



Patogênese e Patologia da Infecção Viral

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina

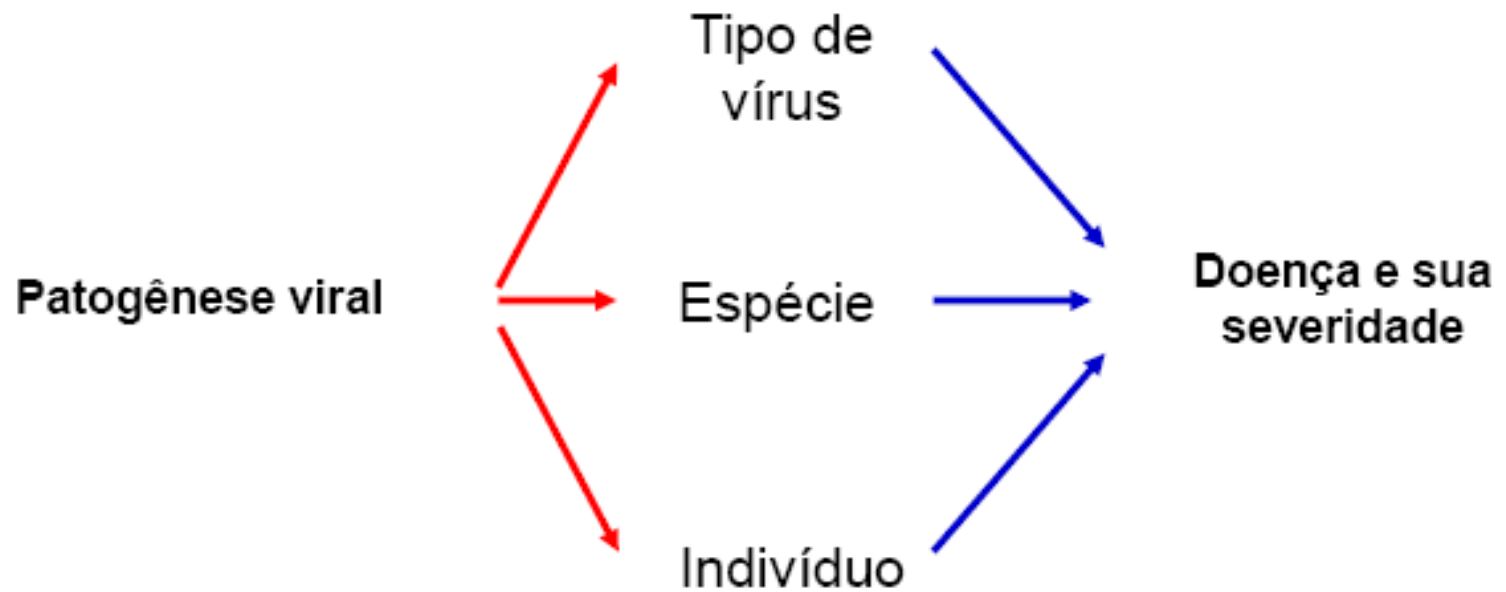


burns@usp.br

Patogênese Viral

- Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios.
- Portanto, são parasitas obrigatórios de tecidos dentro do organismo.
- Os vírus são más notícias embrulhadas em proteínas (eventualmente com envelope)

Patogênese Viral



Patogênese Viral

- Destruição Tecidual direta
- Indução e Secreção de citocinas inflamatórias
- Disfunção celular
- Efeito parácrino
- Indução de tumores

Patogênese Viral – Conceitos

- INFEÇÃO
 - Mecanismo pelo qual o vírus introduz seu material genético na célula
- Infecção Produtiva → Novos virus infecciosos
- Infecção Abortiva → Não há produção de novos virus

Assim como nas bactérias

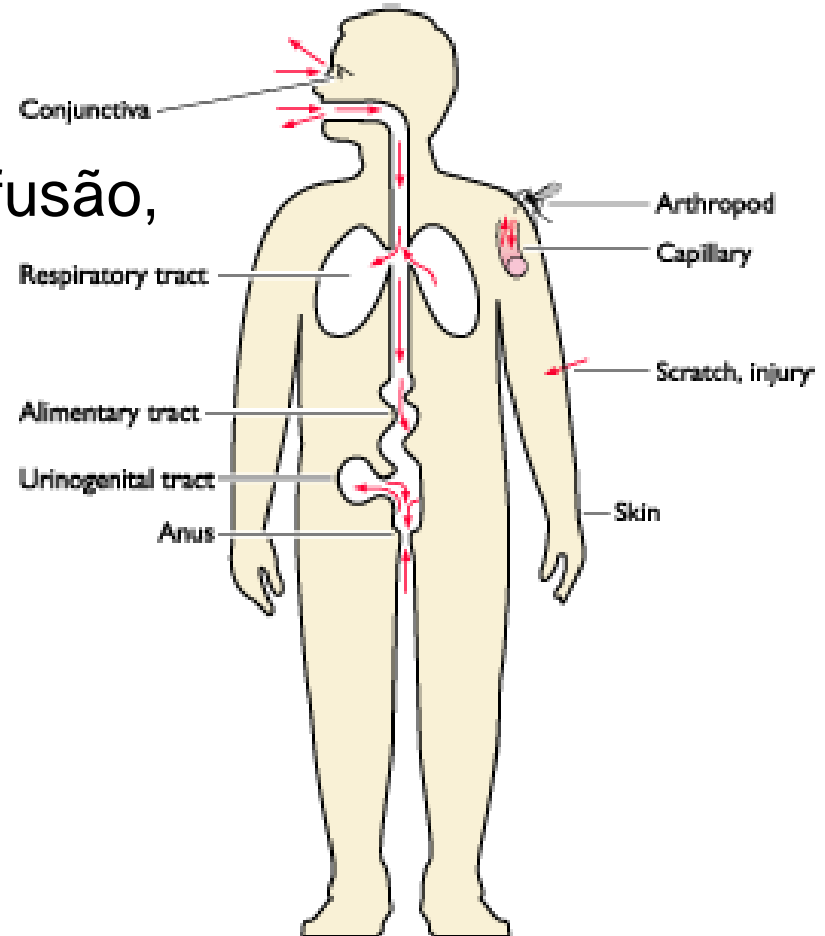
- Infecção NÃO QUER DIZER doença!

Patogênese Viral – Pontos Chave

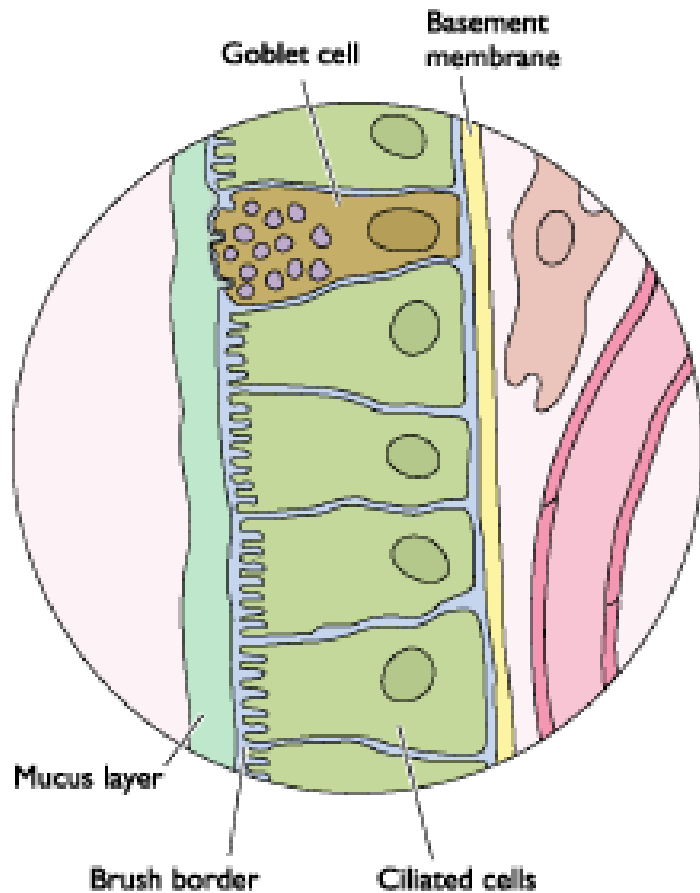
- Susceptibilidade → Existência de receptores para os vírus
- Permissividade → Presença de fatores celulares que permitam a replicação viral eficiente.
- Acessibilidade → À célula alvo
- Resposta immune → Determina:
 - Estabelecimento
 - Eliminação
 - Persistência

Entrada

- Mucosa do sistema respiratório, digestório, urinário,
- Conjuntiva/córnea
- Pele
- Sangue: agulhas, picadas, transfusão,
- Sexual



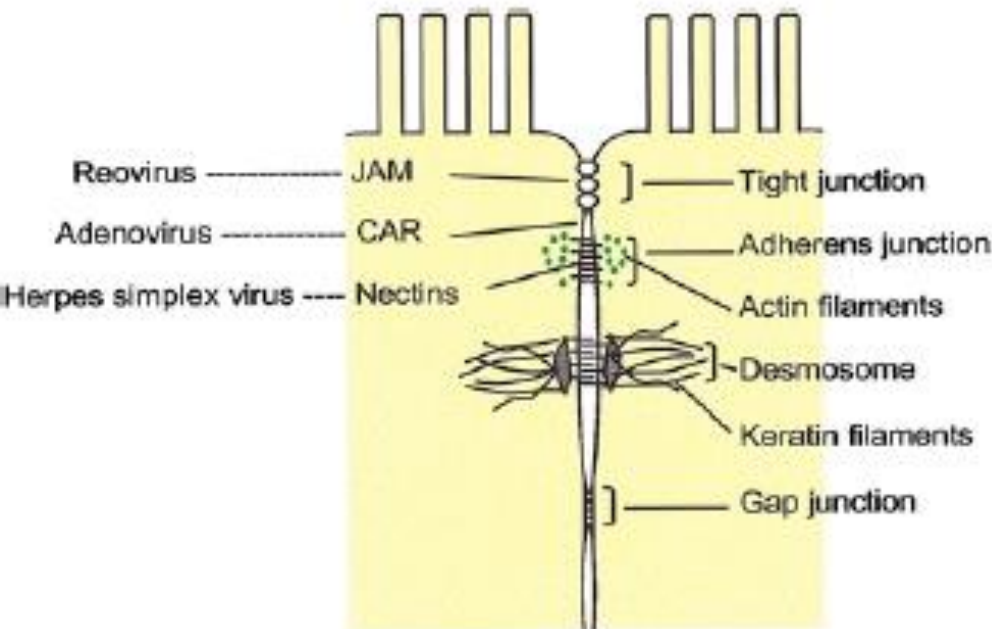
Entrada



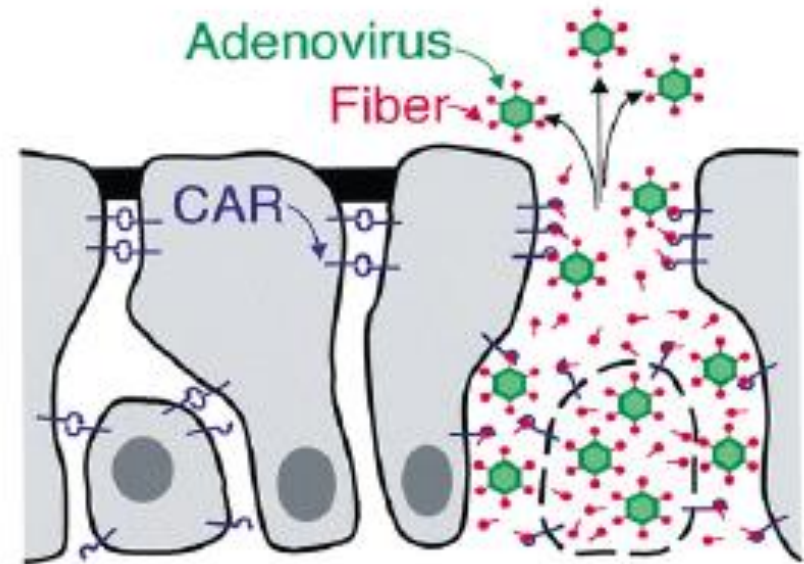
Site of replication	Clinical manifestation	Virus
	Rhinitis (common cold)	Rhinovirus Coronavirus Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus Herpes simplex virus Epstein-Barr virus
	Pharyngitis	
Laryngitis		
	Tracheitis	Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus
	Bronchitis	
	Bronchiolitis	
	Bronchopneumonia	

Entrada

- Muitos receptores virais são moléculas de adesão:
 - ICAM - 1 para Rhinovírus
 - CAR - Coxsackie, Adenovirus- Receptor - componente das “tight junctions”
 - ACE-2 - Coronavírus



From Spear: Dev. Cell 3:462-464 (2002)

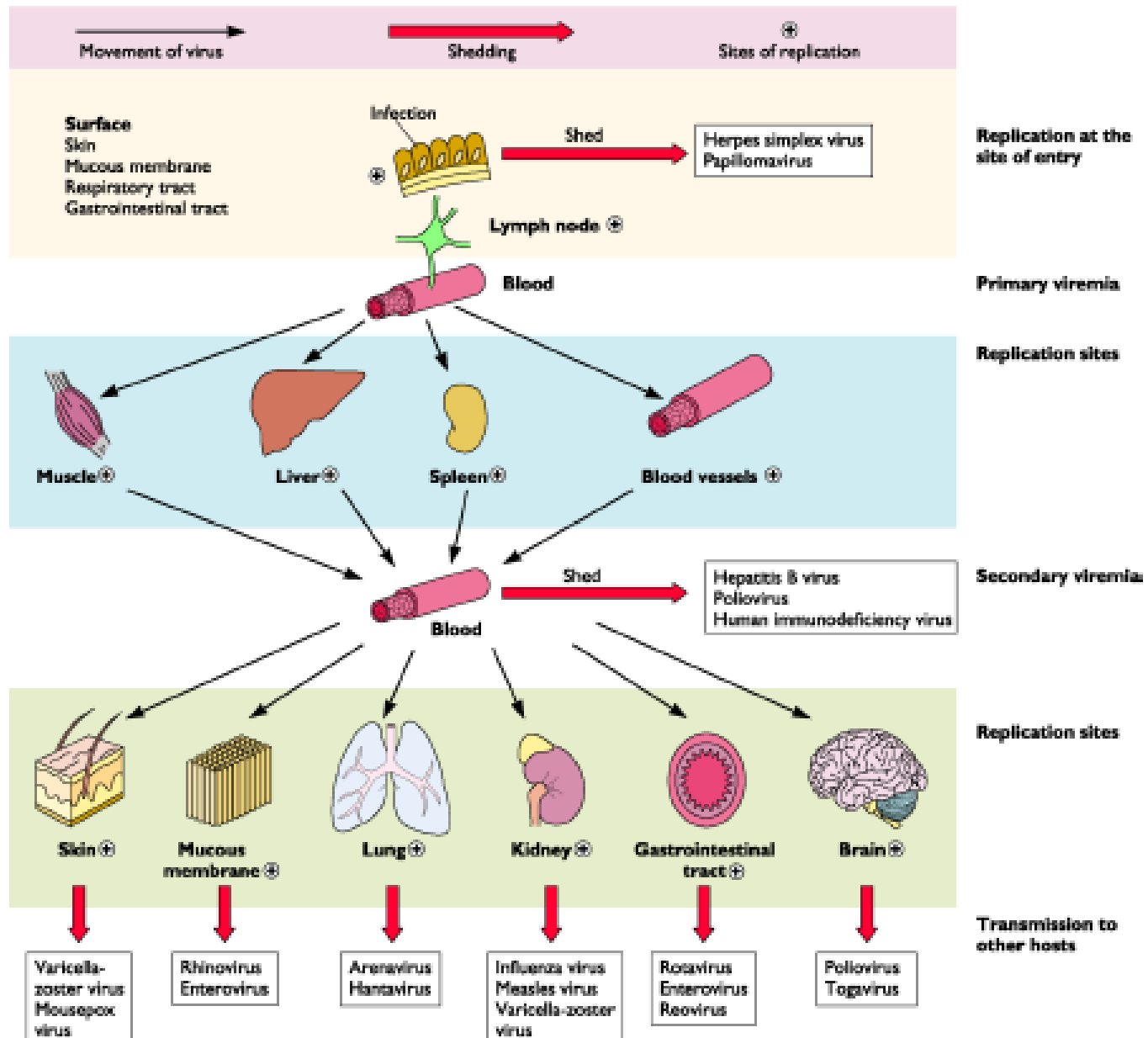


From Walters et al. Cell 110:789-799 (2002)

Entrada

- Trato Gastrointestinal
 - Resistentes a pH e ação enzimática
 - Epitélio parece ser boa barreira → mas vírus replicam bem aí!
 - Infecções localizadas: Rotavírus, Norovírus e Coronavírus causam diarreias.
 - Infecções sistêmicas: Enterovírus (vírus da poliomielite, hepatite A, etc.), Reovírus e Adenovírus.

Disseminação



Disseminação

- Infecção pode ser localizada ou sistêmica.
- Sítio primário de replicação → junto à porta de entrada
- Passagem para o sistema linfático → amplificação.
- Passagem para o sangue → viremia
- Sítio secundário de multiplicação → órgãos alvo ou sistêmica, vários órgãos envolvidos

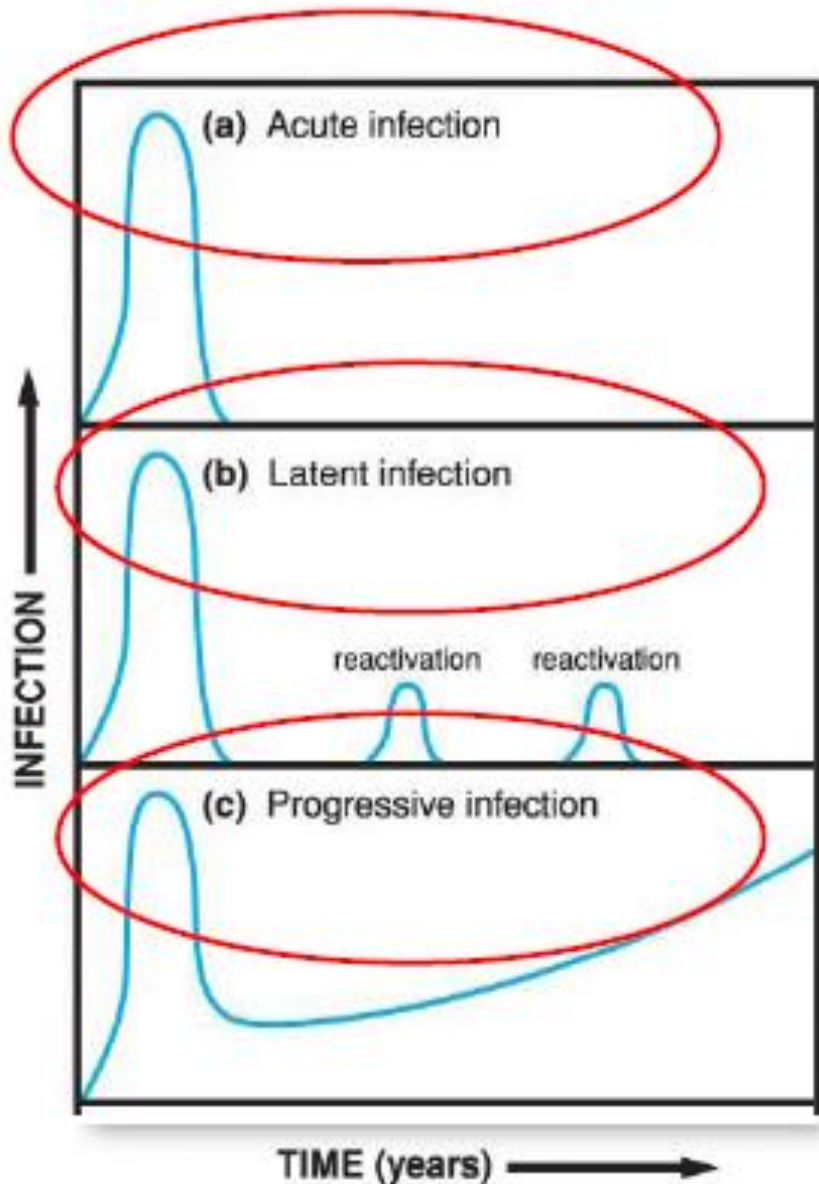
Disseminação

- Presença de vírus no sangue → viremia
- Vírus livres no soro ou dentro de linfócitos.
- Os vírus passam do epitélio para o sangue via sistema linfático.
- Viremia:
 - Ativa - produzida pela replicação do vírus
 - Passiva - causada pela injeção de vírus direto na corrente sangüínea.

