



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: 696504

2. Patogênese das infecções virais

Para iniciar este tema é importante conceituar alguns pontos. Por que nem toda infecção leva ao desenvolvimento de uma doença. O primeiro conceito a ser definido é o de susceptibilidade. Susceptibilidade é capacidade do vírus de aderir na célula hospedeira, portanto é necessário que haja essa célula possuindo receptores pelos quais o vírus consiga dar a afinidade. O segundo conceito importante é de permissividade, este conceito descreve a capacidade do vírus de se replicar dentro da célula. Desta forma, as células necessitam de uma maquinaria celular para que o vírus consiga realizar sua replicação. Outro conceito importante de ser conceituado é de virulência, normalmente vírus com transmissão aérea e por vetores possuem maiores capacidades de transmissão. A virulência está diretamente relacionada com esse fator, que é a capacidade de levar maiores números de casos de doença e também está relacionado diretamente com maiores números de óbitos.

A patogênese é todo o "mecanismo viral" desde a entrada até uma liberação.

Durante a dissertação deste texto, abordarei sobre

2

Tropismo - O Tropismo é o local de maior afinidade viral. Cada vírus pode possuir células específicas com afinidade.

A patogênese inicia-se nas portas de entrada. Portanto, a entrada do vírus pode ocorrer pelas vias respiratórias, usuais, pela pele, por picada de mosquitos (artropodes).

Normalmente, os vírus induzem replicação logo no sítio de entrada, com ressalta que na maioria das vezes os sítios de entrada não são os locais do tropismo do vírus. Após

uma replicação o vírus dissemina ~~para~~ através do sistema linfático para os linfonodos mais próximos. ^{A partir da chegada nos} ~~nos~~ linfonodos ocorre a viremia primária. Assim os vírus conseguem ter acesso aos órgãos com maior tropismo.

Um parentese que precisa ser descrito é sobre as formas de transmissão:

A transmissão pode ocorrer das seguintes formas:

- Vertical: Durante a gestação, amamentação e parto
- Horizontal: Transmissão pelo contato direto de secreções, por vetores, por alimentos, etc.

voltando...

O acesso do vírus ao seu sítio de maior tropismo pode ocorrer pela via hematogênica ou pelo ~~ao~~ sistema nervoso. A maioria dos vírus realizam o acesso pela via ~~para~~ hematogênica.

A via hematogênica, após os vírus acessarem os linfonodos mais próximos e ~~conseguem~~ ter a viremia primária, como mencionei anteriormente, o vírus durante essa viremia pode também ser capturado pelo sistema circulatório por células sentinelas.

A partir desse acesso, os vírus chegam nos seus órgãos de maior tropismo. Dando um exemplo, os ~~hepa~~ vírus da família *Heparnaviridae*, os vírus causadores das hepatites

vírus possuem tropismo pelos hepatócitos. desta forma, quando os vírus acessam ao fígado, conseguem se replicar de forma bem eficiente neste órgão.

O vírus da hepatite induz alta produção de replicação nesse sítio, mencionado anteriormente. Essa replicação induz a efeito citopático nessas células. Além disso, os vírus da hepatite induz aumento de estresse celular, principalmente induz estresse de retículo nos hepatócitos.

A verdade que para o vírus não é interessante que haja a indução desses estresses e que a célula internalize para a indução da morte celular. Para isso, os vírus induzem a inibição de p53, por exemplo, evitando que a morte seja sinalize para morte celular.

Outra forma de acesso do vírus no seu local de maior tropismo é o acesso pelo sistema nervoso. Exemplo de vírus que utilizam esse caminho: vírus da raiva e herpes vírus. Os vírus que utilizam esse caminho podem ^{apresentar} ~~exercitar~~ por dois movimentos. O movimento retrógrado que é o movimento que o vírus da raiva realiza. Esse movimento consiste do vírus do sistema nervoso periférico para o sistema nervoso central (SNC).

