

Patogênese da Infecção viral

Profa. Patricia C. B. Beltrão Braga

Depto de Microbiologia- ICB/USP



- Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios.
- Portanto, são parasitas obrigatórios de tecidos dentro do organismo.

O estabelecimento de uma infecção viral produtiva depende de:

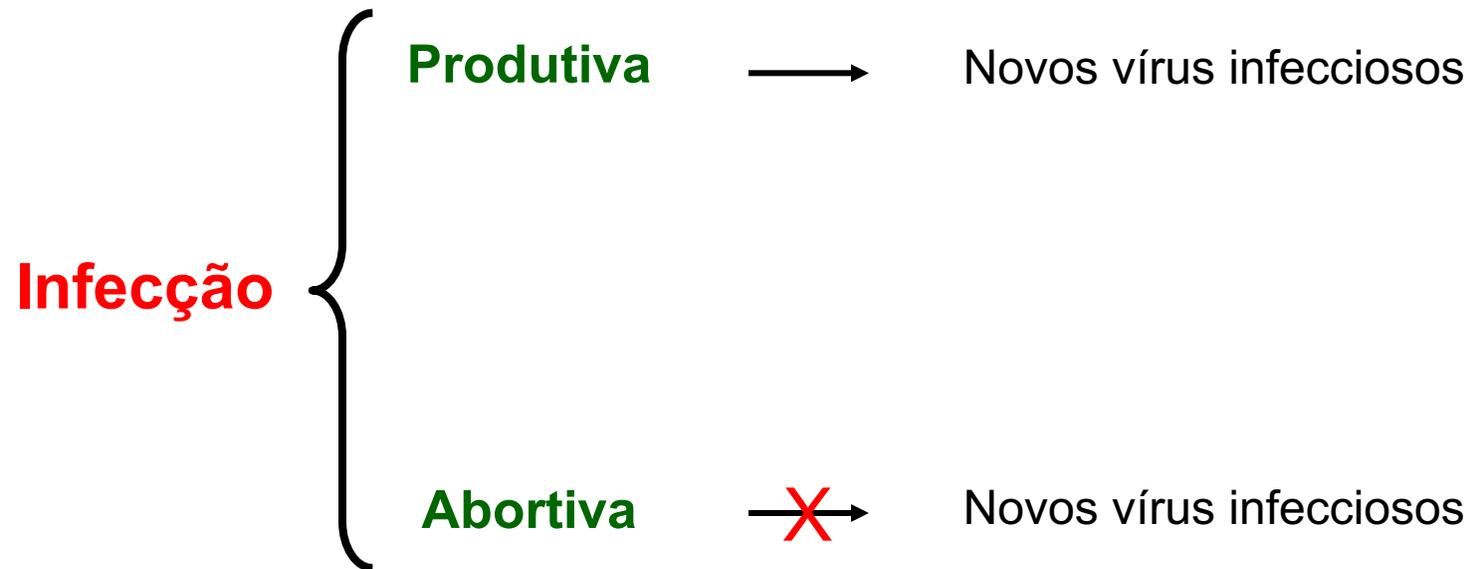
Susceptibilidade: existência de receptores para o vírus

Permissividade: presença de fatores celulares que permitam a replicação viral eficiente

Acessibilidade à célula alvo

Resposta imune: pode determinar o estabelecimento, eliminação ou persistência da infecção

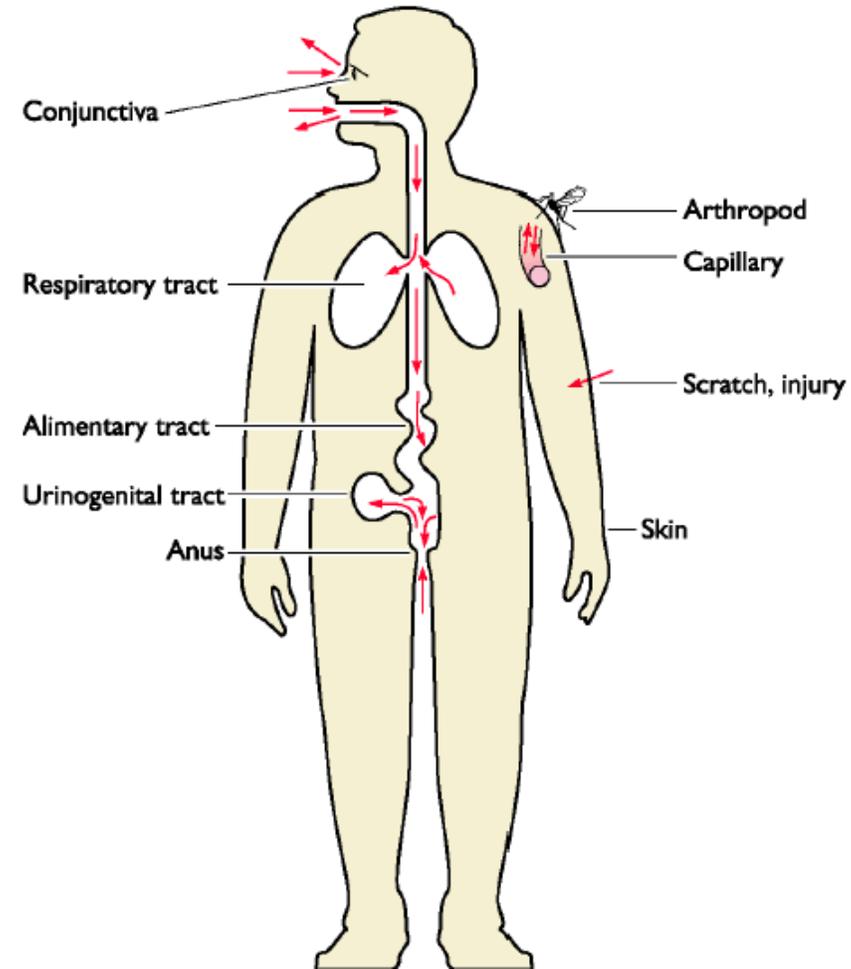
Infecção - mecanismo pelo qual o vírus introduz seu material genético na célula.