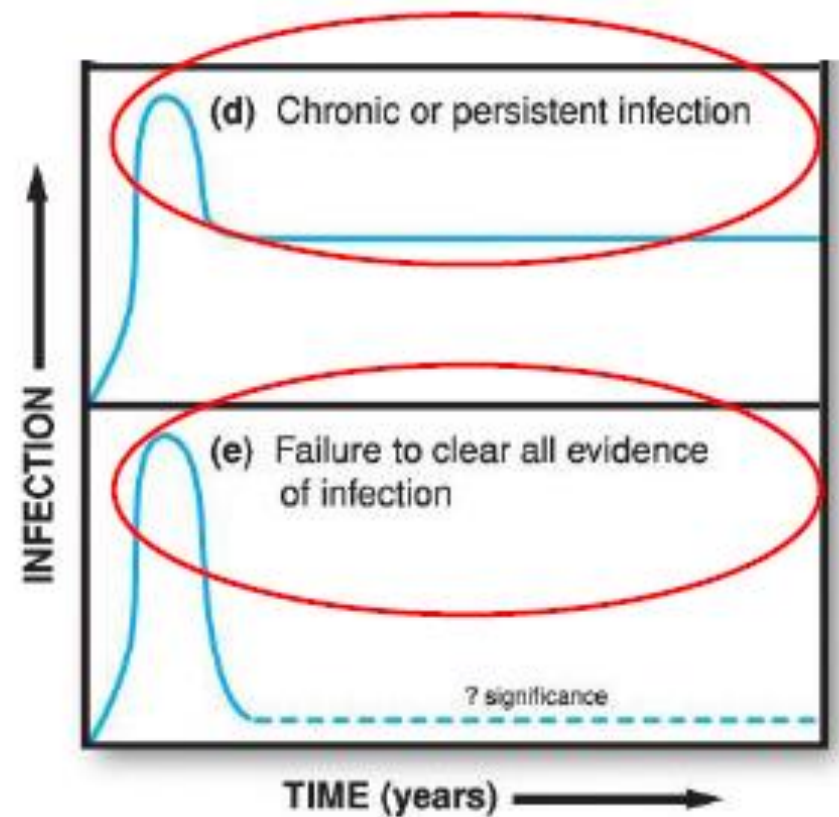
Padrões de Infecção Viral

- Aguda
 - Infecção de hospedeiro suscetível restrita no tempo
- Crônica (Persistente)
 - A infecção continua por longos períodos.
 - Pode haver
 - Replicação contínua
 - Latência

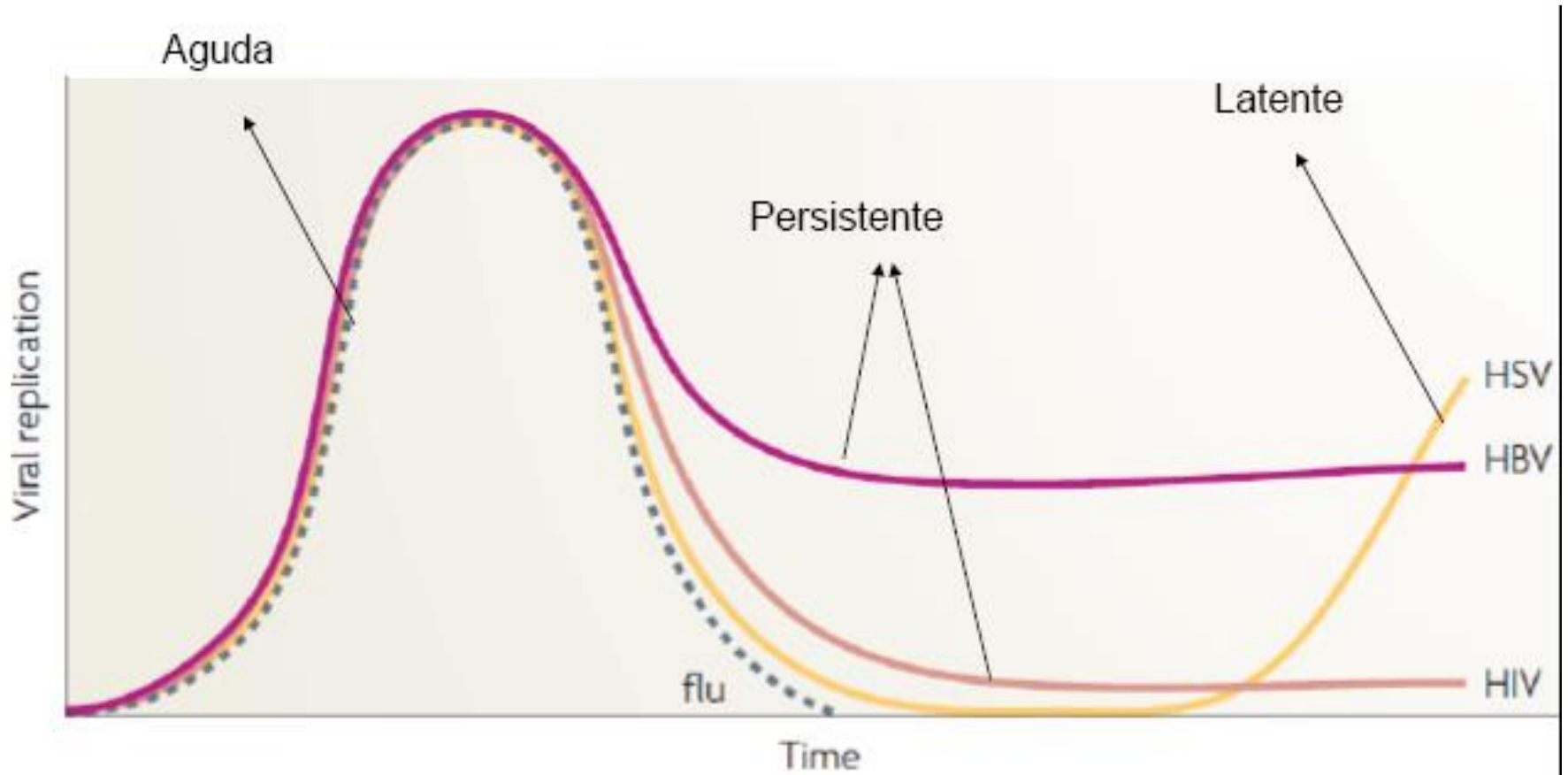
Padrões de Infecção Viral



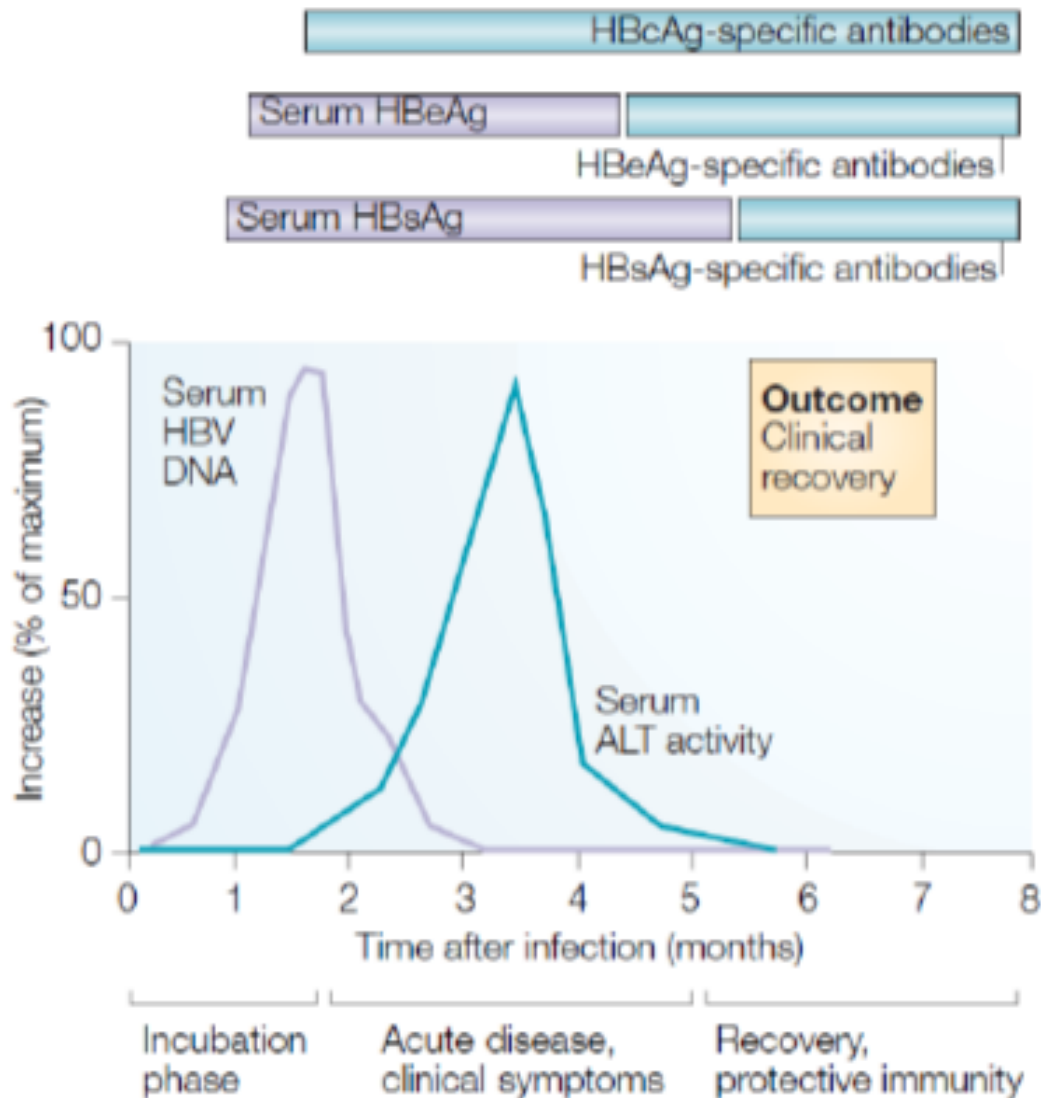
- Infecção não é sinônimo de doença.



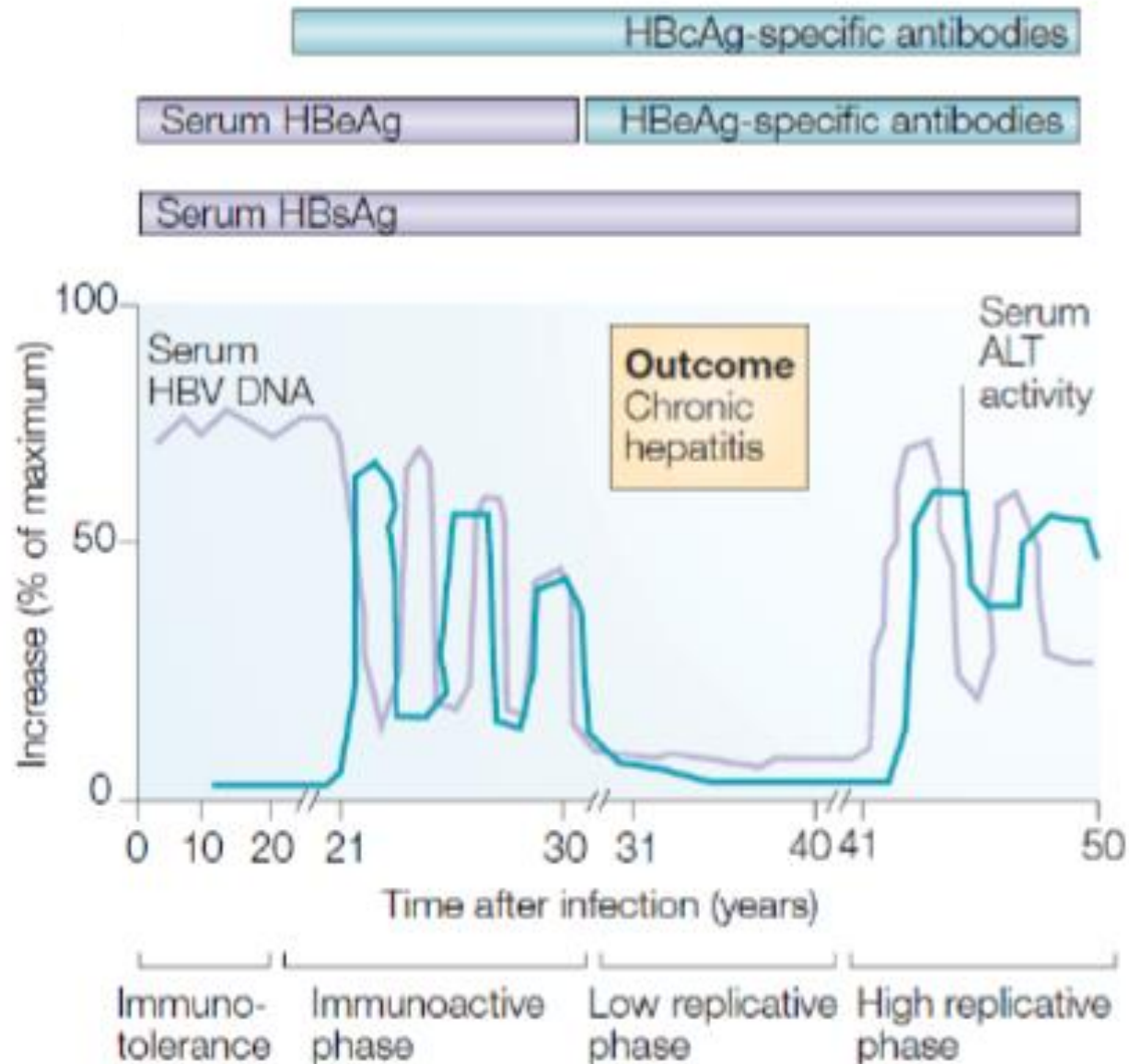
Padrões de Infecção Viral



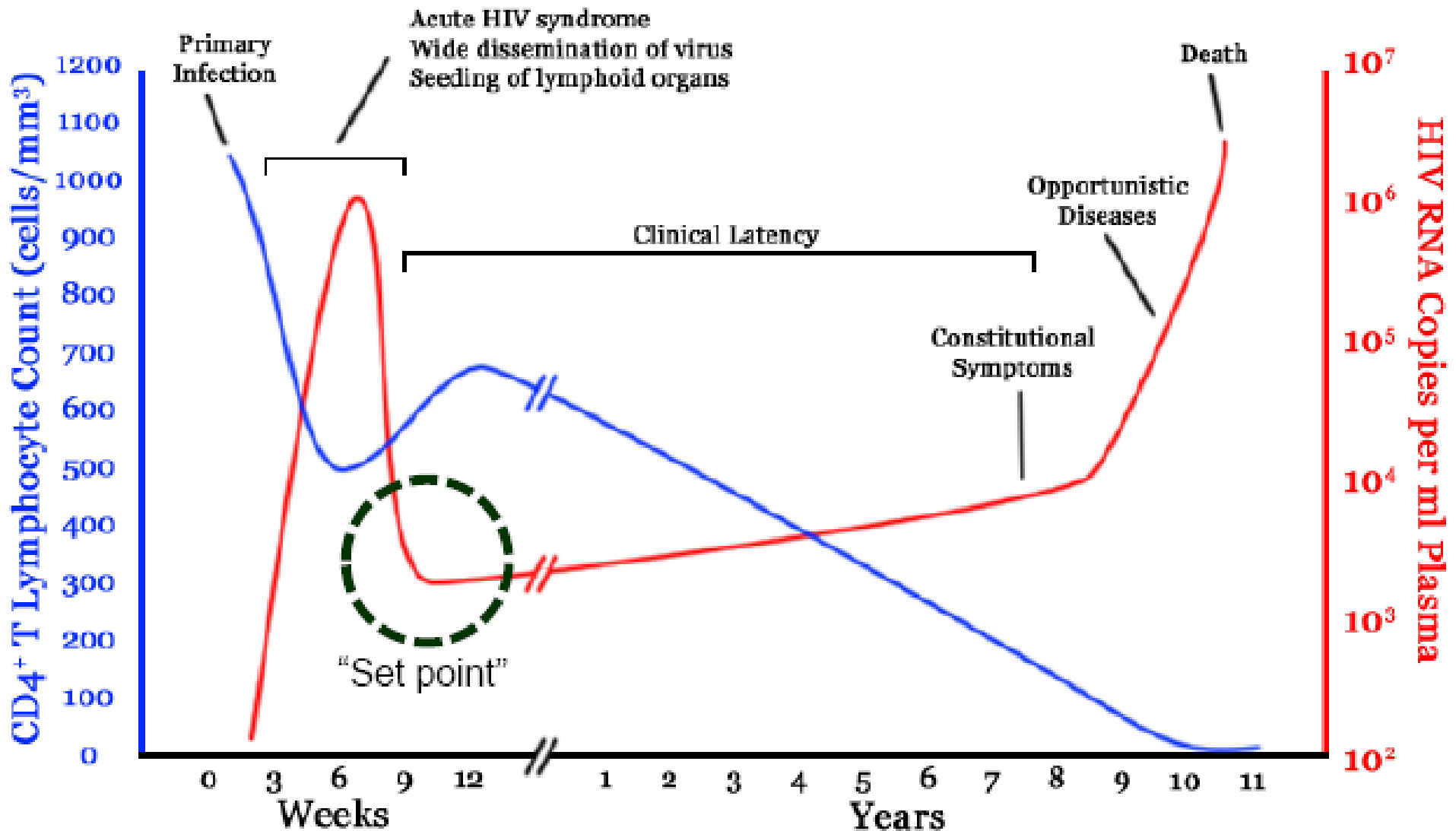
Padrões de Infecção Viral – Infecção Aguda



Padrões de Infecção Viral – Infecção Crônica

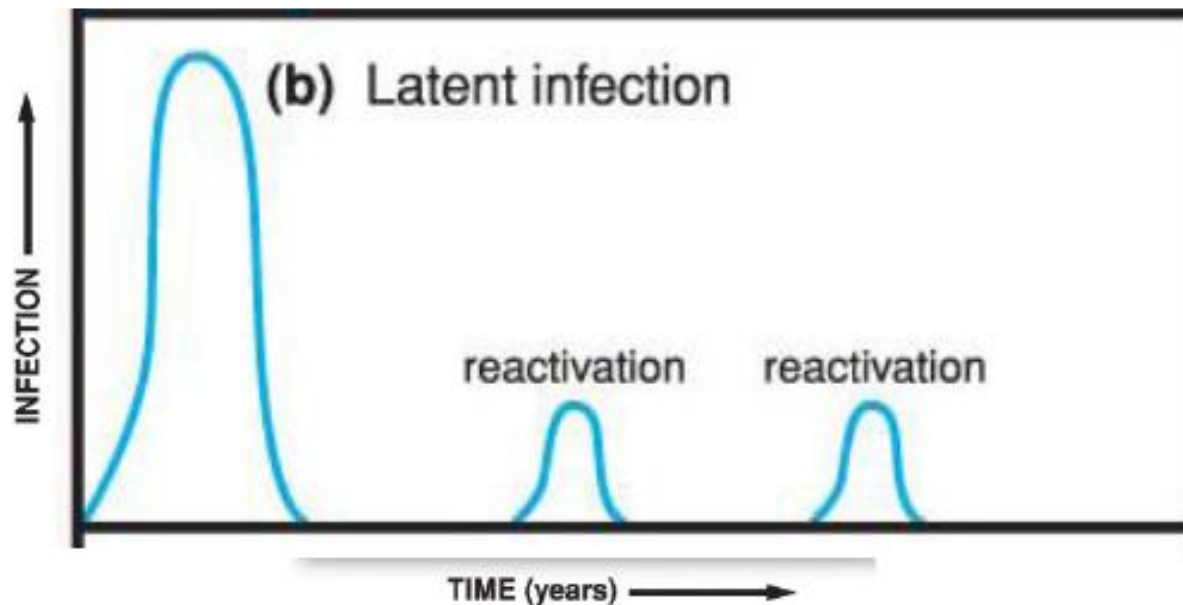


Padrões de Infecção Viral – Infecção Crônica Progressiva



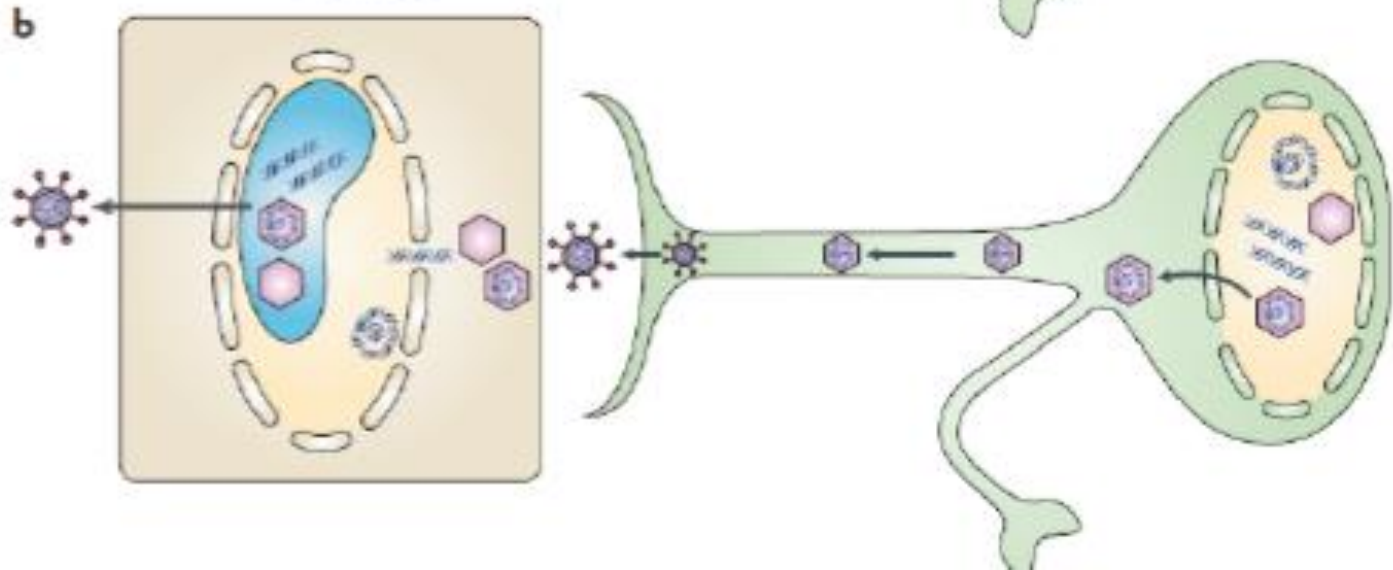
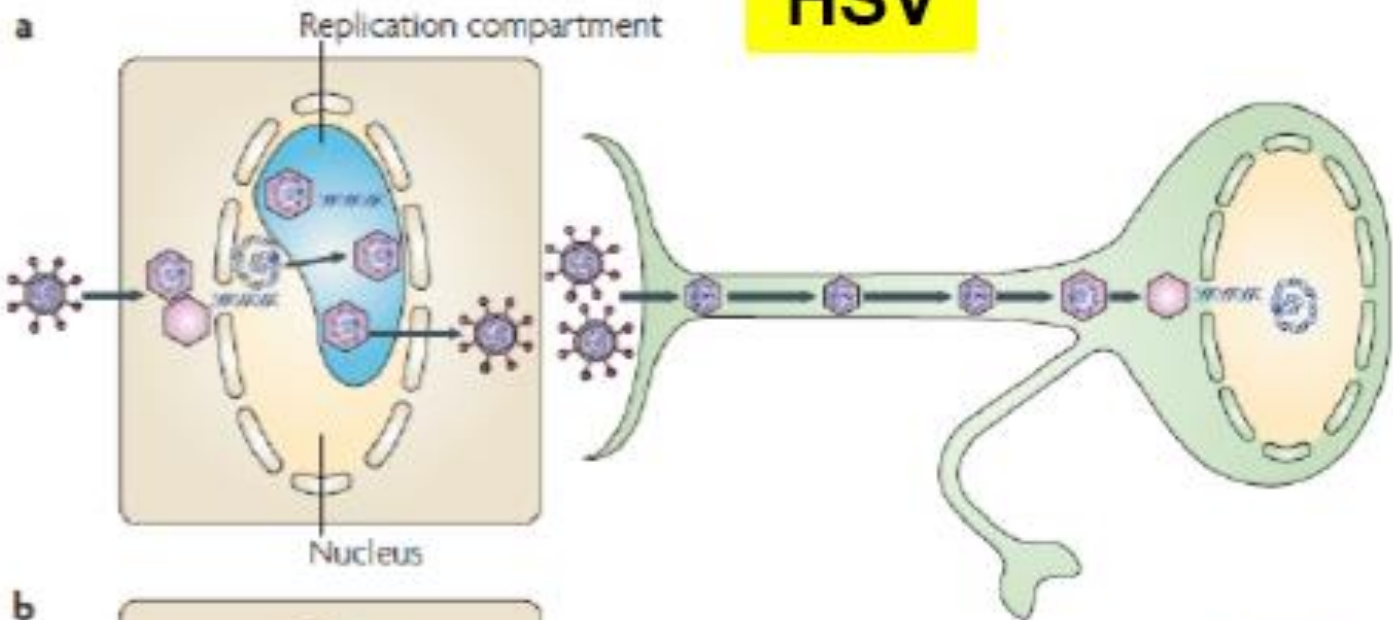
Padrões de Infecção Viral – Infecção Crônica Latente

- Latência:
 - Estado transcricional e traducional único do vírus. O
 - Ciclo produtivo não funciona...
 - ...mas pode ser ativado a qualquer momento.