O vírus da herpes utiliza do movimento retrógrado para acessar o SNC, pois é onde o vírus tem o tropismo e fica no seu estado latente (replicar a seguir) e quando o indivíduo que é infectado pelo vírus da herpes possui a diminuição do sistema imunológico, seja por alta exposição ao sol, estresse, outra infecção, dentre outros fatores que podem diminuir sua imunidade, o vírus faz o movimento anterógrado. Isso é o movimento de saída do vírus do sistema nervoso central para o sistema nervoso periférico.

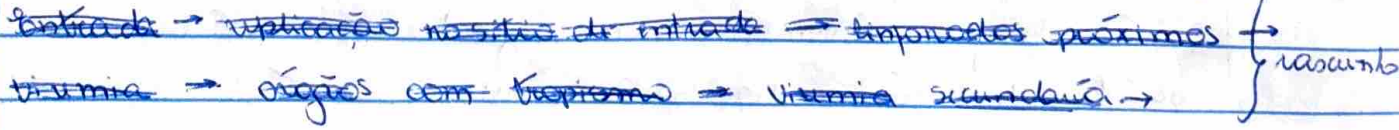
Normalmente falando:

Sobre a latência que foi mencionado anteriormente, os vírus da herpes são vírus de DNA e são vírus que não integram seu genoma no genoma do hospedeiro. Esses vírus possuem a capacidade de manter seu material genético no núcleo celular sem realizar essa integração. Além disso, esses vírus conseguem manter as células em forma latente. O que seria essa latência? O vírus mantém as células em produções em níveis muito baixos de novas partículas virais, inclusive pode até não ter síntese de novas cópias. Os vírus só voltam a replicar, quando há, por exemplo queda da imunidade.

Um ponto que ^{havia} esquecido de descrever é que nem toda infecção é capaz de gerar doença, visto porque existem fatores que estão relacionados com essa capacidade, como fatores virais e fatores do hospedeiro:

- Fatores virais - Sorotipos, mutação, virulência, época, etc.
- Fatores do hospedeiro - Se é infecção primária, idade, sexo, ~~etc~~ nutrição, hábitos (tabagista, por exemplo), se há alguma ~~outra~~ doença pré-existente.

O vírus quando acessa seus locais de replicação, para manter uma infecção produtiva. O primeiro passo ~~foi~~ descrito anteriormente que é desligar fatores que podem induzir a morte das células, uma vez que não é de interesse que as células entrem em morte celular, afinal os vírus são organismos intracelulares obrigatórios, necessitando assim da maquinaria celular para a manutenção de sua replicação. Outro fator que o vírus precisa enfrentar é o estado antiviral, que será ~~apresentado~~ abordado a seguir.



O vírus ao entrar na célula e induzir que as células produzam suas proteínas, utiliza de enzimas celulares para a replicação do material genético. Todos esses fatores ~~podem~~ contribuem para que a célula entre em estado antiviral. O que seria esse estado antiviral? as células produzem IFN (interferon) e essa produção resulta na produção ~~de~~ ~~uma~~ ~~uma~~ em uma cascata de sinalização via JAK-STAT, ~~que~~ que culmina na produção de genes estimulados de IFN, fazendo que essa célula fique em um estado "ativado".

O que pode acontecer quando os vírus infectam as células alvo? A infecção nas células permissivas, além desses fatores ~~que~~ mencionados, a infecção pode induzir a produção de efeito citopático. Esses efeitos estão desde a formação de quistos celulares, como a lise dessas células, por exemplo.

Após todos esses acontecimentos, o vírus precisa ser eliminado para que infecte outro indivíduo, por exemplo. Para isso, precisamos realizar uma breve contextualização sobre a ~~porta~~ porta de saída dos vírus.

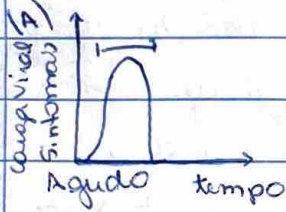
Normalmente, as portas de saída são as mesmas que ocorreu na entrada do vírus. Sendo assim, um vírus respiratório, realiza sua entrada pelo trato respiratório superior e também tem sua ~~saída~~ ~~saída~~ porta de saída o trato respiratório superior.

