



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: 591437

### 8. Estratégias de prevenção e controle das viroses no contexto de saúde única

A saúde única, também denominada no Brasil de "uma só saúde", tornou-se uma abordagem fundamental nas últimas décadas, devido às transformações sociais e avanços tecnológicos que nos dão novas perspectivas da interação entre homem, animais, plantas e o meio ambiente, mas também pelo aumento dos riscos associados a grandes surtos, pandemias, e à emergência de novas viroses. Esta abordagem visa integrar diferentes áreas do conhecimento e múltiplas setores da sociedade, sendo fundamentada em 4 conceitos: colaboração, coordenação, comunicação e complementaridade. A ideia central é que o uso da multidisciplinaridade e da transsetorialidade darão ferramentas mais adequadas para o cuidado do planeta em todos os âmbitos citados.

Isso é especialmente importante no estudo e manejo de zoonoses, principalmente das viroses humanas. A OMS estima que 60-75% das viroses humanas sejam zoonóticas e por isso, a compreensão da sua dinâmica precisa



Incluir o estado dos vetores, reservatórios e organismos de origem, bem como os riscos dos processos de antropização destes ambientes.

A saúde única no contexto das viroses tem a interação homem-animal como um pilar central da prevenção e controle. Os esforços devem priorizar sempre que possível a prevenção para minimizar a disseminação e circulação de vírus, especialmente no caso de zoonoses.

Para tal, é fundamental a integração de secretarias, departamentos e organizações em todas as instâncias. Globalmente, a saúde-única é responsabilidade quadripartite da FAO, OMS, WOAH, UNEP, organizações internacionais responsáveis pela gestão de agricultura, saúde humana, saúde animal e meio ambiente, respectivamente. No Brasil, em nível federal ela é articulada de modo tripartite pelos ministérios da saúde, da agricultura e do meio ambiente. Juntas, essas instâncias elaboraram recentemente um plano de ação chamado OMI JPA 2022-2026 que contém diretrizes para o controle e prevenção de viroses humanas até uma abordagem eficiente com entrega prevista para 2027.

O controle de viroses, bem como a sua prevenção, requer o uso de 3 elementos: vigilância integrada, métodos de controle e estratégias de resposta conjunta. Primariamente, a vigilância integrada é essencial no monitoramento de viroses. A integração acontece através da adequação de sistemas de monitoramento de diferentes áreas (como por exemplo sistemas que admitem o registro de casos humanos e animais ou o acesso conjunto a esses registros em outros bancos de dados) e também pela integração de sistemas de diferentes instâncias, como sistemas de monitoramento que



agregam dados acadêmicos e de saúde pública e de instituições municipais, estaduais e federais, bem como entre órgãos competentes de diferentes países.

Uma metodologia de vigilância cada vez mais discutida é a VBE, vigilância baseada em eventos. Ela é definida como um procedimento para concatenar dados clínicos e laboratoriais, mas também relatos informais, como denúncias, relatos de caso da população, postagens na internet e informações coletadas por agentes comunitários em bloco. O fluxo desses dados envolve a detecção de uma ocorrência, triagem para descartar relatos sem fundamento ou inventados, a verificação e avaliação do risco apresentado, e então a emissão do alerta para uma resposta propícia. Isso requer acesso a múltiplos bancos de dados e métodos de processamento em tempo real das informações.

Uma vez que o monitoramento evidencie risco associada à uma zoonose em uma determinada região, as medidas de prevenção e controle devem ser empregadas. Medidas de prevenção podem ser executadas de maneira contínua a depender de ao cenário atual, enquanto medidas de controle são utilizadas quando necessário durante surtos, emergências e desastres humanitários e ambientais. Dentre essas medidas, podemos citar a vacinação coordenada de humanos e animais que possam estar associados a transmissão da doença ou ser zoonóticas; o controle de vetores das zoonoses, como por exemplo as estratégias de captura e monitoramento de populações de mosquitos em regiões urbanas ou o uso de armadilhas de mosquito e oviposição com estratégias de eliminação desses mosquitos através de Wolbachia e outros métodos seguros que não ofereçam risco a outras espécies e interfiram no equilíbrio ambiental da região. Outras ferramentas de prevenção



e controle envolvem o uso de medidas de biossegurança nas instalações mais críticas de ocorrência da virose, como a proteção de populações ou espécies mais vulneráveis, a proteção dos profissionais de saúde expostos, o uso de medidas de proteção individual como máscaras e luvas e práticas de proteção com a descontaminação de alimentos, de corpos d'água, dentre outros. Outra abordagem importante é a gestão adequada de animais que podem ser reservatório, controlando o crescimento e hábitos dos animais e como eles acessam ou são acessados por humanos.