Padrões de Infecção Viral – Infecção Crônica Latente

HSV



Padrões de Infecção Viral – Fatores Determinantes

- Resposta do Hospedeiro
 - Infecção Aguda
 - Infecção Crônica
 - Persistente
 - Latente
- Virulência
- Tropismo

Padrões de Infecção Viral – Virulência

- É a capacidade relativa de um vírus causar doença.
- Existem diferentes tipos:
 - Morte rápida
 - Falência de órgãos
 - Indução de tumores
- Associada a:
 - Capacidade replicativa do vírus.
 - Resposta do hospedeiro
 - Tropismo

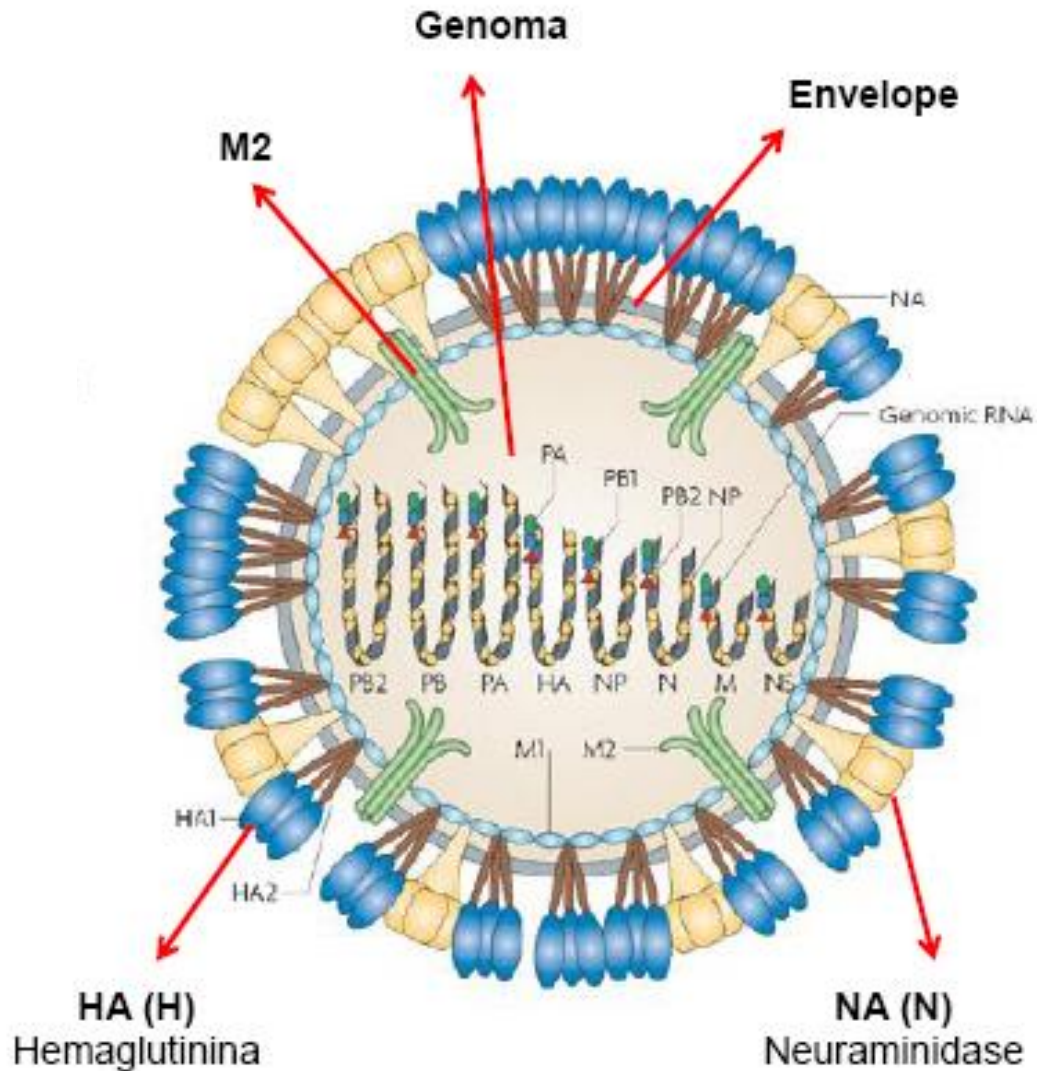
Padrões de Infecção Viral – Virulência

- Estirpes virulentas causam doença → gripe espanhola / COVID-19
- Estirpes avirulentas ou atenuadas não causam doença, mas são capazes de infectar organismos → vacinas de vírus atenuado
- A virulência depende:
 - do vírus (alguns variantes são mais virulentos que outros)
 - da dose ou carga viral recebida pelo hospedeiro
 - da via de inoculação
 - da suscetibilidade do hospedeiro

Padrões de Infecção Viral – Virulência

- Fatores de Virulência são moléculas expressas por vírus que permitem que os mesmos:
 - Tenham maior capacidade replicativa.
 - Colonizem um nicho no hospedeiro e possam ser transmitidos a outros indivíduos (incluindo adesão, entrada e saída de células e do organismo)
 - Evadam ou inibam o sistema imune (latência, persistência)
 - Diretamente tóxicos (proteína NSP4 de rotavírus)

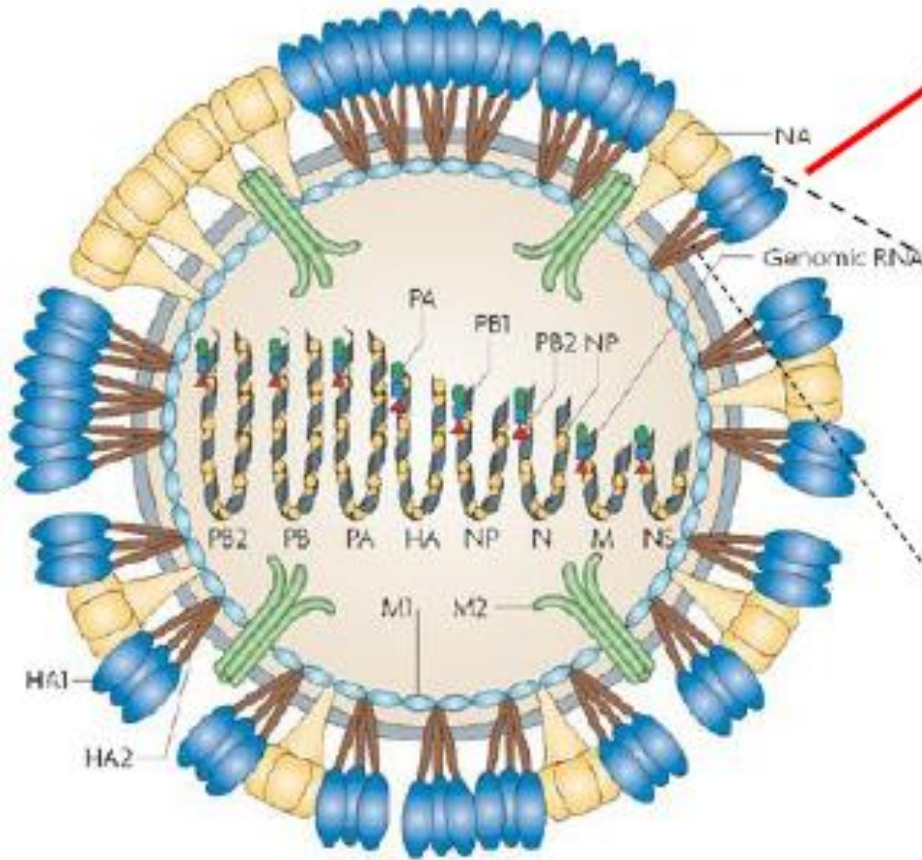
Padrões de Infecção Viral – Virulência



Padrões de Infecção Viral – Virulência

- Epidemias – Influenza A e B
 - Modificações menores nos antígenos virais HA e NA
 - Há imunidade parcial
- Pandemias – Influenza A – H1N1
 - Novos tipos de Hemaglutinina → Antigenic shift
 - Não há imunidade

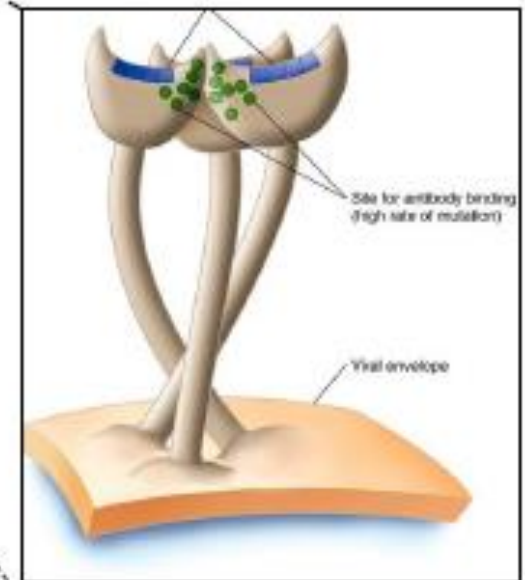
Padrões de Infecção Viral – Virulência



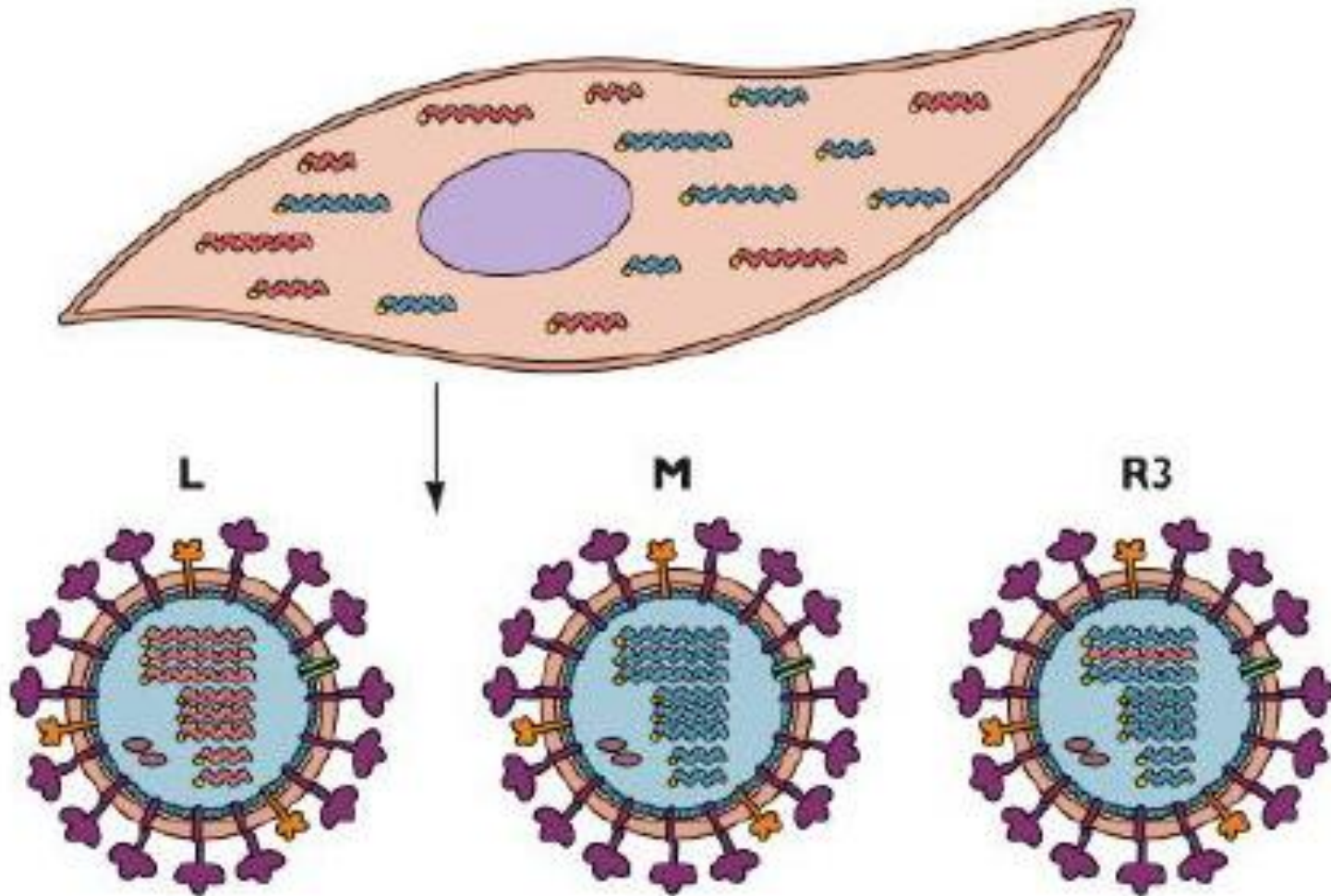
HA (H)– Hemagglutinina

- Vírus se liga ao receptor na célula alvo na mucosa respiratória (ác. siálico)
- Reconhecidos por anticorpos do hospedeiro
- Alta variabilidade

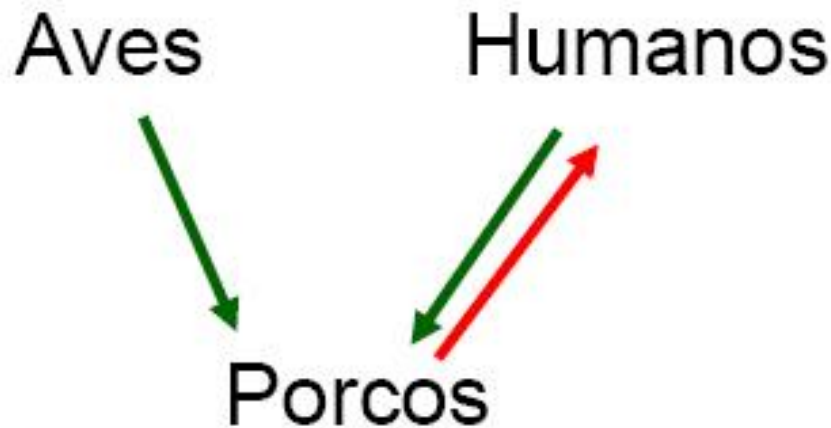
antigenic drift



Padrões de Infecção Viral – Virulência



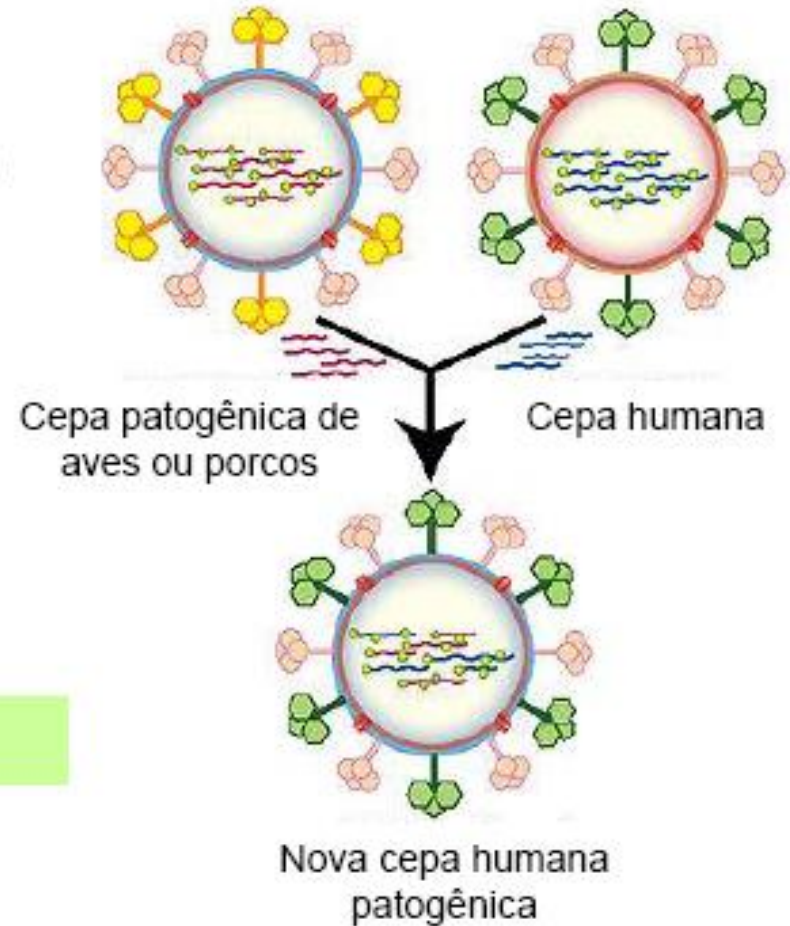
Padrões de Infecção Viral – Virulência



Causas das Pandemias

Triptase Clara e digestão de HA

Importância Zoonótica



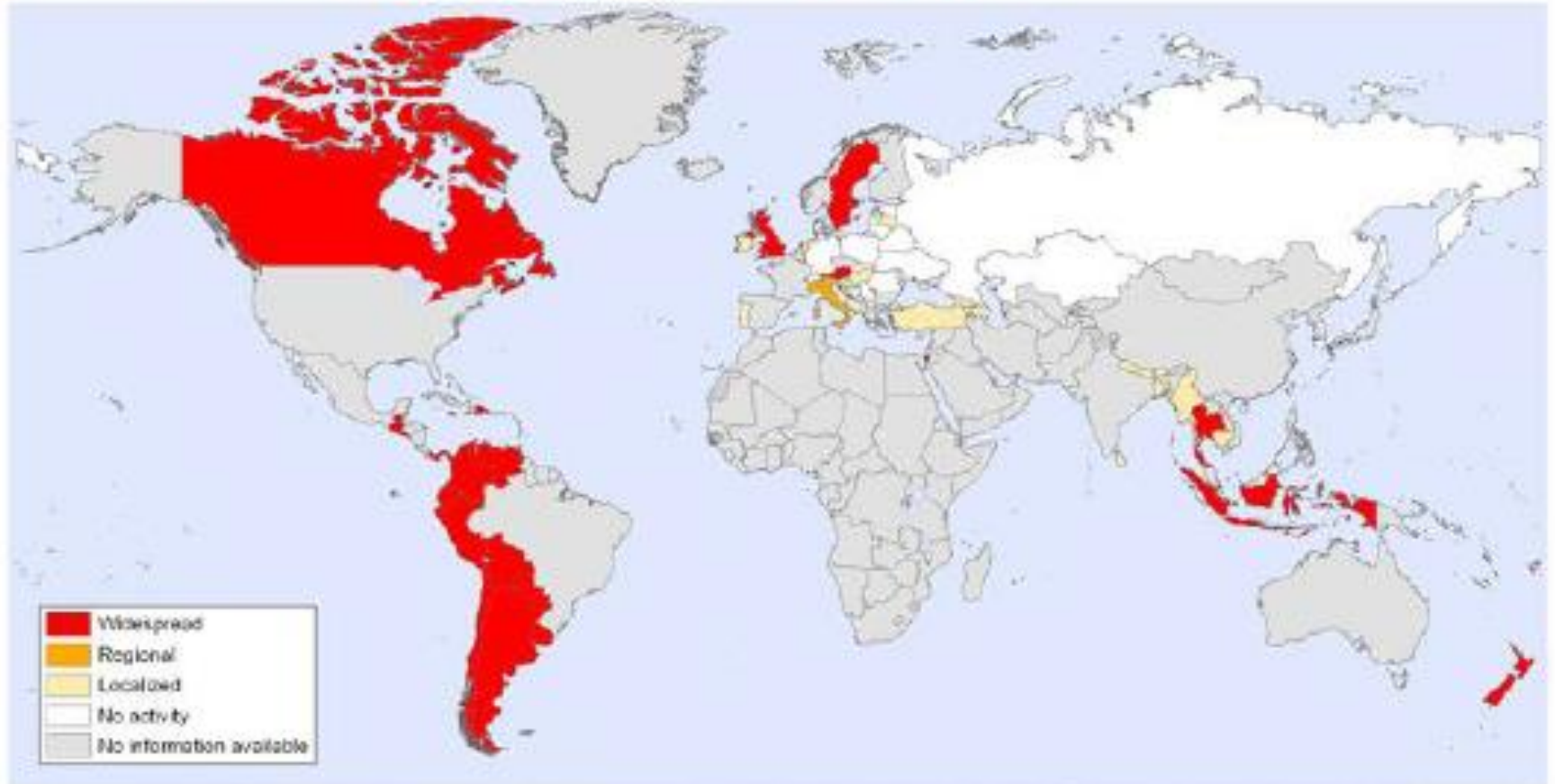
Padrões de Infecção Viral – Virulência



Padrões de Infecção Viral – Virulência

Status as of: week 31, 2009 (27 July–02 August)