Falando um pouco sobre as formas que as doenças podem ser manifestar, existem doenças: agudas, crônicas, latentes ^{e persistentes}.

- As doenças agudas possuem de início o período prodromico, ou seja, neste período o indivíduo possui sintomas inespecíficos, como dor na cabeça e febre. Depois de um período de tempo não longo, a ~~vírus~~ doença entra no estágio de período de infectividade, normalmente associado a sinais e sintomas clínicos mais específicos e após alguns dias

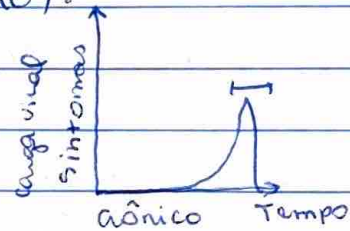
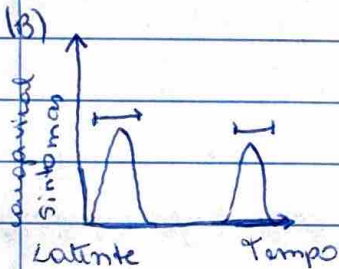
6

a pessoa entra no ~~período~~ período convalescente, seguindo de sua recuperação.



~~Normalmente~~ no qual, as infecções agudas possuem curto prazo e o indivíduo se recupera de forma, como demonstrado no gráfico ao lado (A)

• ~~Doenças~~ doenças crônicas: um bom exemplo de doença crônica é a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), como demonstrado em (C).



~~Sabendo~~ Ainda sobre as doenças crônicas, seguindo a explicação da infecção por HIV, o indivíduo que se infecta e que não faz uso do tratamento, se ~~este~~ esse indivíduo não for um progredido de elite. Normalmente, os indivíduos infectados por HIV, demoram cerca de 10 anos para ~~ter~~ ter o aumento de carga viral, concomitante queda nas células de defesa CD4 e a entrada no estágio de AIDS, que ~~é~~ a manifestação da doença.

Em (B) tem a exemplificação de um vírus latente. Um exemplo de doença latente são as lesões ocasionadas pela herpes. Descrevi anteriormente a capacidade de latência e que o aparecimento da doença está relacionada diretamente com queda da imunidade do indivíduo.

8 - Estratégias de prevenção e controle das viroses no contexto de saúde pública.

Nos últimos 100 anos, houve uma melhora significativa sobre a saúde pública. Dois fatores contribuíam para esta melhora: saneamento básico e vacinação.

No século passado, países desenvolvidos adotaram medidas, como: melhora^{na} nutrição, melhoria no saneamento básico, descoberta dos antibióticos, entre outros fatores. Esses fatores fizeram com que houvesse diminuição nos casos de doenças e a consequente expectativa de vida aumentou. Assim que houve a melhora desses fatores, o secretário de saúde dos Estados Unidos declarou que as infecções estavam extintas e que o país estava "livre de doenças". A população, então, diminuiu os controles sanitários e com o avanço dessas medidas que haviam sido definidas anteriormente, ocasionou em grandes novos surtos, relacionados aos anti-microbianos.

Durante este tópico serão abordadas formas de prevenção e controle das viroses.

As infecções virais podem ser transmitidas a partir de algumas portas de entrada. Portanto sobre essas portas de entrada está diretamente relacionada com medidas preventivas específicas.

Os vírus que possuem a transmissão fecal-oral, transmissão por água e alimentos contaminados, é importante que se realize uma boa higienização dos alimentos, das mãos, tratamento da água de forma correta. Isso é de utilidade pública e de responsabilidade governamental, o acesso a água potável e o devido tratamento sanitário.

Os vírus que possuem transmissão por artrópodos, como caso dos Flavivírus (vírus da dengue, Zika, Febre amarela). O

8

~~Os~~ controle dessas viroses devem ocorrer através do controle dos vetores, ~~propaganda~~ ~~propaganda~~ ~~informativas~~ ~~de~~ ~~de~~ ~~de~~ com ~~as~~ ~~da~~ ~~as~~ informações de como eliminar ~~os~~ acúmulos de água, por exemplo, uma vez que esses vetores proliferam nessas águas.

