo como alvo os mosquitos do gênero Aedes, utilização de inseticidas, redes de proteção e repelentes são medidas importantes. Além disso, existem órgãos do próprio governo com ações como a pulverização de inseticida para reduzir a quantidade ~~dos~~ de mosquitos no ambiente urbano. Ademais projetos como o da Wolbachia também são excelentes para redução da disseminação das arboviroses. Nesse projeto, mosquitos infectados com a bactéria Wolbachia (que impede a replicação dos arbovírus nos mosquitos) são soltos no ambiente urbano, visando gerar mais ~~um~~ mosquitos com essa incapacidade de replicar os vírus e, possivelmente, evitar os surtos de arboviroses ~~que~~ como têm ocorrido nos últimos anos.

Ainda, ~~questões~~ questões associadas à urbanização e mudanças climáticas devem ser levadas em consideração. Desmatamento associado ao agronegócio também aproxima vetores que antes estavam restritos ao ambiente silvestre, ao meio urbano. As mudanças climáticas também permitem que vírus/vetores encontrados em microclimas específicos encontrem condições para se adaptar a novos lugares. Dessa forma, a presença, a seja, o desenvolvimento de projetos que visem combater viroses deve levar em consideração esses fatores.

Além dos vetores, diversas viroses podem ser transmitidas através de água e alimentos contaminados. Portanto, medidas de higiene e saneamento básico e consumo de água potável são extremamente relevantes. As ~~maiores~~ infecções causadas pelos rotavírus são responsáveis por um alto número de hospitalizações (entre crianças, principalmente) e até mesmo mortes, medidas de saneamento e higiene são fundamentais para reduzir esses casos, principalmente pensando também em questões socioeconômicas (o número de casos é muito superior em países em desenvolvimento, por exemplo, e ocorre mais cedo também em bebês e crianças mais novas).

Retomando medidas de profilaxia, além da vacina, para algumas viroses como sarampo, caxumba, sarampo e rubéola, por exemplo, pode ser utilizado soro com ~~uma~~ imunoglobulinas. Este soro não confere uma imunidade prolongada, como a vacina, mas é eficiente para impedir a

a transmissão vertical, a transmissão perinatal e, ~~isso, em~~ caso não seja capaz impedir, ao menos minimizar os efeitos causados por essas doenças, e impedir a ocorrência de complicações. Isso é muito importante para os casos de sarampo e rubéola que podem levar ao desenvolvimento de diversas anomalias em ~~bebês~~ bebês impactados durante a gestação e até mesmo podendo ocasionar abortos ou bebês mal-natos.

Com relação às doenças de transmissão parenteral é importante a conscientização para o não compartilhamento de materiais perfurocortantes, ~~em~~ cuidados em salões de beleza (alicate, manicure), confecção de piercings e tatuagens, compartilhamento de seringas entre usuários de drogas, unidades de biossegurança em consultórios de dentista, cirurgias e laboratórios. Além disso, muitas doenças são transmitidas também pela forma sexual, assim, conscientização para o uso de preservativos é muito importante. No Brasil, há ~~até~~ também a distribuição gratuita de PREP (profilaxia pré-exposição), que é constituída principalmente por antirretrovirais (como o Tenofovir, por exemplo, um inibidor de transcriptase reversa da classe dos análogos de nucleotídeo, pode ser utilizado no tratamento de Hepatite B também). A PREP tem como público-alvo pessoas que ~~se~~ têm maior possibilidade de contrair ISTs, como a infecção pelo vírus HIV. Ainda, o SUS disponibiliza também a PEP (profilaxia pós-exposição) que é uma medida de urgência que deve ser utilizada até 72 horas pós-exposição e tem duração de um mês, onde estão incluídos profissionais da saúde que tenham sido expostos através ~~de~~ de algum acidente, vítimas de estupro, além do mesmo público-alvo da PREP. Essa estratégia de profilaxia tem muita relevância para redução dos casos de infecções sexualmente transmissíveis, como a causada pelo vírus da hepatite B e o vírus HIV.

Além disso, tendo em vista as zoonoses, o surgimento de novos vírus com potencial pandêmico, como a pandemia de SARS-CoV-2, a vigilância epidemiológica tem um papel fundamental na prevenção e controle de infecções zoonóticas. Técnicas moleculares, como sequenciamento de nova geração (NGS) e PCR em tempo real diminuíram o processo para vigilância tanto de novos vírus, quanto a reemergência de vírus já conhecidos e

também o aparecimento, ~~de~~ a evolução, de novas cepas de vírus já conhecidos como o influenza e o SARS-CoV-2. Durante a pandemia da Covid-19 vimos o surgimento de tumos como variantes de preocupação e ~~a~~ ~~elas~~ associadas a mutações que conferiam maior transmissibilidade e até mesmo maior patogenicidade para algumas variantes do SARS-CoV-2. Nesse contexto, a vigilância faz essencial para detectar essas variantes, descrever o seu potencial, rastrear / acompanhar a sua disseminação (a nível global), além de guiar a produção de vacinas, incluindo a atualizando a sua composição de acordo com essas mutações (normalmente associadas à spike- ~~to~~ proteína de superfície desses vírus). O mesmo ocorre com os vírus influenza, uma vez que a vacina é atualizada ~~de~~ anualmente de acordo com as cepas em circulação. E a vigilância é determinante para esse processo, sendo portanto uma ferramenta indispensável.

Continuação ponto 2. Patogênese

Outra característica apresentada pelos vírus que contribui para a sua imunopatologia é a variabilidade genética. Os vírus com genoma de RNA, principalmente, não apresentam RNA polimerase com capacidade de correção. Portanto, a taxa de mutação é bem alta, até mesmo em comparação com os vírus com genoma de DNA, variando entre 10^4 e 10^6 . Assim, esse mecanismo auxilia no processo de evasão ao sistema imune. Processos como o drift antigênico, responsável por mutações pontuais e o shift antigênico, associado à recombinação e mais raro, contribuem para a patogenicidade viral. Assim como a variabilidade de hospedeiros também ~~se~~ é um fator importante apresentado por alguns vírus e contribui para a sua patogenicidade.