◀ Previous ▶ Next



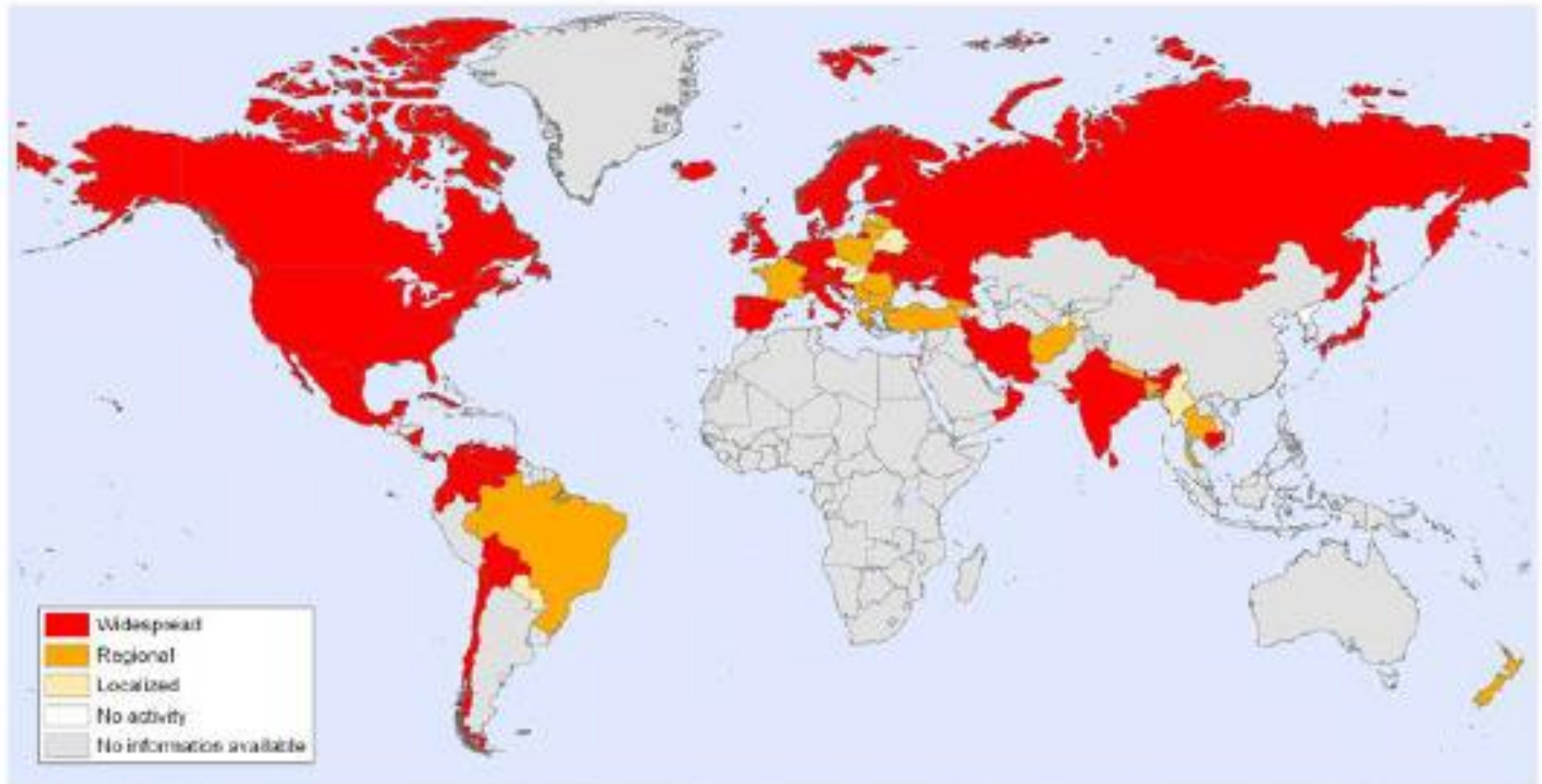
© WHO 2009. All Rights Reserved. Disclaimer:

* Geographic spread reflects the number and distribution of regions within a country reporting influenza activity.

Padrões de Infecção Viral – Virulência

Status as of: week 46, 2009 (09–15 November)

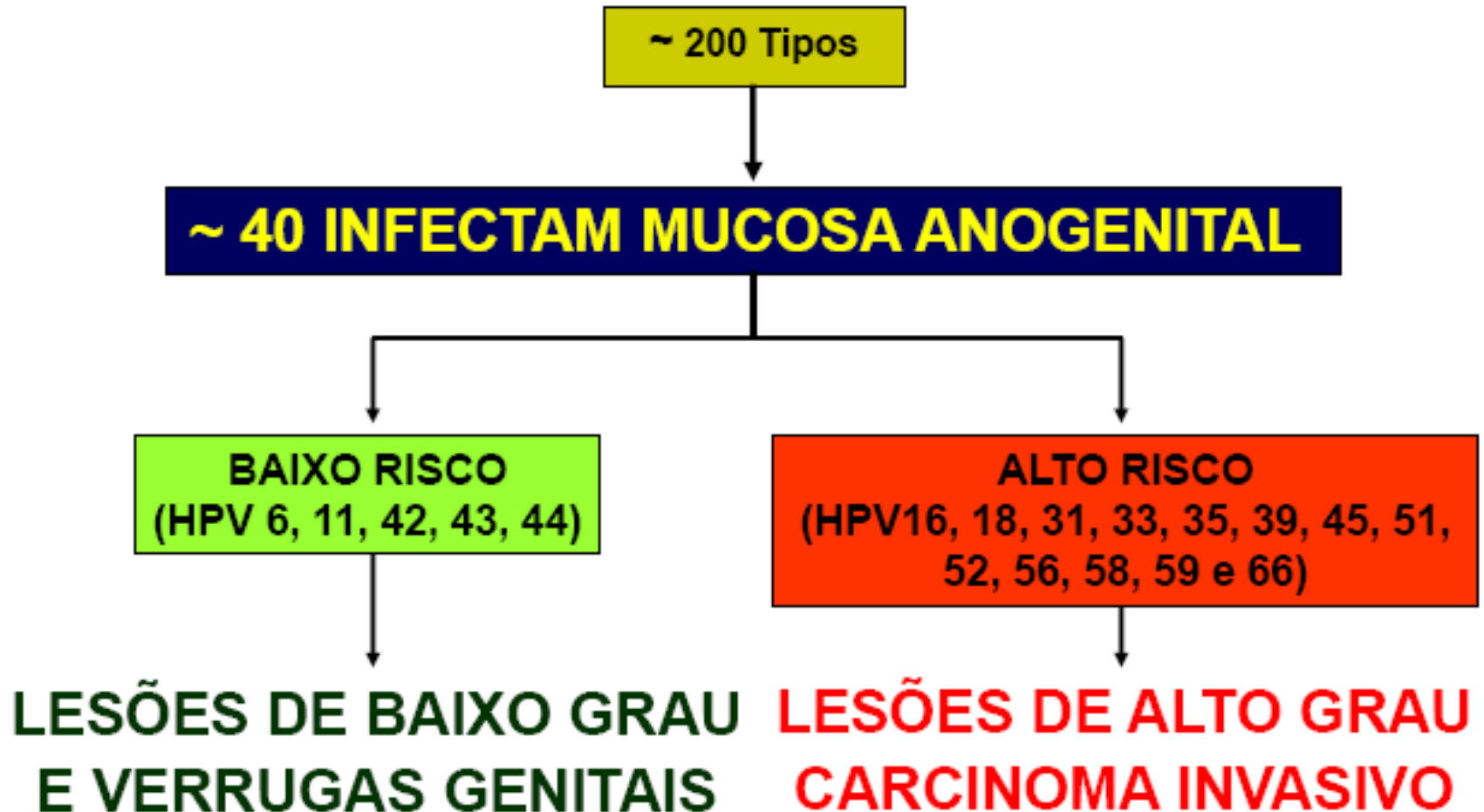
◀ Previous ▶ Next



© WHO 2009. All Rights Reserved. Disclaimer:

* Geographic spread reflects the number and distribution of regions within a country reporting influenza activity.

Padrões de Infecção Viral – Virulência – HPV



Padrões de Infecção Viral – Tropicismo

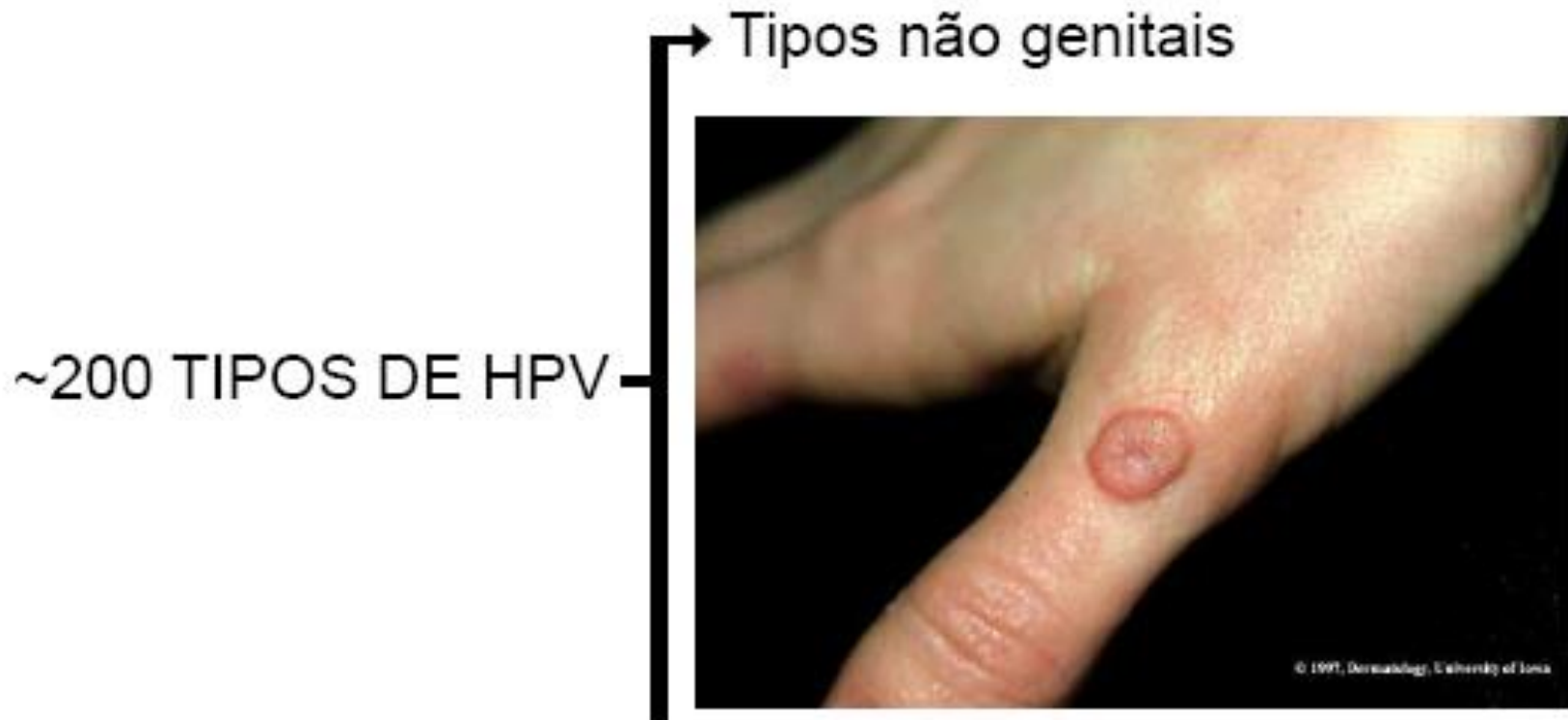
Epidermodisplasia verruciforme

~200 TIPOS DE HPV



HPV3, 4, 5a, 5b, 8-10, 12, 14, 15, 17, 19-21, 23-26, 36-38, 47 e 50

Padrões de Infecção Viral – Tropicismo



HPV1, 2, 3, 4, 10, 28, 41

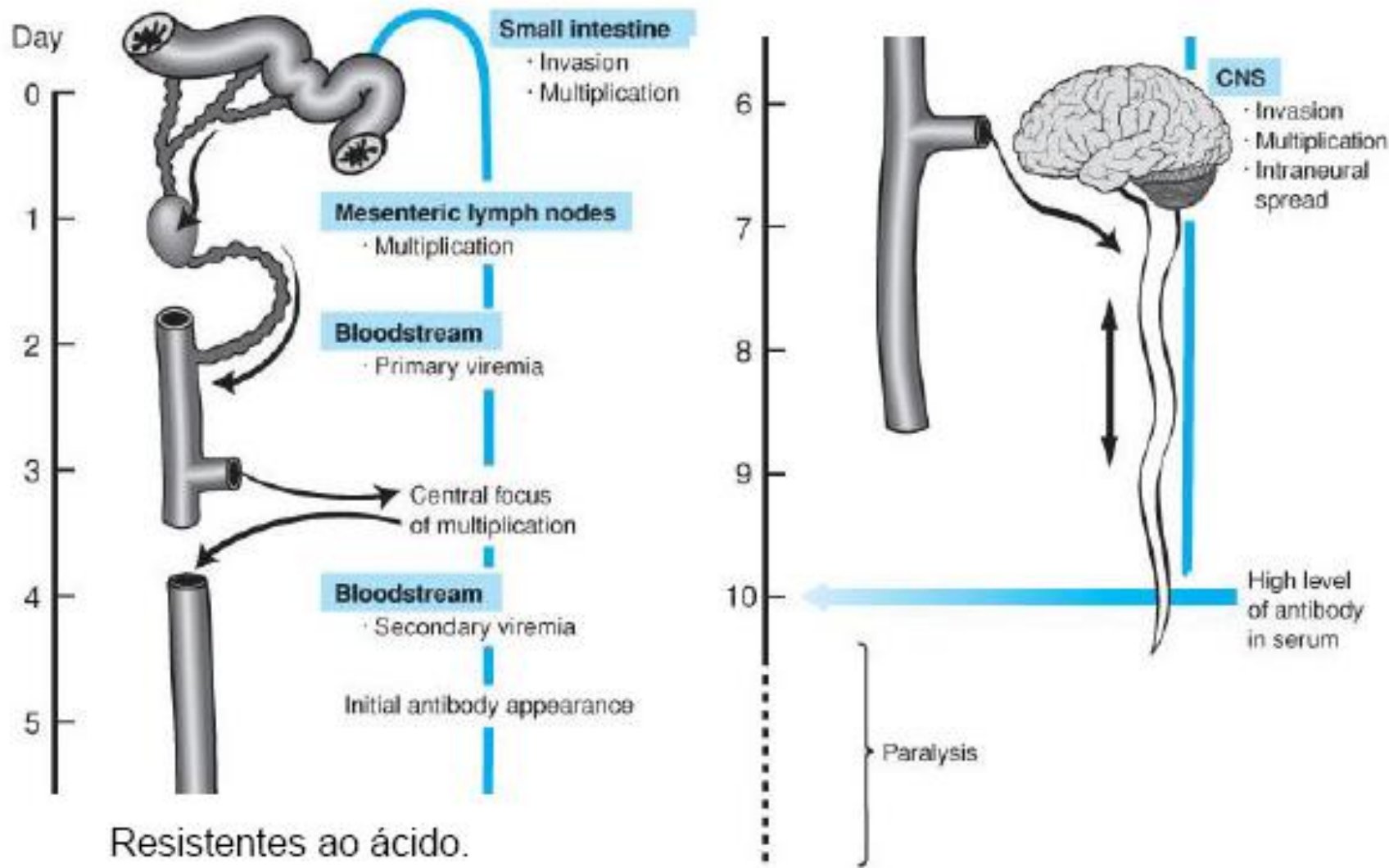
Padrões de Infecção Viral – Tropicismo

~200 TIPOS DE HPV

Tipos Genitais (> de 40 tipos)

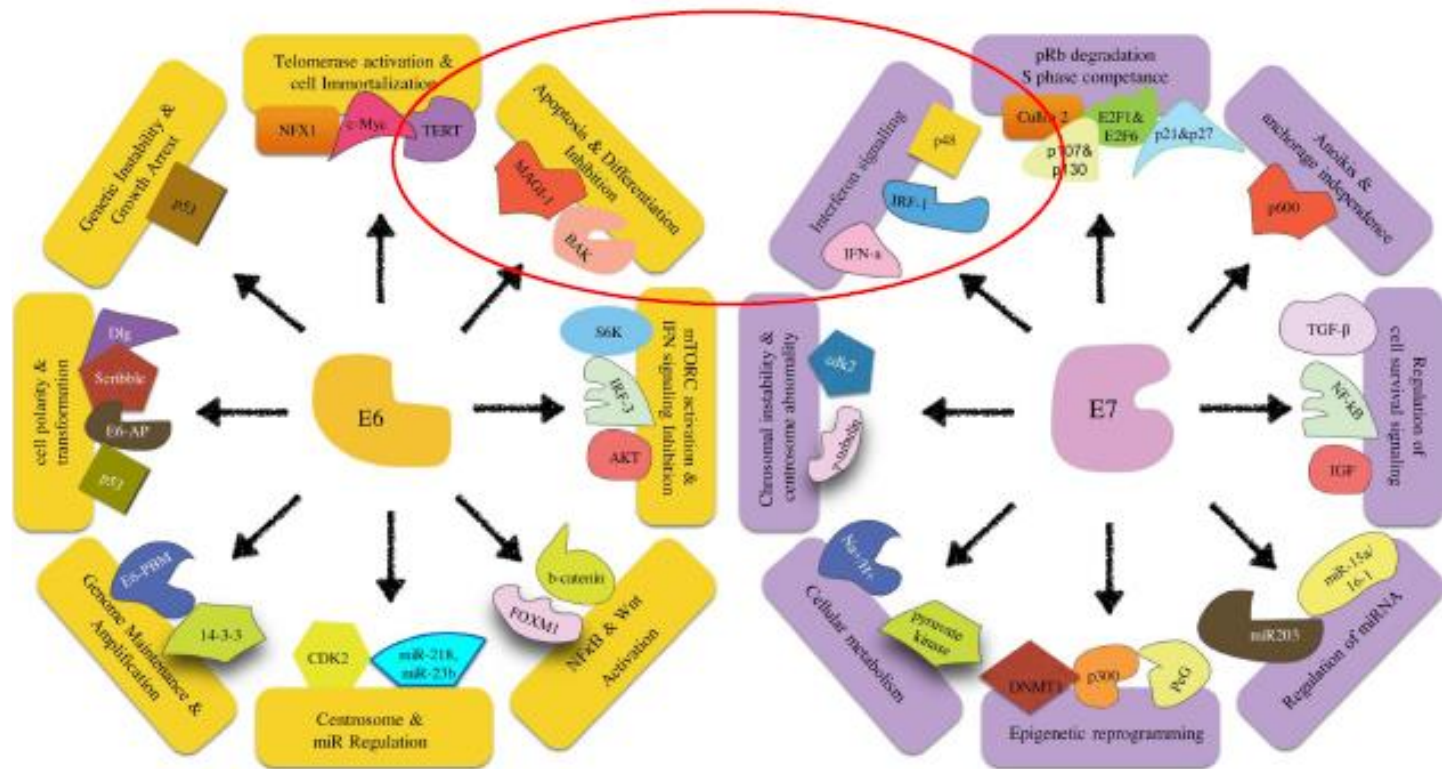


Padrões de Infecção Viral – Tropicismo



Patogênese Viral – Mec de Evasão das Defesas

- Ativa
 - Requer síntese de proteínas virais
 - Resistência à apoptose
 - Modulação da resposta imune.
 - Latência



Patogênese Viral – Mec de Evasão das Defesas

- Passivos
 - Não requer síntese de proteínas virais
 - Tamanho do inoculo
 - HBV, HIV
 - Tropismo
 - Herpes, HPV, Raiva
 - Via de infecção (acessibilidade)
 - Polio, HIV, Herpes
 - Variabilidade
 - RNA vírus – Coronavírus!

Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

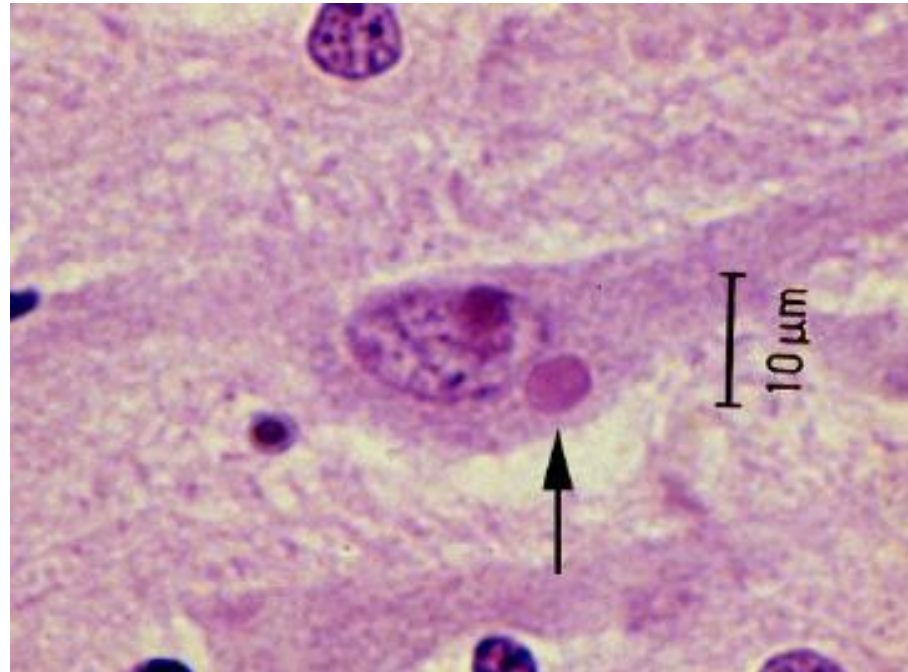
- Lise celular
- Apoptose
- Bloqueio de síntese protéica
- Formação de Sincícios
- Despolimerização do citoesqueleto
- Interrupção do ciclo mitótico
- Transformação celular e proliferação celular

Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

- Lise celular → Inflamação Aguda
 - Apoptose
 - Bloqueio de síntese protéica
 - Formação de Sincícios
 - Despolimerização do citoesqueleto
 - Interrupção do ciclo mitótico
 - Transformação celular e proliferação celular → Neoplasia
- } Efeito citopático

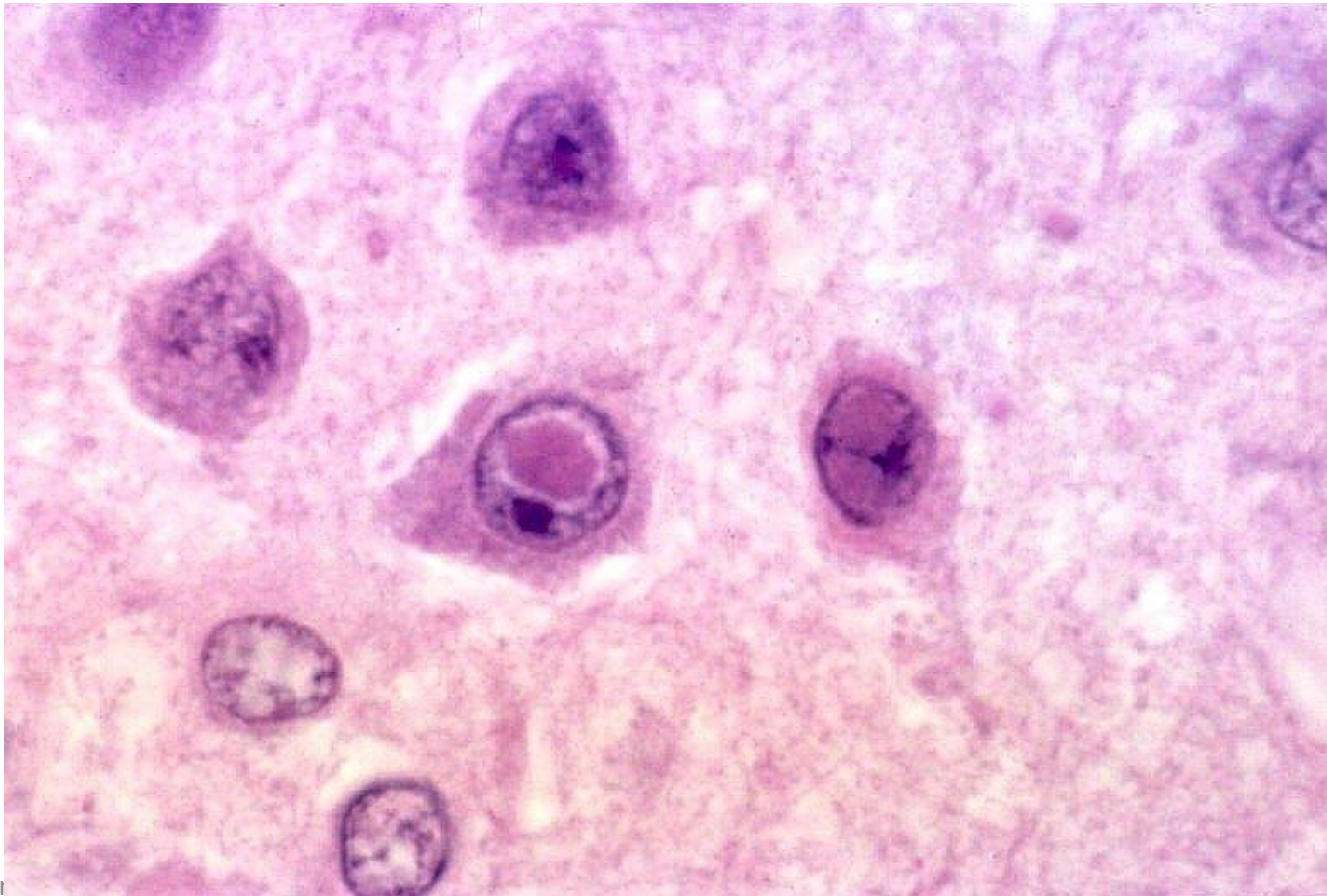
Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

- Efeito Citopático
 - Acúmulos de componentes virais – Inclusão Citoplasmática - Raiva



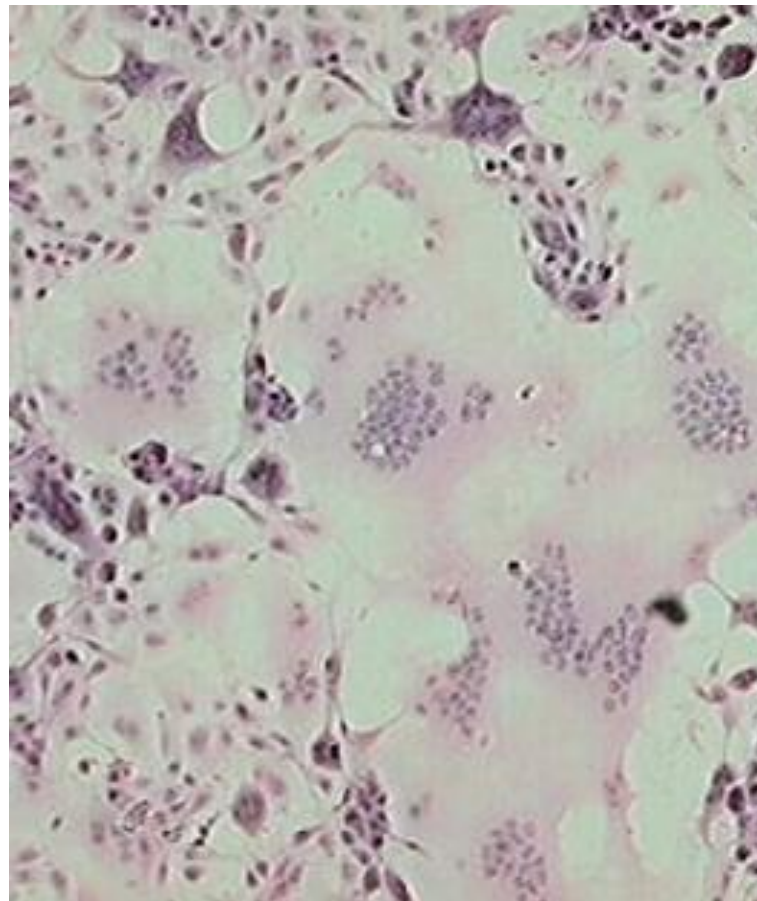
Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

- Efeito Citopático
 - Inclusão Nuclear - Sarampo



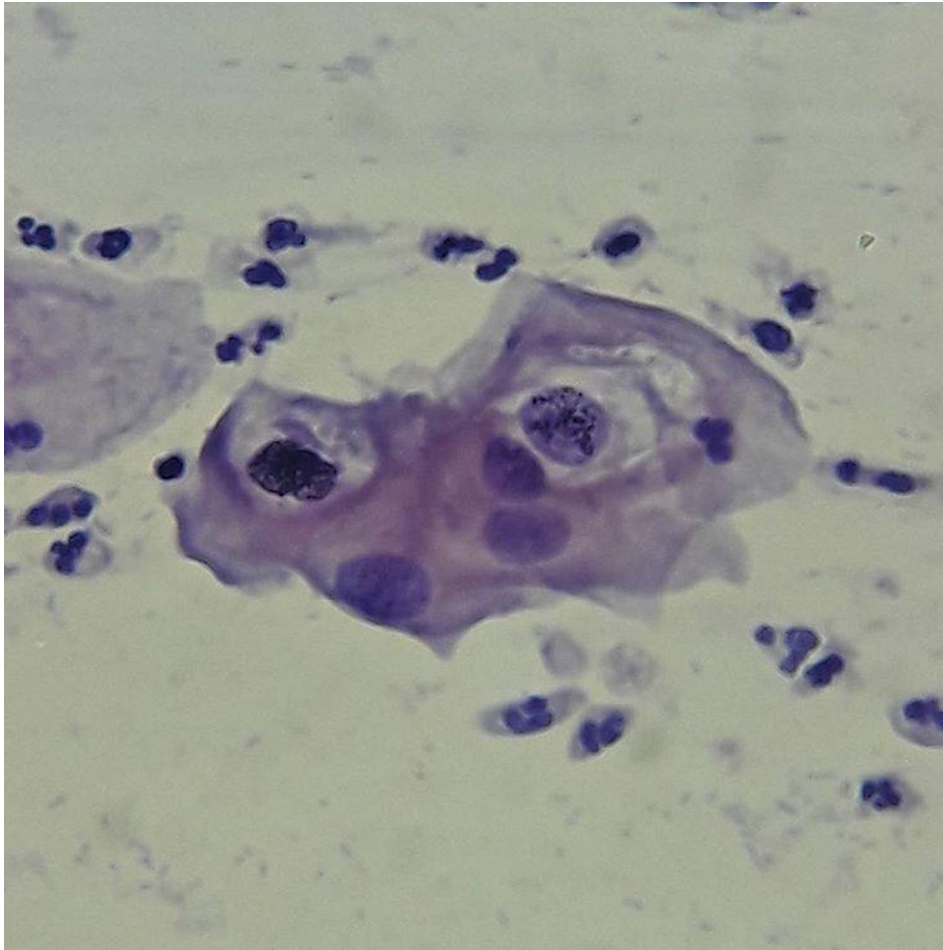
Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

- Efeito Citopático
 - Formação de Sincícios



Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

- Efeito Citopático
 - Coilocitose

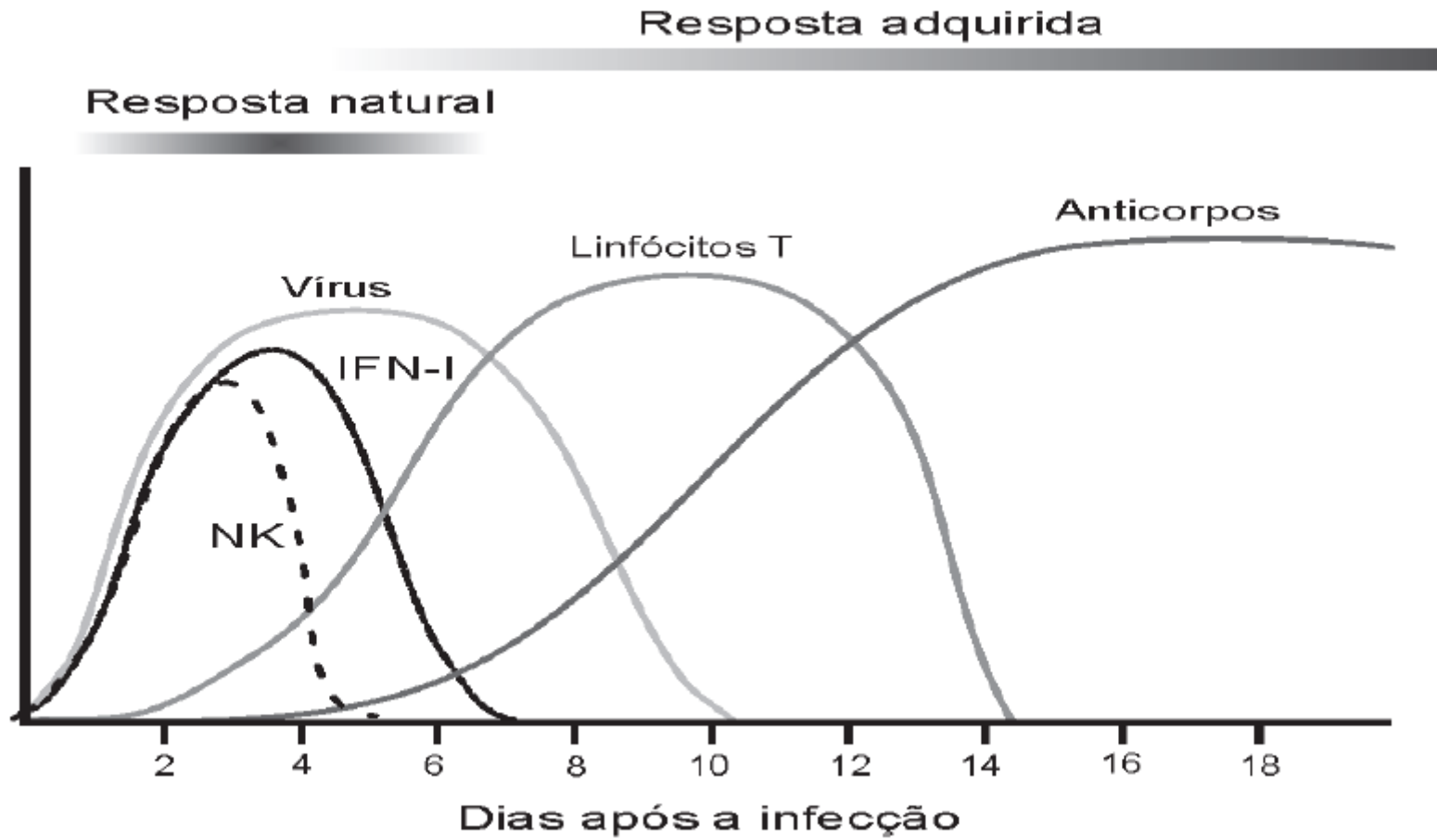


Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Processo de resposta
 - Quadros agudos – Resposta Imune Inata
 - Barreiras
 - Células NK e Macrófagos
 - Complemento
 - Quadros sub-agudos e crônicos – Resposta Imune Adaptativa
 - Linfócitos T
 - Linfócitos B e Anticorpos

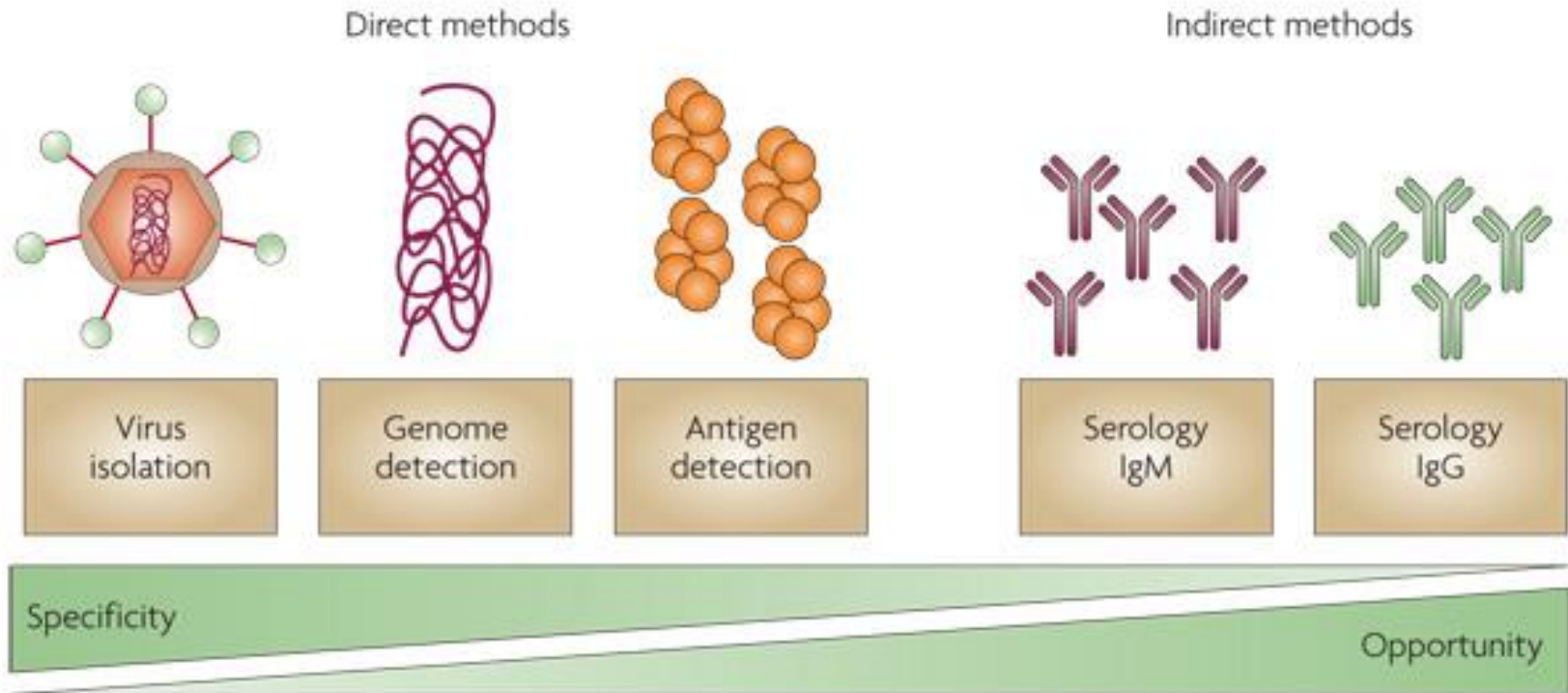
Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Processo de resposta



Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Detectando o agente ou a resposta → Diagnóstico