Os vírus que possuem transmissão respiratória. Informar a população as medidas de segurança, como isolamento social, lavagem constantes das mãos, uso de máscaras, entre outras medidas.

Outra forma de ~~controlar~~ executar o controle ~~das~~ ~~das~~ viroses é através das administrações de antivirais. O controle do espalhamento do HIV, ocorre de forma dependente do uso dos antivirais. ~~de~~ ~~de~~ A disponibilidade de testes, campanhas incentivando o uso de preservativos, também são importantes.

Contretanto, através do uso desses medicamentos e com o devido acompanhamento, o indivíduo infectado, mas que esteja em tratamento, ele apresenta níveis indetectáveis dos vírus. sendo assim, foi detectado recentemente pela OMS, que esses indivíduos em tratamento e com nível indetectável de carga viral, são ~~incapazes~~ incapazes de transmitir o vírus. Importante ressaltar que nenhum tratamento para o HIV é capaz de levar o paciente a cura.

Sobre a prevenção, um dos fatores mais importantes é a vacinação. A vacinação pode ocorrer de forma passiva e ativa.

A imunização passiva é através da administração de anticorpos contra determinado patógeno em um indivíduo que teve exposição a esse patógeno. Um exemplo de utilização desses soros contendo os anticorpos já prontos é a exposição de um indivíduo com o vírus da raiva. ~~esse~~ ~~esse~~ A infecção de humanos com esse vírus é praticamente 100% de letalidade.

Então, quando o indivíduo ^{possivelmente em} entra em contato com esse vírus, por exemplo, através da mordida de um cachorro que não se tem a informação de vacinação antirábica, aplica-se no local da mordida o soro contendo os anticorpos contra vírus, para que haja o controle da infecção na porta de entrada. A aplicação desse soro é importante porque garante uma ação rápida. Cabe ressaltar que a soroterapia não confere imunidade ~~permanente~~ longa, ou seja, não gera uma imunidade permanente.

Outra estratégia de prevenção é a utilização da vacinação. Recentemente, o ~~Brasil~~ ^{mundo} apresentou o estado de pandemia, ocasionado pelo Sars-cov-2. A covid doença ocasionada pelo Sars-cov-2) acometeu de forma grave, vários grupos considerados de risco. Com a aparição de mutações que eram mais transmissíveis e com características mais agressivas, o Brasil passou a registrar 400 mortes de covid por dia. Esses números melhoraram com a introdução da vacinação no Brasil. Inicialmente, com esta introdução desta vacinação, o número de óbitos reduziu de forma significativa, mesmo que essa diminuição não esteve atrelada a diminuição de casos. Alguns fatores foram apontados para divulgação e incentivo da vacinação.

Falando sobre vacinação. ~~Em~~ Este termo foi descrito por Pasteur. Pasteur fez várias passagens do vírus da Raiva, atenuando-o. ~~Em seguida criou~~ Assim, de forma bem sucedida, foi desenvolvida a vacina da Raiva.

Atualmente, existem alguns tipos de vacinas. Dentre elas: vacinas de vírus atenuado, vírus ~~o~~ inativado, vetor viral, subunidades, vacinas de RNAm.

• Vacinas atenuadas: essas vacinas são produzidas a partir de um vírus inapetoso, inúmeras passagens são realizadas, elas

passagens podem ser em culturas de células, ovos embrioados. Essas passagens de por objetivo atenuar esse vírus para que ele perca a capacidade ~~viral~~ infecciosa, mas que seja capaz de induzir resposta imun. vacinas de vírus atenuado que resposta imunológica, prolongada por conseguir ~~apresentar~~ ~~apresentar~~ antigênio via MHC-I para células CD3⁺. Essa imunização também ativa CD4⁺, formando memória. Exemplos de vacinas: Polio (sabin), Febre amarela. Essas vacinas não são indicadas para gestantes e pessoas imunossuprimidas

• Vacinas inativadas: Essas vacinas são inativadas por calor, agente químico, UV. Essas vacinas precisam do uso de adjuvantes para que ^{resposta} ~~memória~~ mais ~~durante~~ duradoura. Vacinas desse esquema induzem ativação de CD4⁺, mas não de CD8⁺. Exemplos de vacina é de Influenza e Polio (Salk). Essas vacinas não conseguem ter mutação e matar os vírus, portanto mais segura.