Todas essas medidas tem que ser tomadas por equipes multidisciplinares de rápido poder decisório. O procedimento de investigação também precisa ser conjunto para contemplar aspectos importantes que dão suporte às práticas tomadas. Esses profissionais também precisam ser capazes de realizar a comunicação de riscos de modo eficiente para a população e outros profissionais de diferentes esferas. A colaboração entre países requer que protocolos de ação padronizados sejam utilizados, para maximizar a eficiência e rapidez da resposta.

Existem alguns protocolos de ação para saúde única que norteiam a conduta no controle de virose humanas, são eles; o JEE, para análises de risco externas; o PVS, que direciona a integração de serviços veterinários a outras áreas de saúde; o OHZDP, que define protocolos para abordagem de doenças zoonóticas em geral; e o SARE, frequentemente utilizado para guiar estratégias conjuntas no controle e prevenção zoonótica. Todos esses protocolos recomendam, dentre outras ações, o uso de base integrada de monitoramento, que são um gargalo da implementação de saúde única em muitos países. Podemos men-



Algumas bases e sistemas para integração, como o WMEIS, para registros internacionais de casos de virose in animis; o GLEWS que é utilizado para dar suporte em sistemas de alerta precoce, fundamental para respostas rápidas a partir da vigilância conjunta; e os EIOS, bancos de dados de acesso aberto a usuários para registros de saúde.

Considerando os esforços mencionados, podemos citar casos de sucesso, onde estratégias que são preconizadas em abordagens de saúde única foram empregadas. Podemos citar o surto de raiva em Bangladesh e outros países na Ásia onde foram empregadas diferentes estratégias: houve vigilância integrada de veterinários e profissionais da saúde humana, com diagnóstico acessível em casos suspeitos ou expostos; a vacinação animal foi largamente empregada e a humana utilizada quando necessário; foi estabelecido um programa de manejo de cães, especialmente aqueles que viviam nas ruas para caução e acompanhamento. Com isso o número de casos diminuiu significativamente ao longo de 3 anos.

Também temos o relato do surto de hendra na Austrália, acontecendo um grande número de equinos. Foi implementado um programa contínuo de vigilância nos equinos e houve o suporte ao desenvolvimento de um inativado. Essa vacina foi aplicada à população equina e o número de casos foi controlado, com apenas 7 humanos afetados. Hoje essas são medidas de prevenção ao vírus na região.

O surto e posteriores reações de MERS-CoV também foram abordados de maneira multidisciplinar, com a organização de um grande fórum no Qatar para discutir o tema e com a cooperação de médicos e





veterinários no enfrentamento à doença em nível internacional de cooperação com países vizinhos. Com isso, o último caso registrado foi em 2023.

No Brasil temos como exemplo o surto de Zika, que envolveu a comunidade científica, profissionais da saúde e a comunidade popular no enfrentamento, através de grandes campanhas de monitoramento da doença e combate ao vetor, investimento massivo em diagnóstico que fosse capaz de diferenciar de outras viroses tropicais ocorrentes no país e da atenção à saúde em especial à gestantes.

Temos também um exemplo negativo que ressalta a importância da saúde única: a pandemia de COVID-19 com elevado excesso de óbitos e controle tardio: é fundamental o diagnóstico e enfrentamento precoce, nos primeiros sinais do surto. São importantes os esforços de pesquisa básica para elucidar a interação homem-animal em contextos de saúde onde isso não seja tão conhecido; e é importante a atenção a todas as comunidades e populações afetadas, em especial as mais vulneráveis.

Por fim, o controle de viroses e sua prevenção no contexto da uma só saúde requer responsabilidade fiscal, com um uso sustentável dos recursos. Também requer métodos de acesso seguro à informações compartilhadas, que muitas vezes são sensíveis ou sigilosas, especialmente de casos humanos. Ela também é implementada de modo mais eficiente com o engajamento da população nas discussões e ações tomadas.