HISTOPATOLOGIA

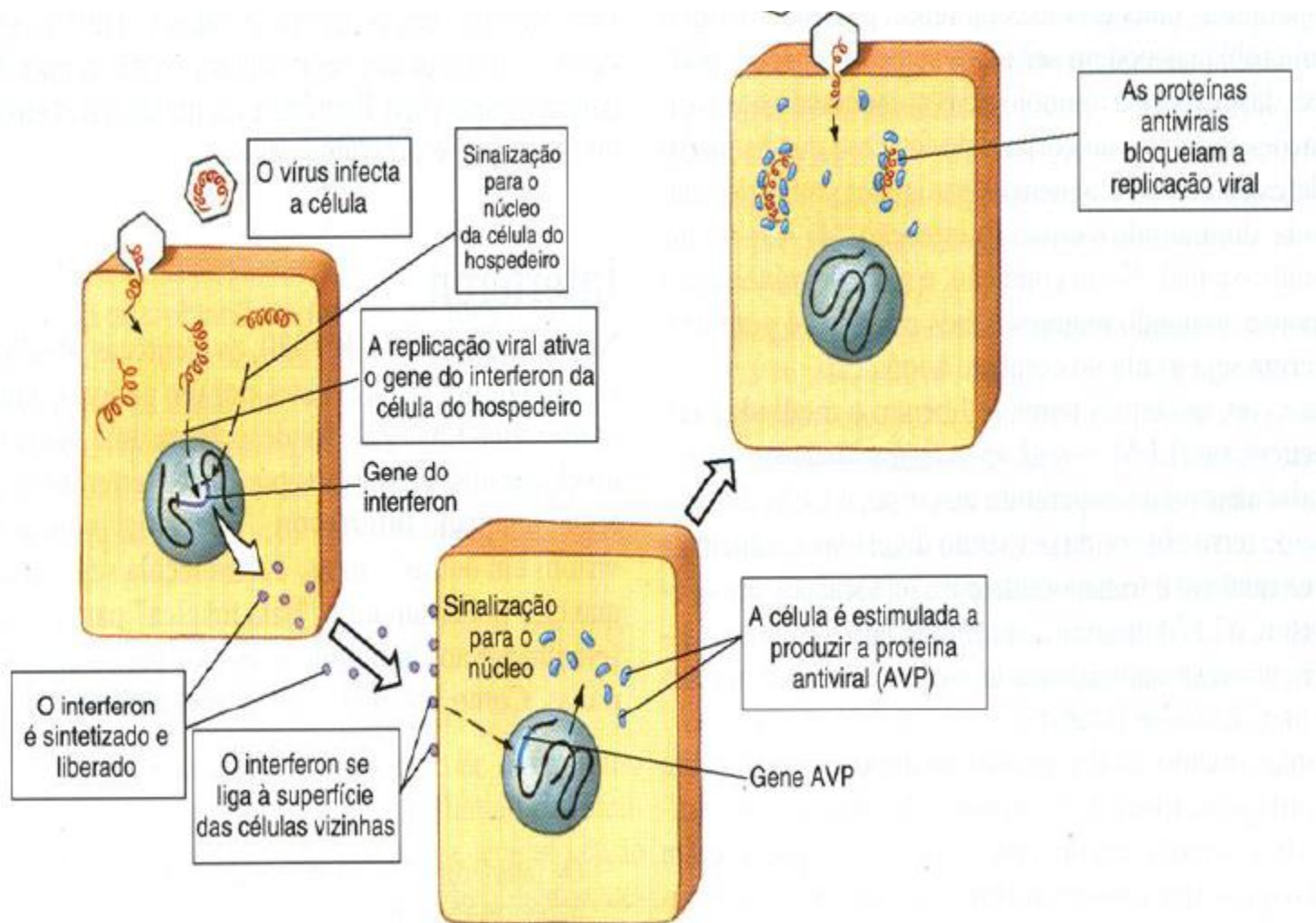
Depende da fase da doença

Fase aguda permite visualizar efeito citopático viral e identificar o agente

Fase crônica: lesões sequelares, nem sempre visualiza o agente

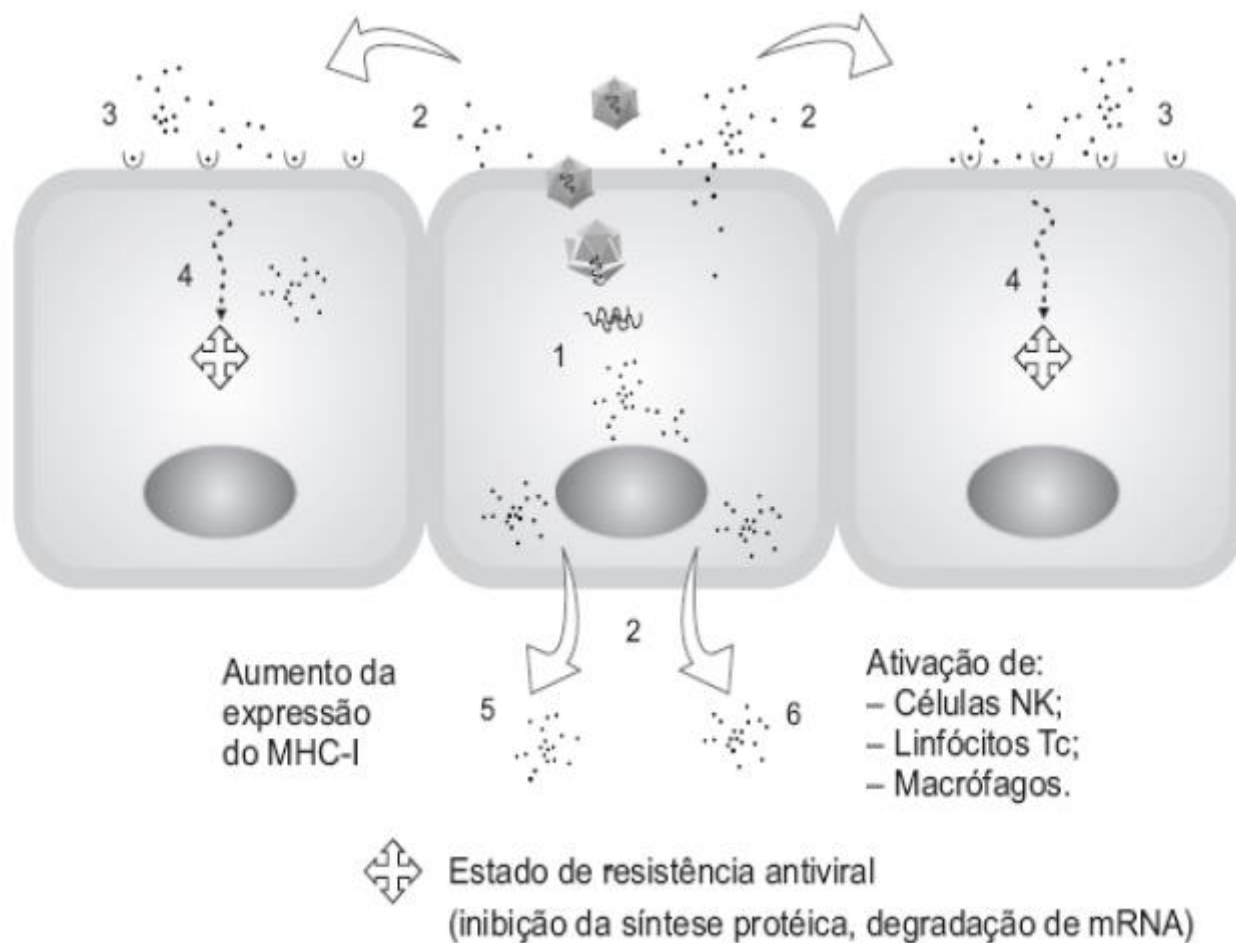
Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Processo de resposta – Papel do Interferon



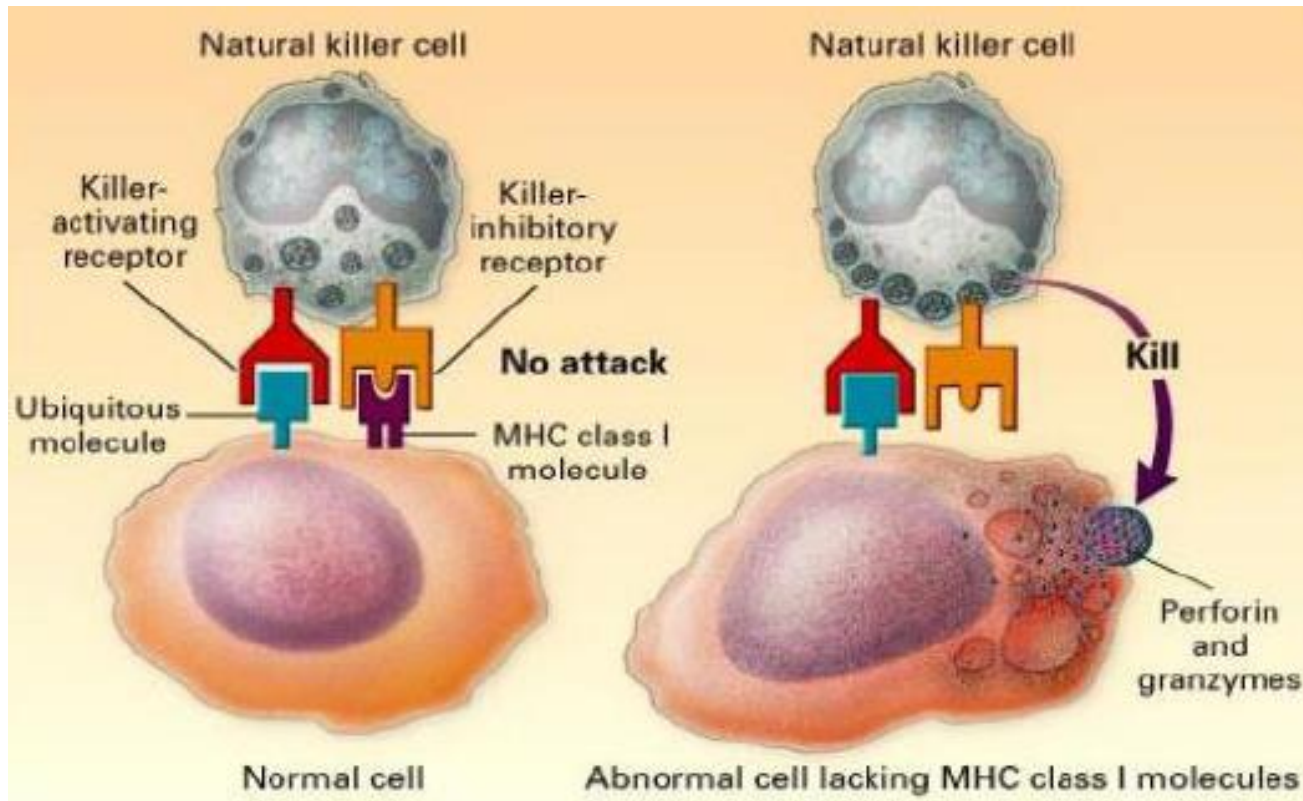
Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Processo de resposta – Papel do Interferon



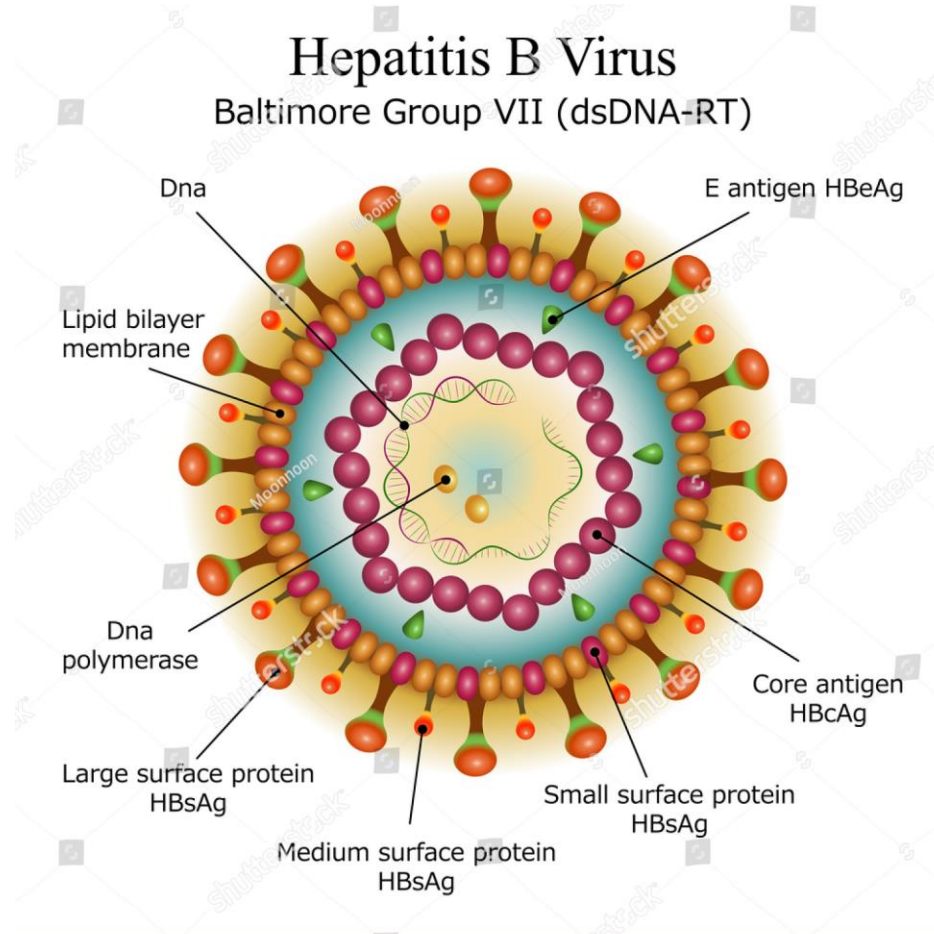
Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Processo de resposta – A célula NK



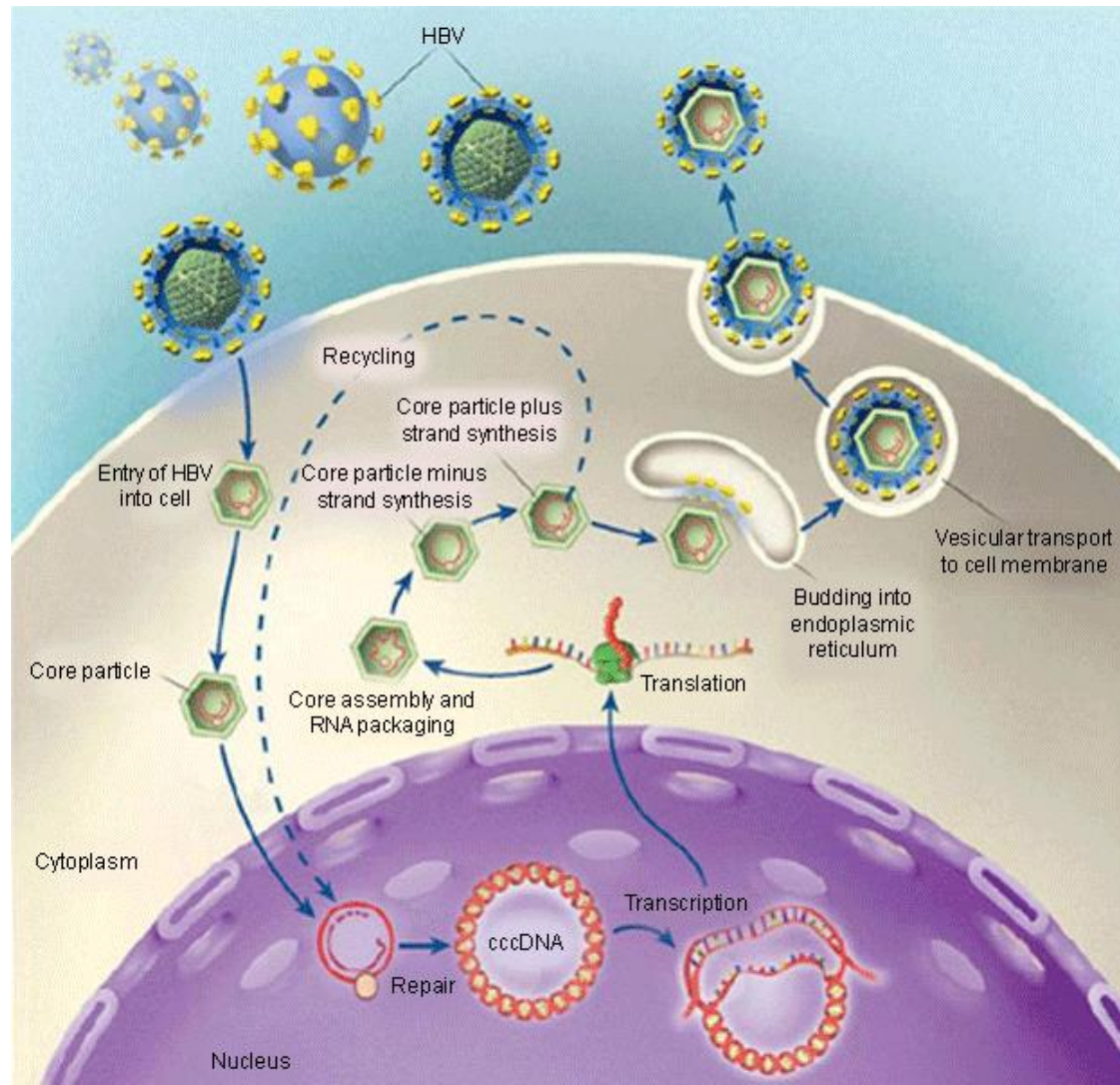
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- O Vírus e o Ciclo



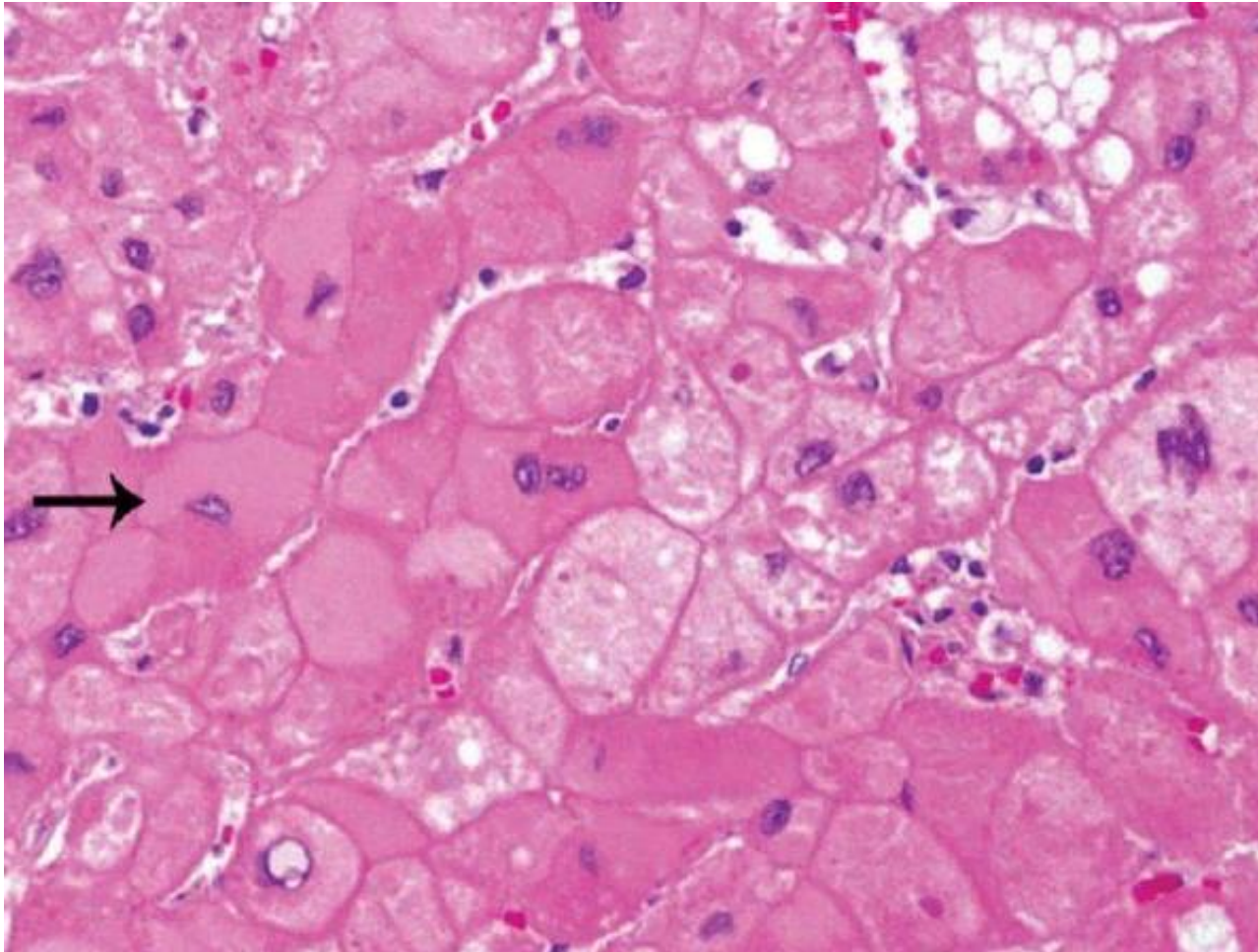
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- O Vírus e o Ciclo



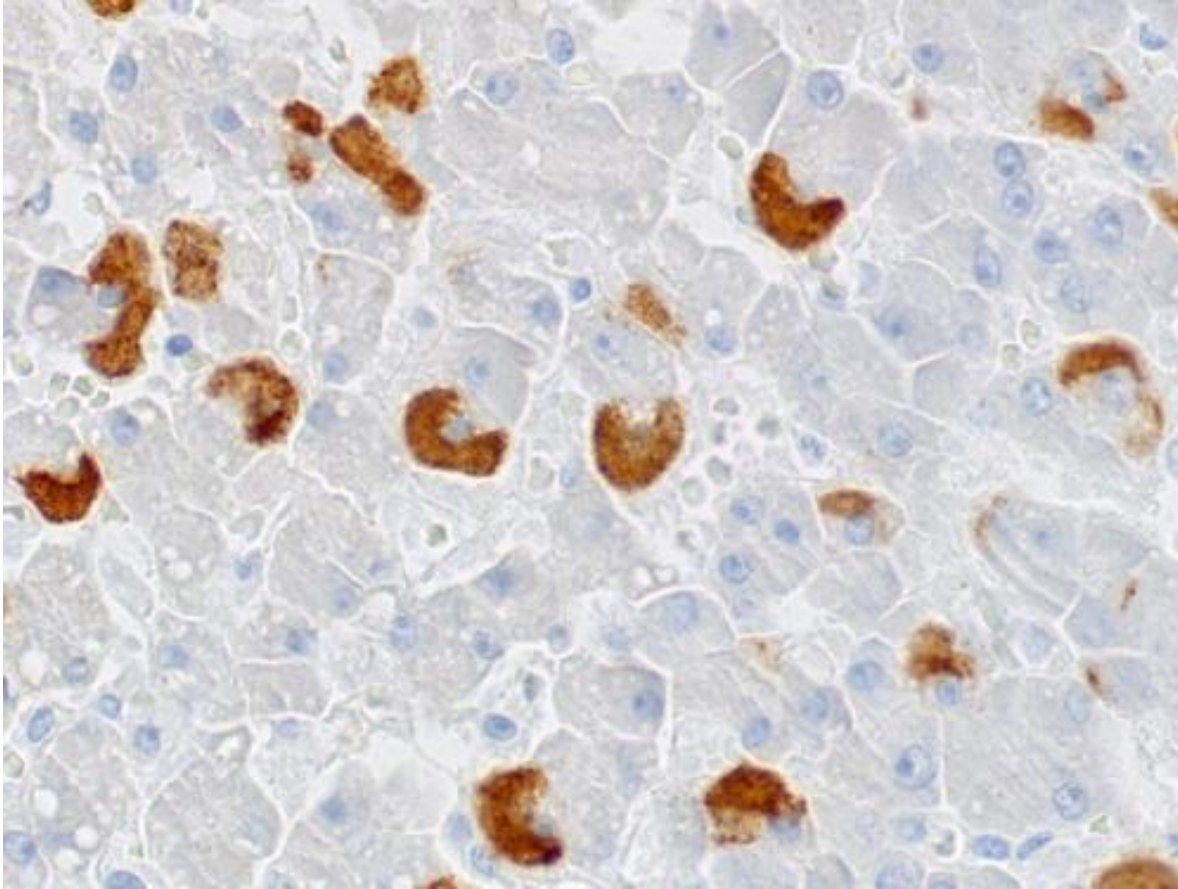
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Efeito Citopático