• vacina RNAm: Recente. Exemplo: contra Sars-cov-2. Essa vacina produzida pela Pfizer é formada por um plasmídeo e dentro o RNAm do vírus, que também é o genoma viral. Assim que esse plasmídeo tem contato com a célula, os ~~os~~ material genético é inserido e logo começa a produção das proteínas viral.

• vacina de vetor viral: Atualmente tem a dengue, vacina liberada para dengue. Importante o indivíduo já ter tido contato com o vírus antes, apresentaram casos de pacientes que ainda eram negativos, apresentaram a doença devido a vacinação. Estudos sobre ~~o~~ o desenvolvimento de novas estratégias vacinais são importantes para o controle das viroses e recentemente, a vacinação contra a covid-19 demonstrou essa importância para o controle dessa virose em escala global.

No início do texto exemplifiquei que o indivíduo quando ~~se~~ suspeita que tenha entrado em contato com vírus da Raiva, além da soroterapia, esse indivíduo precisa ser vacinado contra a raiva de forma profilática. Essa vacinação pode ser profilática, como um profissional que possui alto risco de contato, como veterinários, mas também pode ser aplicada de forma profilática.

4- Replicação dos vírus de genoma DNA

Os vírus são microrganismos extremamente pequenos quando comparados com bactérias, fungos e protozoários. Como esses vírus são tão pequenos e conseguem carrear as informações? Os vírus possuem estratégias para sintetizar apenas o que é necessário.

Nós seres humanos, possuíamos apenas 1,3% do genoma ~~com~~ de genes codificantes. Inclusive, a quantidade de informações adquiridas por retrovírus durante a evolução é de 8%. Um exemplo rápido de um genoma extremamente pequeno e eficaz é o genoma dos Flavivírus. Esses vírus ~~parte~~ produzem uma única poliproteína contendo as suas 7 proteínas essenciais para sua replicação, inclusive esta ~~genoma~~ ~~é~~ poliproteína está presente a ~~os~~ NS3, responsável pela clivagem dessa proteína.

Os vírus podem conter algumas formas de material genético. Os vírus podem conter o material genético RNA ou DNA. Sobre os vírus de DNA, esse material genético pode ser DNA fita, DNA fita dupla, DNA fita dupla circular, DNA fita dupla incompleta.

Sobre os vírus DNA fita simples, ~~um~~ dos ~~genos~~ ~~famílias~~ que possuem essa forma de material genético são os Parvovírus.

Os parvovírus possuem DNA fita simples. Para ocorrer a infecção desse vírus, ~~o material~~ o material genético logo após a penetração é endocitado para núcleo. No núcleo esse material genético precisa passar pela complementação de sua fita de DNA simples para a formação de um DNA dupla fita. Os parvovírus contam com a polimerase que ele carrega em seu material genético para realizar a sua replicação.

O HPV (vírus papiloma humano) é um vírus de DNA fita ~~simples~~ ^{dupla}, mas são vírus que apresentam seu genoma em formato ~~linear~~ ^{circular}. ~~A partir desse~~ A partir desse DNA dupla fita circular, é realizado o ^{fixa de} RNA mensageiro para produção de novas proteínas virais e é a partir desse DNA dupla fita que a DNA polimerase consegue formar novas fitas que serão utilizadas nas montagens de novas partículas virais.