## 2. Patogênese das infecções virais

A patogênese é o estudo dos mecanismos pelos quais vírus são capazes de infectar organismos, como eles se multiplicam, como são liberados e quais são os efeitos e consequências no hospedeiro durante este processo. Compreender esses mecanismos requer uma visão ampla dos diversos processos biológicos e aspectos biofísicos, genéticos, imunológicos e metabólicos envolvidos.

O sucesso da infecção viral depende de que o vírus em questão atravesse as barreiras físicas que nosso organismo dispõe, primeiramente. A pele, composta superficialmente pela epiderme, e as nossas diferentes mucosas com suas composições são os primeiros obstáculos ao patógeno. A pele requer disruptions para o sucesso de infecções, como lesões, machucados, cortes e erupções cutâneas. Nas mucosas, possuímos células imunológicas especializadas, como macrófagos alveolares, células de Langerhans na pele e células M no intestino, que auxiliam na regulação da tolerância mas que também são capazes de reconhecer padrões antígenicos e sinalizar para a montagem de uma resposta adequada.

Uma vez que barreiras físicas tenham sido atravessadas, a próxima etapa crítica para o sucesso da infecção é a permissibilidade das células na região de entrada do vírus à infecção. Nem todas as células de um organismo podem ser infectadas por um vírus, apenas aquelas que possuem o receptor adequado para reconhecimento da proteína viral na superfície da célula e que também possuam o mecanismo adequado de entrada, se necessário, que permita a passagem do genoma viral íntegro para o in-



(8)

terior da célula. Um exemplo são os vírus que na infecção de células permissivas passam células por endocitose mediada por clatrina. A menos que haja uma via alternativa de infecção/entrada, esses vírus não são capazes de infectar células que não mobilizam clatrina.

Após a entrada, é necessária que haja a maquinaria de síntese proteica e replicação do genoma adequada para que o vírus produza novas partículas. Células que tem esses componentes são chamadas de suscetíveis. Logo, vírus precisam inicialmente ser capazes de acessar a barreira física e encontrar células suscetíveis e permissivas à infecção.

A quantidade do morbo inicial também é crítica para o sucesso da infecção. A exposição a um pequeno número de partículas pode impedir que o vírus se multiplique até uma quantidade crítica necessária para sua liberação e manutenção do ciclo.

Uma vez se multiplicando, outros dois aspectos são importantes neste momento: como novas partículas serão liberadas, e o que acontece com a célula no processo. Novas partículas podem ser liberadas de células infectadas por sua porção apical, que favorece a infecção de células vizinhas, semelhantes; podem ser liberadas pela porção basal, que permite a infecção de outros tipos celulares ou à circulação linfática, que favorece a infecção de células em centros germinativos ou acesso ao sangue e na entrada em outros tecidos. As células que foram inicialmente infectadas podem ser lisadas no processo de liberação ou fazer a liberação gradual de novas partículas, sem lise celular. Na replicação lítica, o conteúdo extravasado de células infectadas é um dos primeiros



Sinais para recrutamento e ativação de células da imunidade inata, como macrófagos e neutrófilos.

Com a liberação destas partículas, novos tecidos podem ser infectados. Alguns tecidos tem maior permissividade e susceptibilidade do que outros, seja por apresentarem maior repertório de receptores para proteínas virais, seja por possuírem maior atividade proliferativa, ou por serem imunoprivilegiados e terem menos componentes celulares externos à célula infectada capazes de interferir com a síntese de novas proteínas e replicação do genoma. O fato é que geralmente o vírus se proliferará mais nesses tecidos e eles sofrem mais danos e efeitos da replicação ao longo do tempo (mais morte de células, fenômenos de estresse celular, hiperativação imunológica, transformação celular). Costuma-se afirmar que vírus possuem tropismo por um determinado tipo celular se ele apresenta essas características.