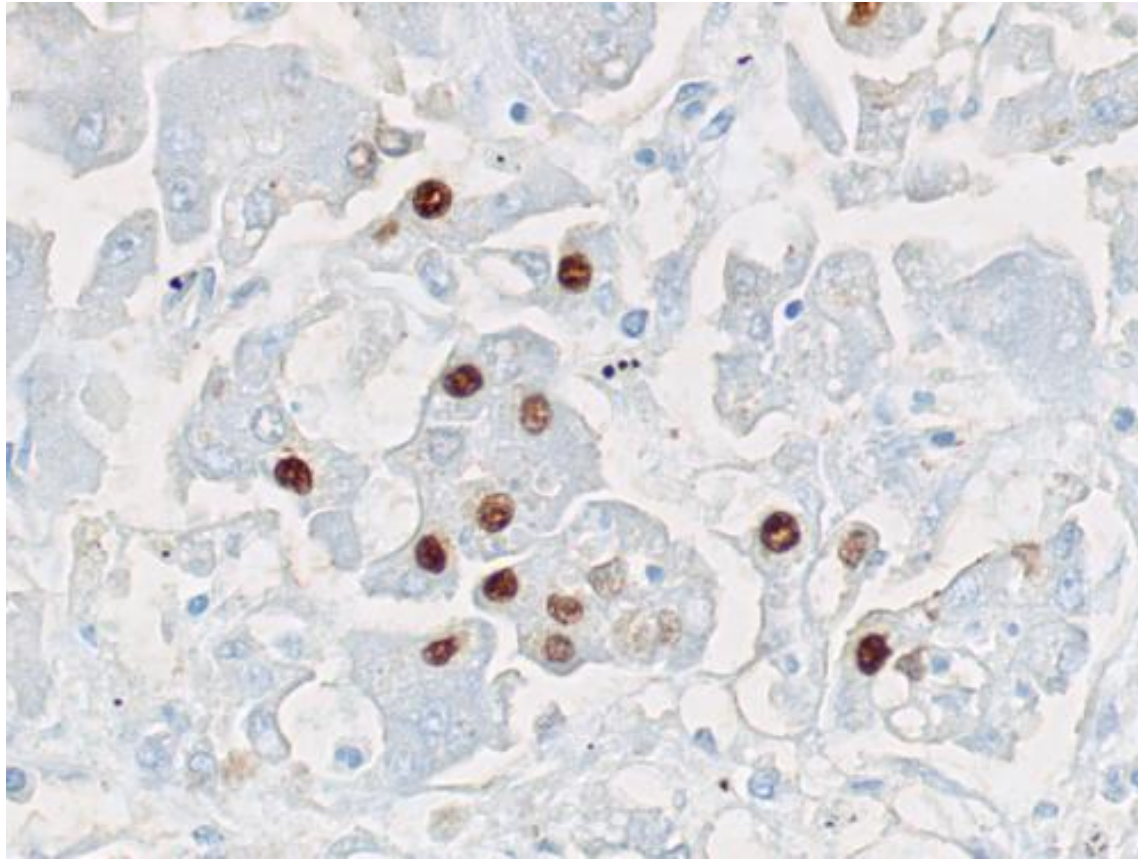
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Imunohistoquímica - HBsAg



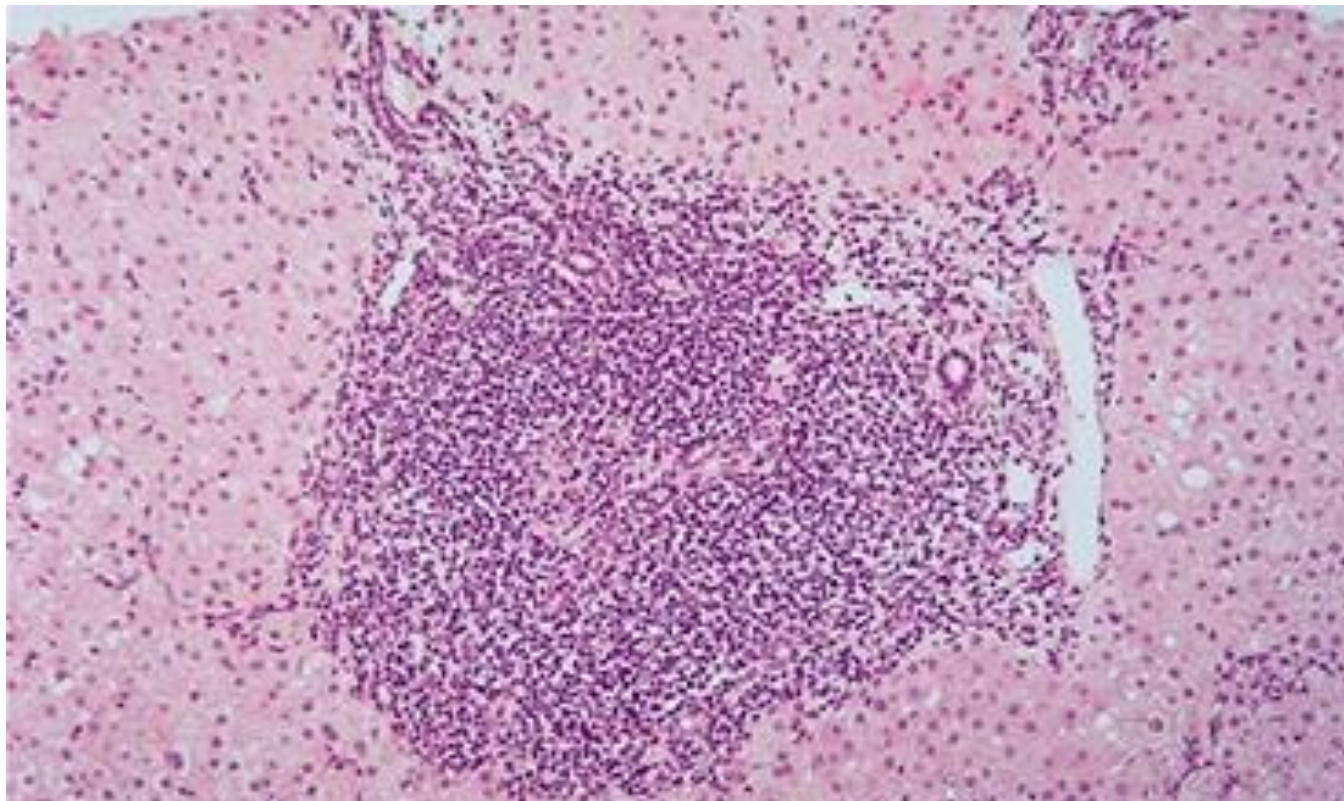
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Imunohistoquímica - HBcAg



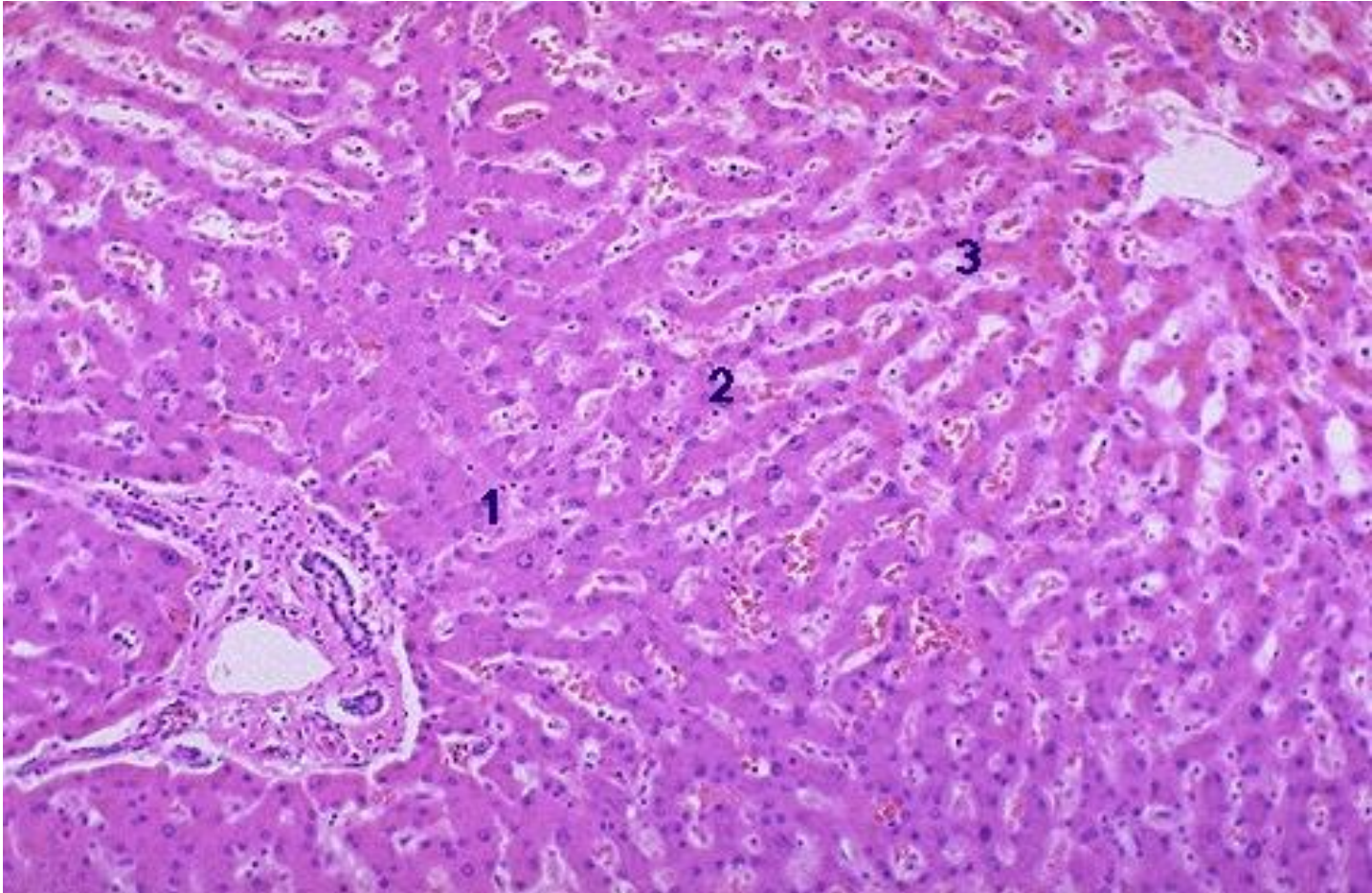
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Processo Inflamatório Crônico



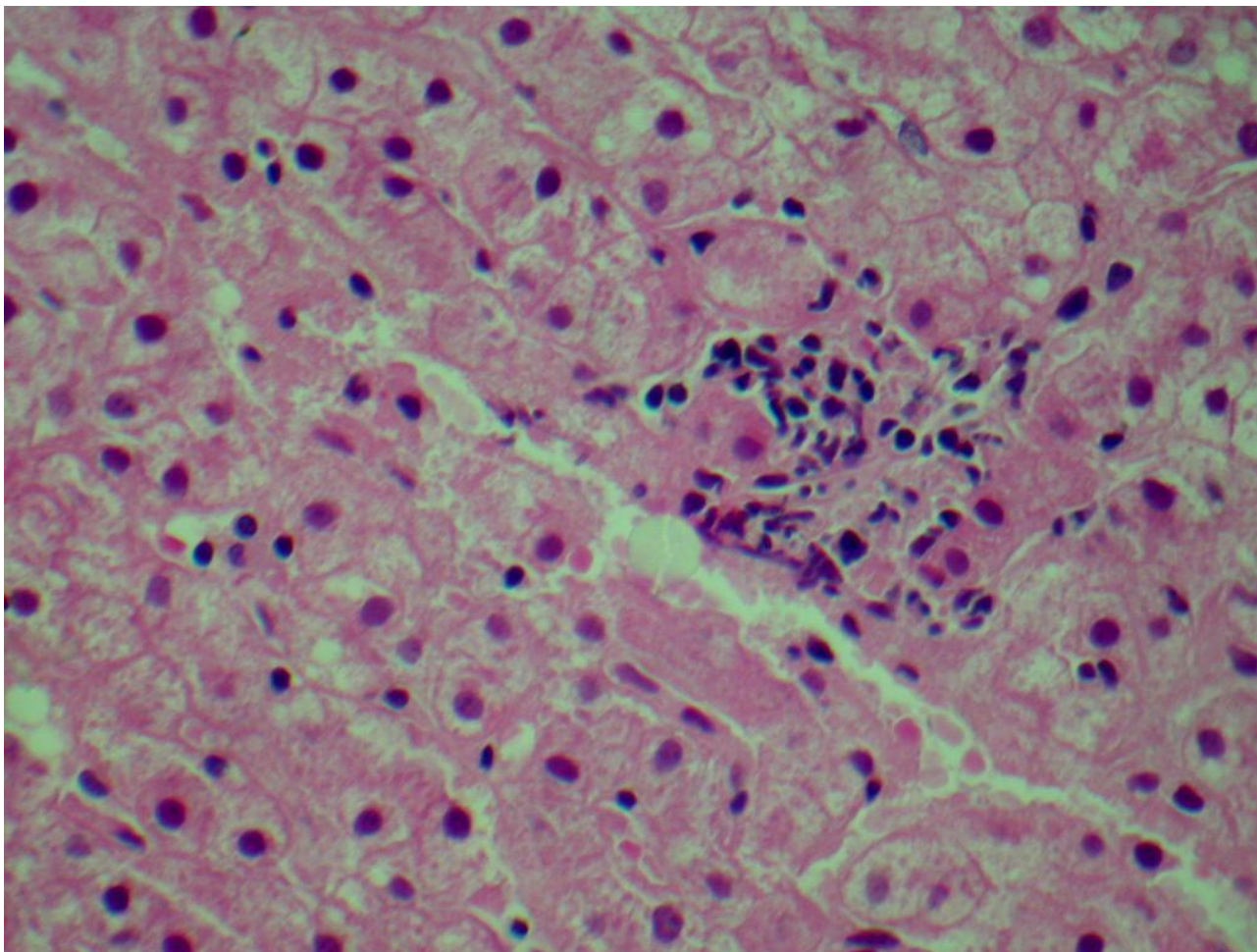
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- O fígado normal



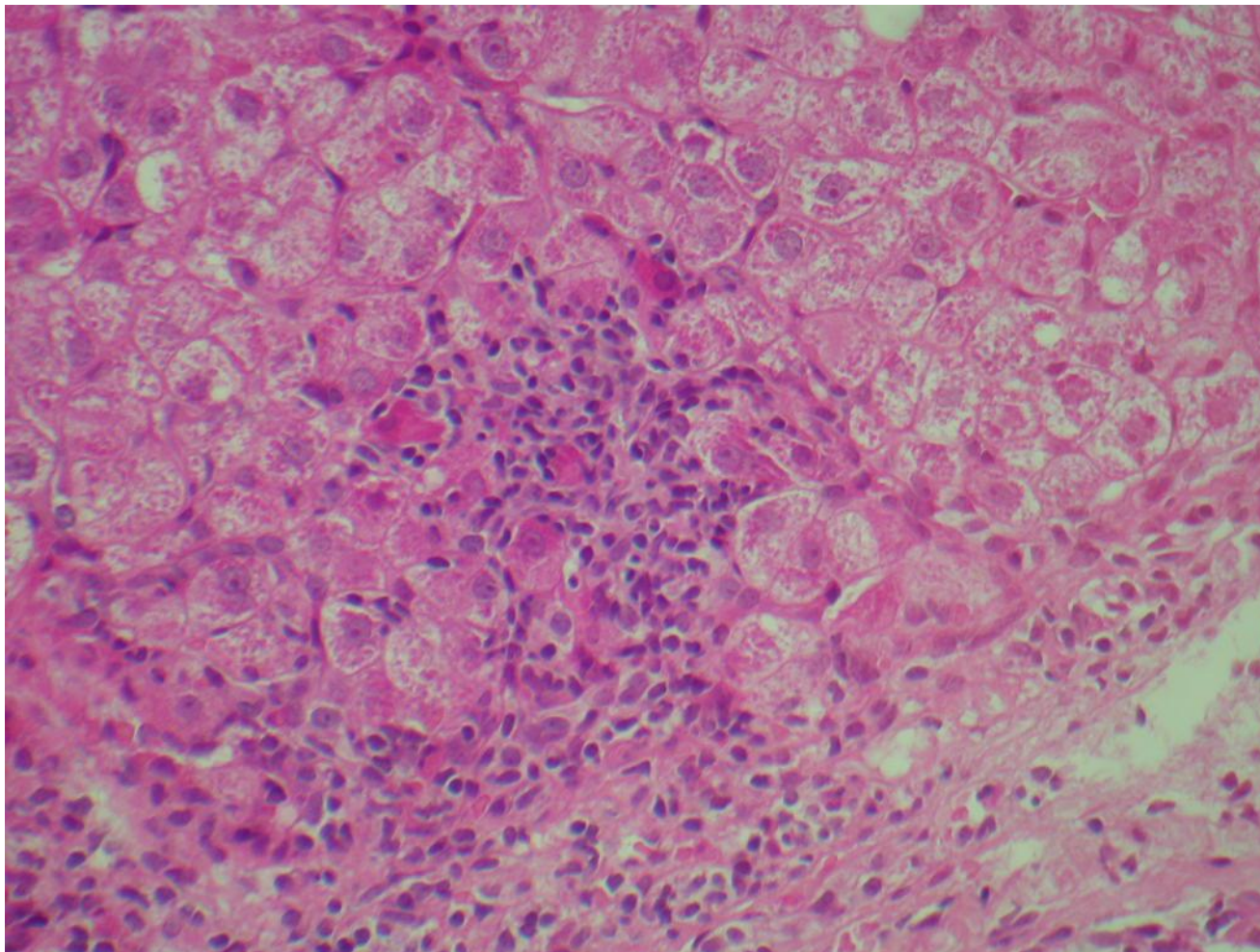
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Lesão Hepatocitária - Necrose



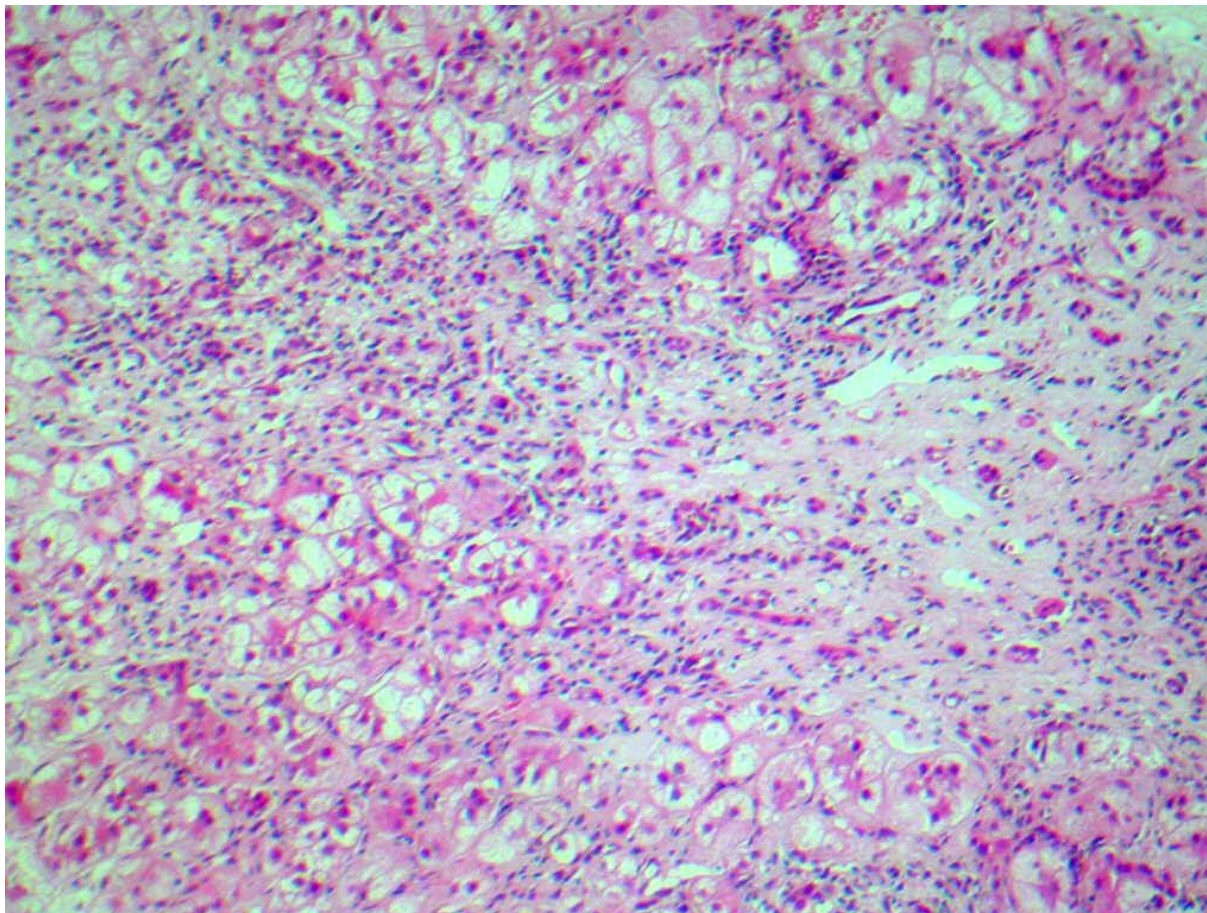
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Lesão Hepatocitária - Necrose