ENTRADA E DISSEMINAÇÃO VIRAL

Disseminação Viral - Entrada

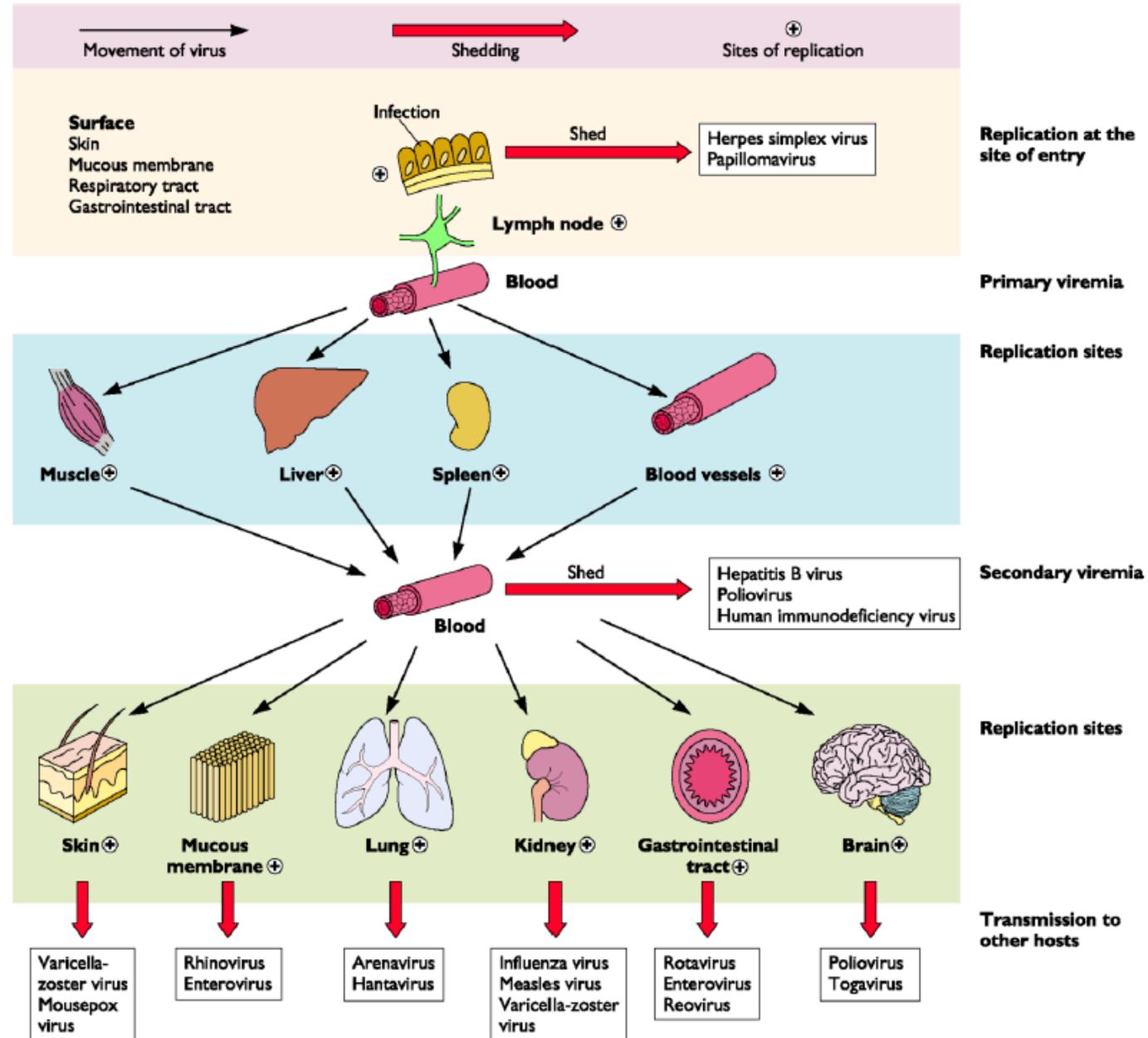
- Portas de Entrada =
 - Mucosa do sistema respiratório, digestório, urinário,
 - conjuntiva/córnea
 - Pele
 - Sangue: agulhas, picadas, transfusão,
 - sexual



A via respiratória é a mais comum.