É da infecção destes tecidos que alguns dos sintomas característicos de cada doença são manifestados, constituindo a sua patologia. A infecção de linfócitos com pelo vírus HIV-1, por exemplo, causa a sua morte e reduz a sua capacidade de replicar, produzindo um cenário de imunodeficiência. A infecção de células alveolares por SARS-CoV-2 leva a diminuição da função e das capacidades respiratórias. A infecção de alguns tipos celulares por HHV-8 pode levar a transformação celular e o desenvolvimento do Sarcoma de Kaposi. Faz-se necessário ressaltar que algumas das manifestações frequentemente associadas às infecções podem não ser efeitos diretos da replicação viral no tecido afetado, mas da resposta imunológica local que pode, eventualmente, ser extrapolada para outros tecidos. As manifestações clássicas da resposta imunológica, como ardência, calor, inchaço,



vermelhidão e dor podem ser consequência da ativação e resposta de células imunológicas. Febre, um dos sintomas inespecíficos mais comuns à virose é um exemplo. A exacerbação da resposta imunológica no pulmão de indivíduos infectados por ~~SARS~~ SARS-CoV-2 pode levar a uma síndrome inflamatória multi-sistêmica caracterizada por uma tempestade de citocinas que pode levar ao óbito por choque ou pelo comprometimento e falência de múltiplos órgãos.

A infecção pode ~~causar~~ <sup>permitir</sup> inflamação no tecido a partir do reconhecimento de padrões virais por diferentes métodos. A própria célula possui conjuntos de receptores capazes de reconhecer padrões virais, de modo a apresentá-los para outras células especializadas ou ativar mecanismos de resposta antiviral. Isso depende de proteínas como os receptores TOLL (TLRs) presentes na superfície da célula e no espaço intracelular, e dos receptores RIG-I, MDAS, MAVS, ~~etc~~ <sup>etc</sup> que são capazes de reconhecer por exemplo ácidos nucleicos e algumas proteínas virais dentro da célula.

O balanço entre a capacidade de replicação e a resposta celular e tecidual consequente da infecção podem gerar múltiplos cenários de resolução ou agravamento da doença. O mais estudado é o estado antiviral, mediado por interferons. Existem 3 classes conhecidas desta molécula: tipo I ( $\alpha/\beta$ ), II ( $\gamma$ ) e III ( $\lambda$ ). Elas são produzidas por células específicas e são capazes dentre outras coisas: de diminuir a taxa de expressão global da célula infectada; de aumentar a expressão de genes específicos como os associados a degradação de RNA e proteólise; a redução da tradução e aumento da velocidade de degradação proteica para geração de peptídeos.

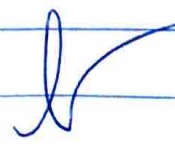


Com isso, células infectadas diminuem a dinâmica de síntese proteica viral, prejudicando a produção de novas partículas. Em ensaios in vitro de replicação viral é comum a redução da quantidade de novas partículas produzidas e liberadas após tratamento com diferentes classes de interferons. Essa molécula é inclusive utilizada em sua forma convencional ou "peguinha" como antiviral para o tratamento de diversas infecções.

Outro evento comum é a ativação e recrutamento de células da imunidade adquirida com a progressão da infecção no tecido. Essas células como linfócitos B e células T CD4 e CD8 auxiliam na promoção da inflamação ou na regulação do destino das células infectadas. Células B produzem anticorpos, inicialmente IgM e depois IgG ou IgA geralmente que podem ser utilizados para promover neutralização, agregação viral ou ativação de complemento. Linfócitos CD8 citotóxicos e células NK podem induzir a apoptose de células infectadas. Algumas populações de linfócitos CD4 são grandes produtores de interferon-gama no organismo.

As infecções virais podem se manifestar de modo agudo, com rápido crescimento e rápido desaparecimento, ~~de modo~~ sublimitado; e de diferentes modos crônicos: com crescimento lento, que pode levar meses ou anos para ocorrência de manifestações, como é o caso do vírus da raiva, pode acontecer de modo persistente, no qual o vírus permanece no organismo indetectável ou subletal para as células, como o vírus da Hepatite C, ou latente, como é o caso do HSV-1 que permanece no nicho em episódios e que pode ser reativado para produção e liberação de novas partículas.

O método de replicação do genoma também afeta





a diversidade originada de mutações - a célula infectada. Vírus de RNA ou de DNA que codificam suas próprias polimerases tem maior taxa de erro de cópias do que aqueles vírus que utilizam polimerases eucarióticas.

A infecção também pode ser produtiva, se gerar novas partículas ou abortiva, se houve infecção mas novos vírus não são liberados.