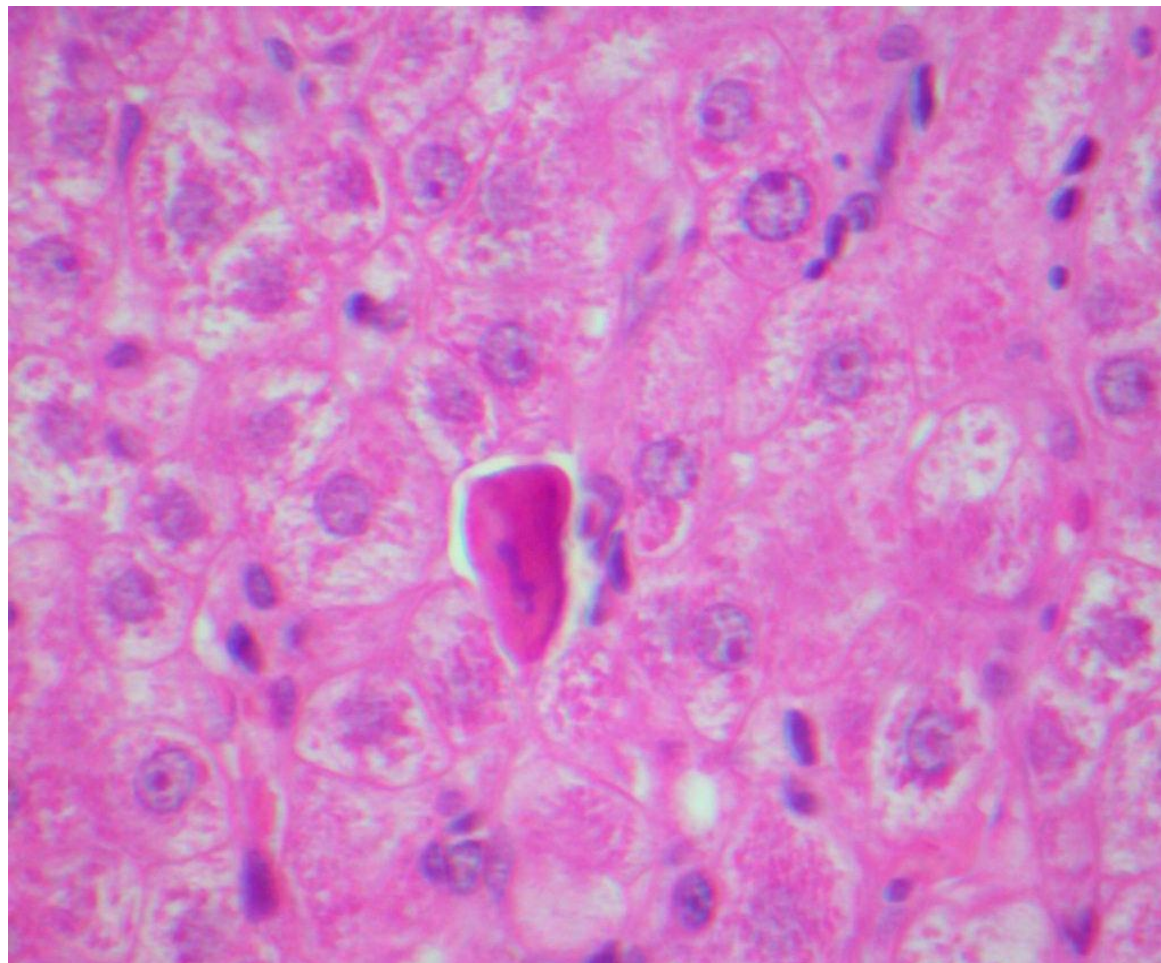
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Lesão Hepatocitária - Necrose



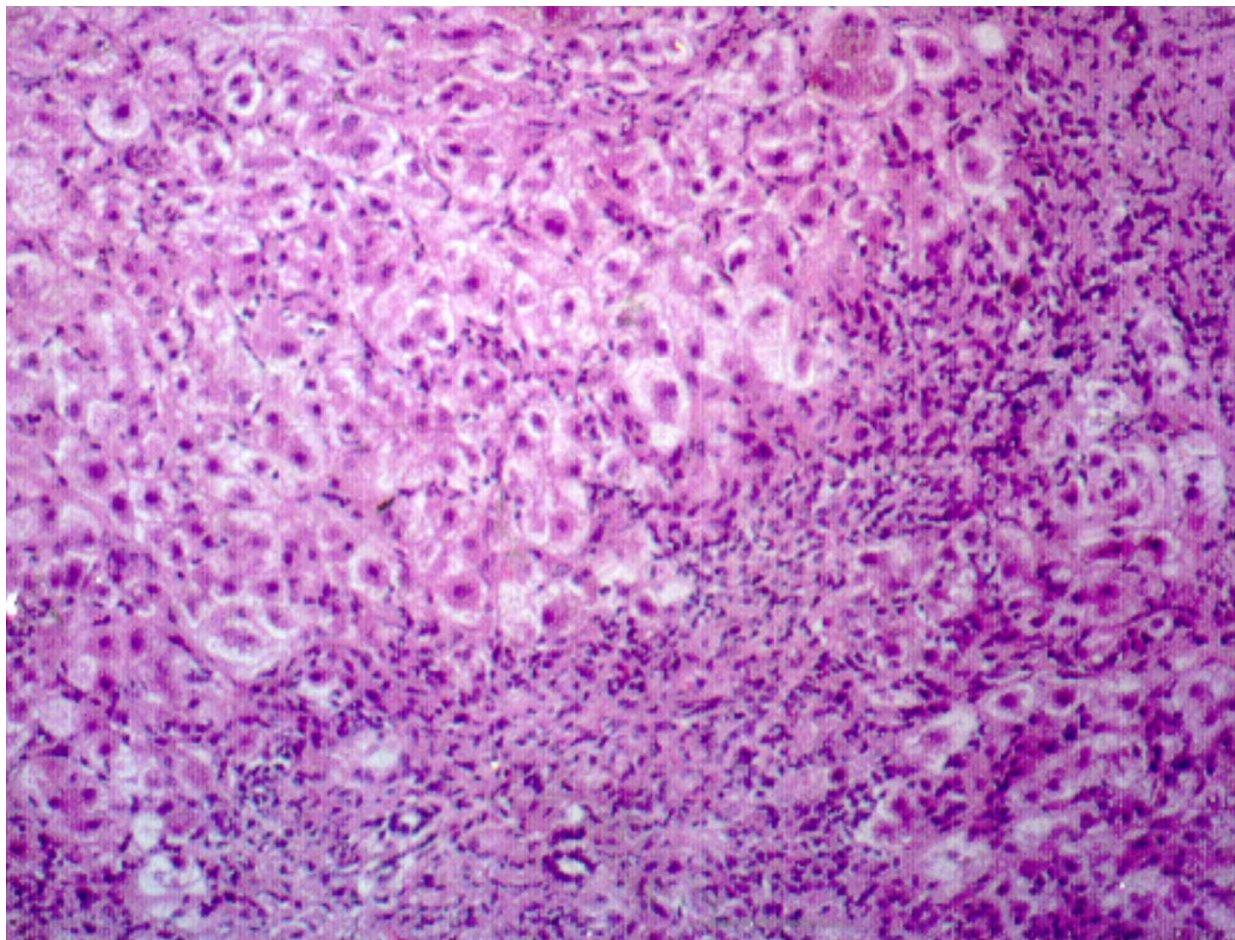
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Lesão Hepatocitária – Indução de Apoptose



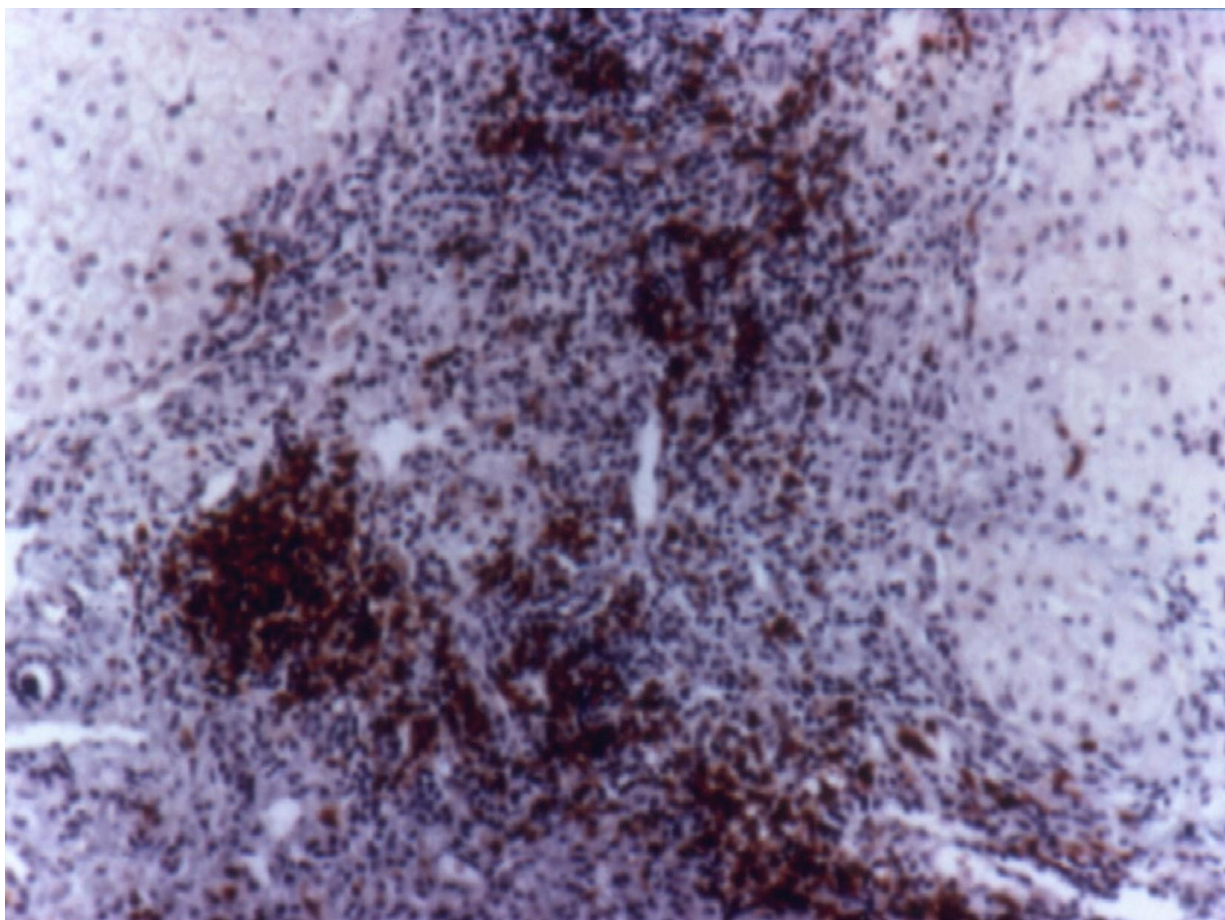
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Distribuição da lesão



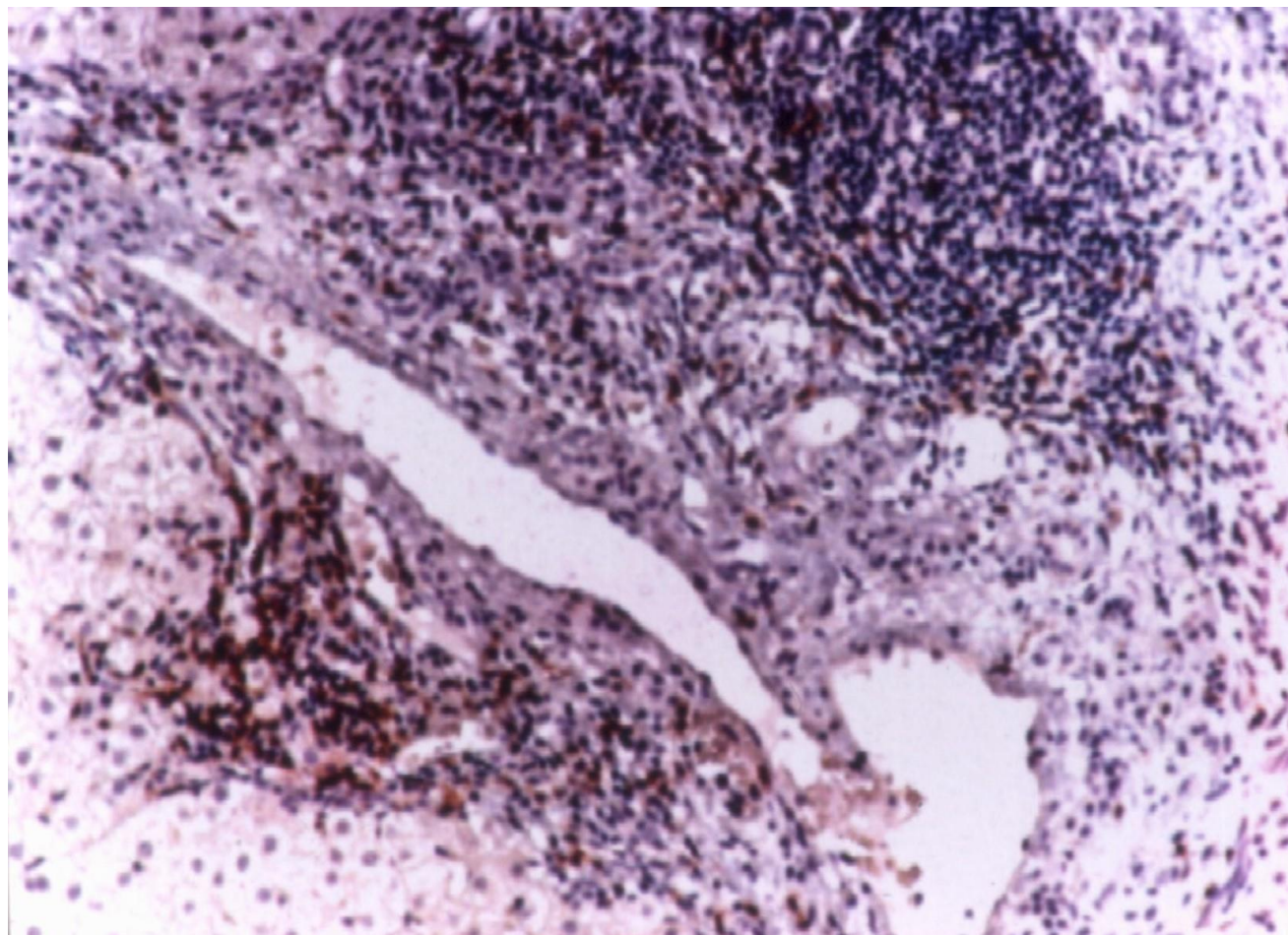
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Perfil de resposta – Linfócito B



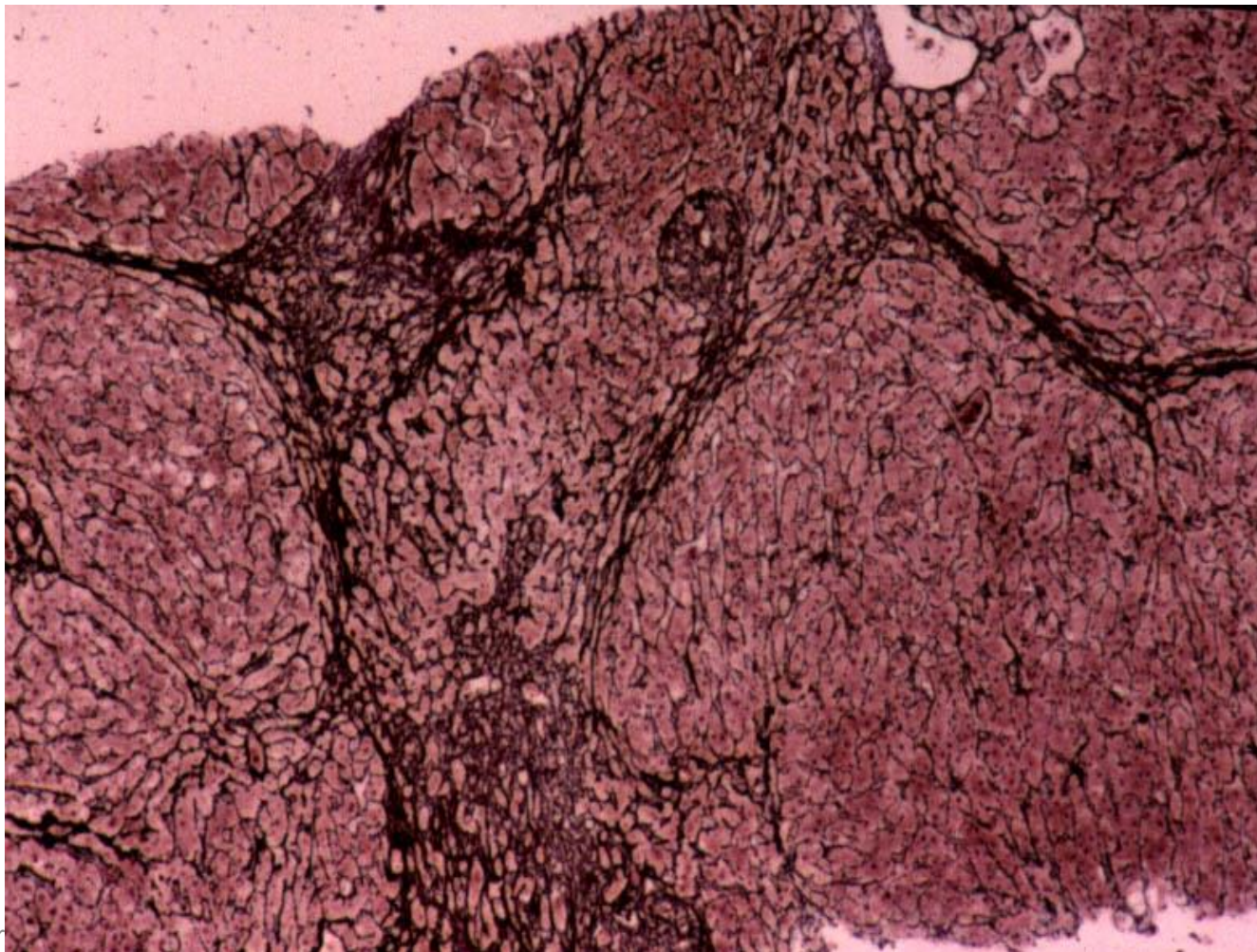
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Perfil de resposta – Linfócito T CD8



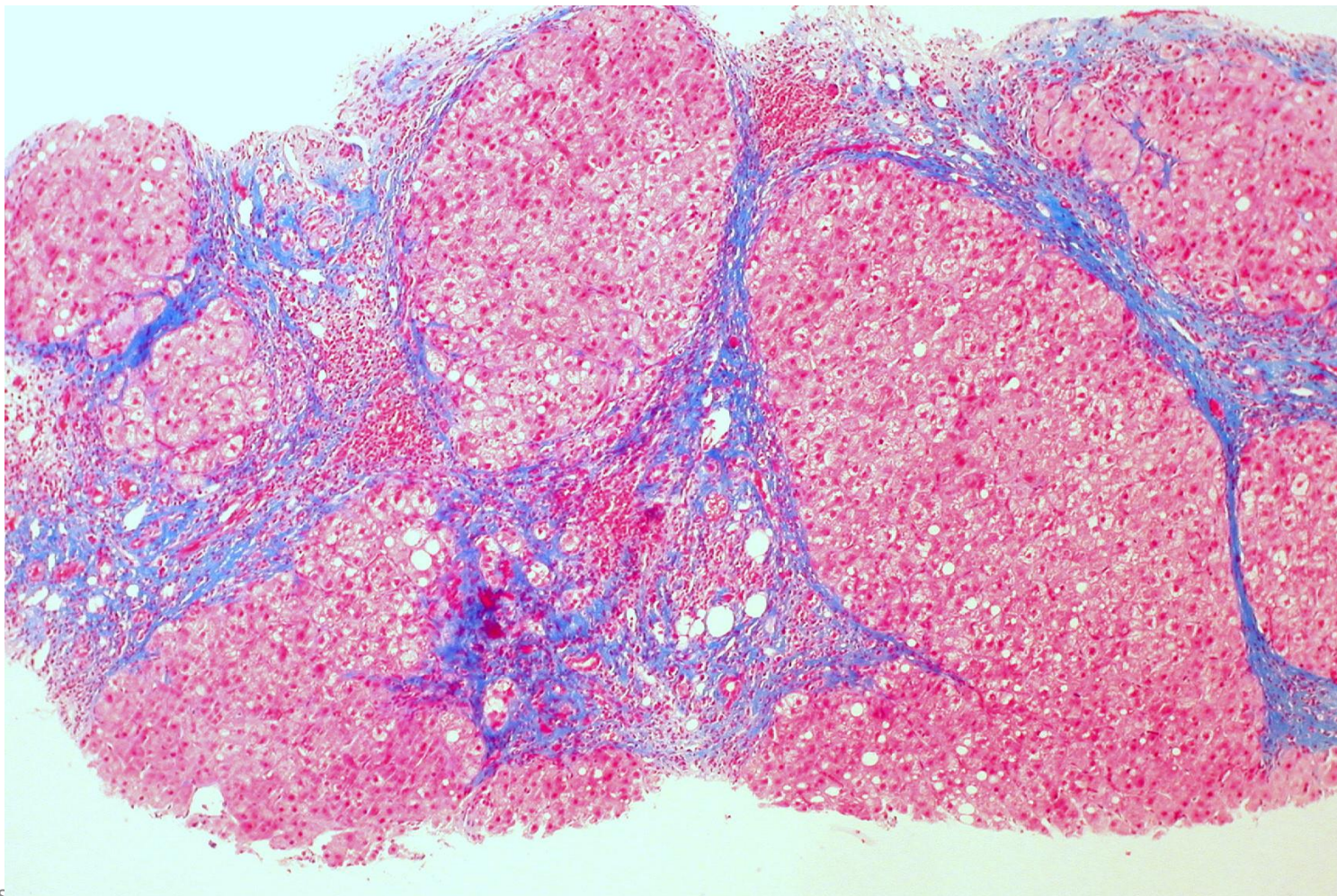
A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Alteração arquitetural – a agressividade da resposta



A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

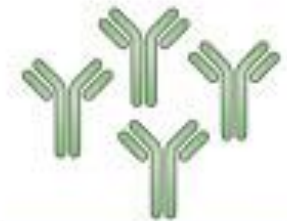
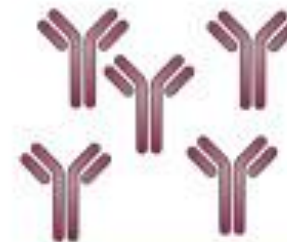
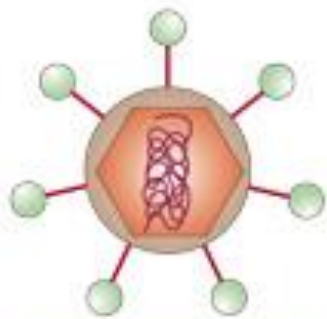
- Alteração arquitetural – a agressividade da resposta



Métodos diagnósticos das infecções virais

Direct methods

Indirect methods



Virus
isolation

Genome
detection

Antigen
detection

Serology
IgM

Serology
IgG

Specificity

Opportunity

HISTOPATOLOGIA

Depende da fase da doença

Fase aguda permite visualizar efeito citopático viral e identificar o agente

Fase crônica: lesões sequelares, nem sempre visualiza o agente