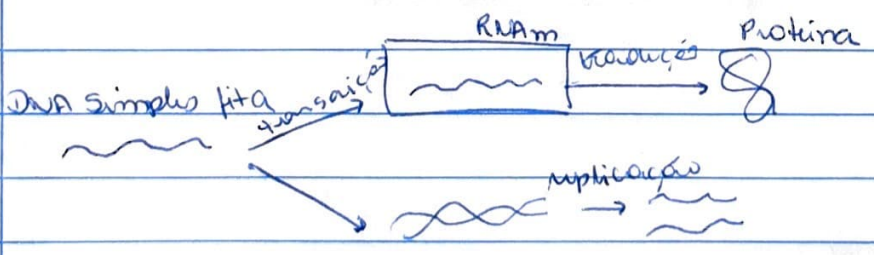
Os Herpesvírus possuem um particularidade em relação aos demais vírus de DNA. Esses ~~são~~ vírus possuem ~~o~~ o material genético em formato de dupla fita, mas essas fitas não são inteiros. Então, essa família de vírus, quando possuem o material genético penetrado nas células, esse material genético é endocitado para o núcleo. Esses vírus carregam em seu ~~genoma~~ genoma, a transcriptase reversa, ~~para~~ ~~que~~ além da transcriptase, o vírus tem seu material genético "complementado" e a partir disso, esse DNA dupla fita, agora "inteiro" é capaz de formar o RNAm que dará origem as proteínas virais, como esse DNA para ser o molde para as novas fitas.

Os poxvírus é uma ~~exceção~~ exceção. ~~Até~~ Até este ~~preço~~ ~~prezado~~ momento, expliquei que esses vírus de DNA vão para o núcleo, isso vem importante se é um vírus dupla fita, simples fita, circular ou segmentado. Entretanto, os poxvírus eles não ~~por~~ ~~que~~ carregam em seu genoma a RNA polime-

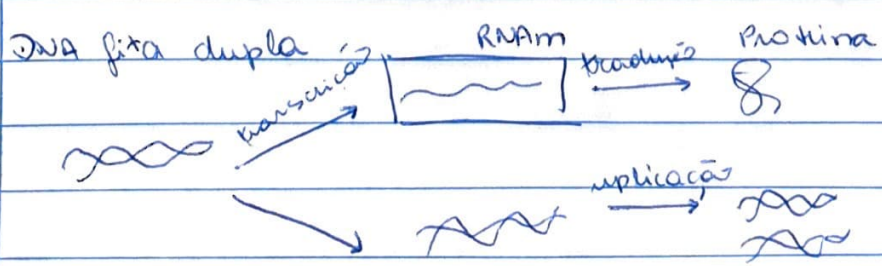
fase II. Então, para que haja a replicação desses vírus, ele precisa realizar a ~~replicação~~ sua replicação no citoplasma. Desta forma, os porvírus conseguem utilizar a RNA polimerase da célula durante a replicação. No citoplasma, então, esse vírus utiliza seu material genético para ~~se~~ produção de RNAm que irá dar origem as proteínas e com seu ~~material~~ sua fita dupla de utiliza a polimerase celular e sintetiza novas fitas no citoplasma.

Um ponto importante de observar é que os vírus que não carregam suas polimerases e que dependem das células, esses vírus precisam induzir a célula ~~em~~ a entrar na fase S. Os vírus que carregam suas polimerases, não precisam levar essa indução da célula para o estágio S. Entretanto, os ~~tipos~~ vírus da Gripe, apesar de carregarem sua própria polimerase, esses vírus possuem a estratégia de induzir as células para a fase S, desta forma eles conseguem se utilizar de maiores disponibilidades de nucleotídeos, por exemplo.

Depois dessas fases de replicação, ocorre a formação das proteínas virais tardias, que estão relacionadas com a estrutura do vírus e há a formação de novas partículas virais.



Esquemas simplificados dos vírus de DNA



(14)

Esses esquemas representam de forma bem simplificada a dinâmica da replicação dos vírus de DNA ~~de fita~~ ~~simples~~ ~~fitas~~ ~~simples~~ ~~fitas~~, quanto os vírus de DNA dupla fita.