Alguns órgãos possuem aspectos singulares de infecção: o cérebro é um órgão imunoprivilegiado e o acesso de partículas através da barreira hematoencefálica é extremamente limitado. Por isso, muitos vírus com tropismo pelo sistema por tecidos do sistema nervoso alcançam a região através de infecções centripetas, realizadas em células nervosas periféricas, como junções neuronais. Órgãos linfóides como o fígado possuem sinusóides, cavidades recobertas de macrófagos. O tropismo por esse tecido requer a infecção dos macrófagos ou a capacidade do vírus infectar hepatócitos e se evadir da resposta imune à infecção.

Por fim, vírus produzidos em quantidade necessitam de uma rota de excreção para sua manutenção na natureza. Assim como viroses respiratórias são adquiridas pelo ar, sua eliminação em quantidades massivas no ambiente também é realizada através da fala e da respiração. Viroses entéricas iniciadas pela entrada do vírus pela boca necessitam ser eliminadas nas fezes, para favorecer sua dispersão no ambiente. Viroses com vetores, como arboviroses necessitam que o indivíduo infectado seja novamente picado por uma fêmea em repouso para que ela adquira o vírus e possa transmiti-lo a outro indivíduo.

Alguns vírus liberados também secretam junto virucinas e outras proteínas que inativam moléculas do hospedeiro ou são tóxicas.



## 4. Replicação de vírus com genoma DNA

13/11

A replicação de vírus com genoma de DNA compreende os vírus dos grupos I, II e III da classificação de Baltimore. Esses vírus podem ter fita dupla ou simples ou mais de um segmento diferente. Como regra geral, vírus de DNA utilizam uma estratégia diretamente dependente da sua localização celular durante a infecção.

O genoma de alguns vírus de DNA necessita estar localizado no espaço nuclear para replicação, enquanto outros conseguem realizar sua replicação no citoplasma, na região perinuclear. A vantagem evolutiva conferida pela replicação nuclear é a economia de informação codificante necessária para a replicação. Isso é medido através do tamanho do genoma, e esses vírus, de replicação nuclear tem em média até 4 mil pares de base. Vírus cuja replicação ocorre no citoplasma tem um tamanho médio de genoma até 2 vezes maior.

### ~~A replicação no~~

O motivo desse fenômeno é que por estarem fora do núcleo, estes vírus precisam codificar suas próprias maquinarias de síntese de RNA e bem como proteínas acessórias da replicação para controle e estabilização dos complexos de replicação.

Os vírus de DNA presentes no núcleo celular, por sua vez, dada a economia de informação genômica, dependem de alguns processos celulares para que a sua replicação ocorra. A maior parte deles só consegue replicar seu genoma quando a célula hospedeira está também replicando o próprio genoma, ou seja, quando



ela está entrando na fase S do ciclo celular. Por isso, alguns vírus ~~são capazes de~~ codificam proteínas mitógenas, que induzem a célula à entrada dessa fase para proliferação. Outros como HIV-8 são capazes de impedir a expressão celular de genes como Bcl-2 e p53, que auxiliam na regulação do processo de sobrevivência da célula. Sem a expressão desses genes, a célula pode entrar em um estado proliferativo contínuo que permite que o vírus tenha seu genoma replicado.

Quando a célula hospedeira entra em fase S, o genoma viral é transcrito em proteínas estruturais que vão auxiliar no processo de geração de novos capsídeos na região perinuclear. O genoma pode ser copiado por proteínas acessórias e é trazido para fora do núcleo para montagem da partícula viral.

Vírus de DNA cuja replicação acontece no citoplasma, por sua vez, tem junto do genoma no capsídeo proteínas responsáveis por sintetizar os RNAs necessários para a replicação do genoma. Alguns vírus são capazes de mobilizar ribossomos para próximo do complexo de replicação e de sintetizar nucleotídeos.

Existem algumas exceções: herpes vírus são vírus DNA capazes de serem replicados junto com a divisão celular, mas podem permanecer numa forma circular, inativa chamada de epissoma. Quando há estímulo de reativação, o DNA se torna acessível novamente e as RFDs podem então sintetizar as mensageiras.

Dentre as famílias de vírus de DNA que utilizam uma dessas duas estratégias de replicação temos os papillomavírus, polyomavírus, orthohexovírus e etc..



A handwritten mark or signature in blue ink, consisting of a few loops and a long horizontal stroke extending to the right.