Disseminação viral

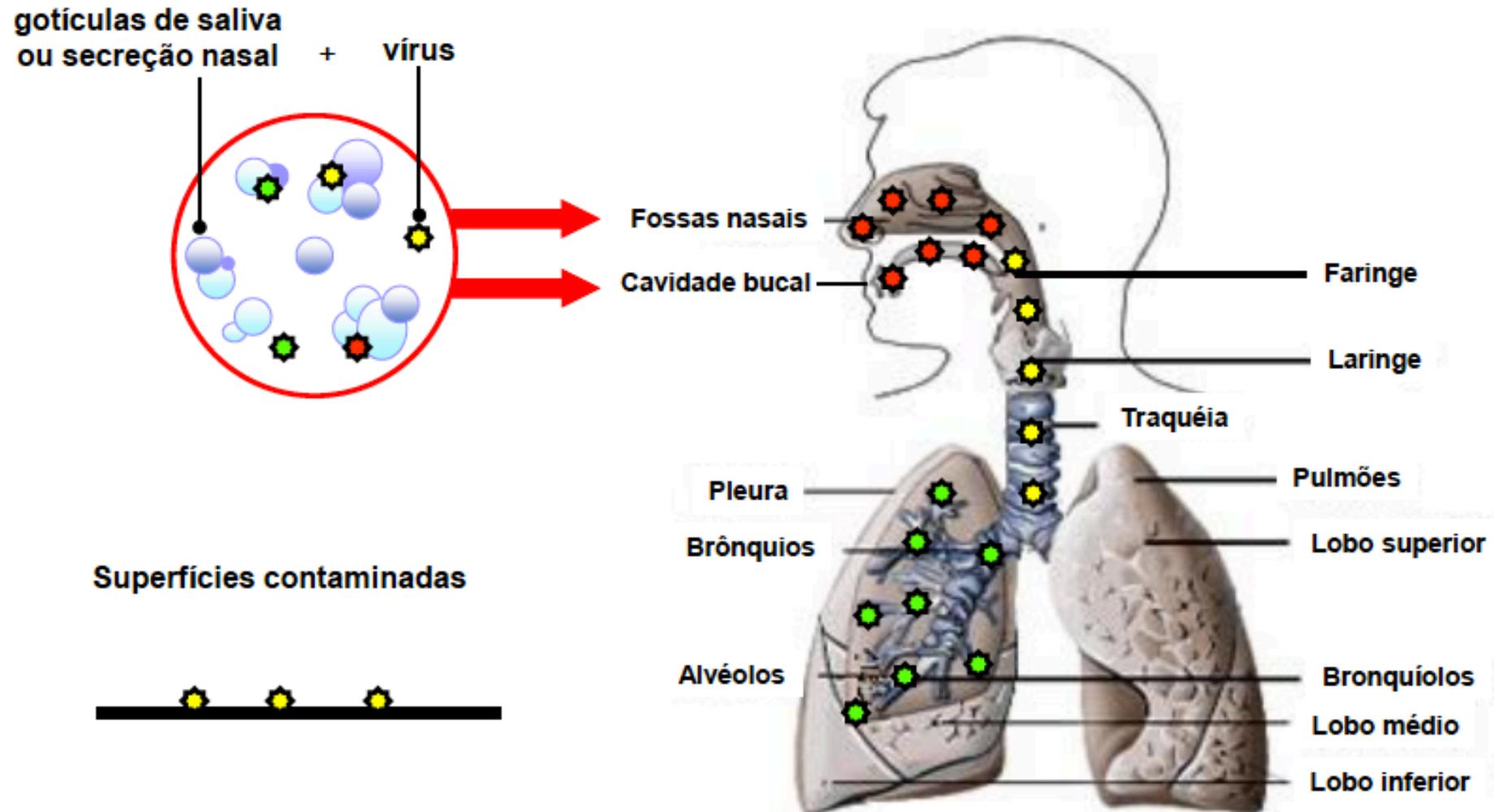
- A infecção pode ser localizada ou sistêmica.
- **Sítio primário** de replicação - junto à porta de entrada
- Passagem para o sistema linfático, amplificação.
- **Passagem para o sangue - viremia**
- **Sítio secundário** de multiplicação - órgãos alvo ou sistêmica, vários órgãos envolvidos



From Flint et al Principles of Virology ASM Press

TROPISMO

Rota de infecção dos vírus respiratórios



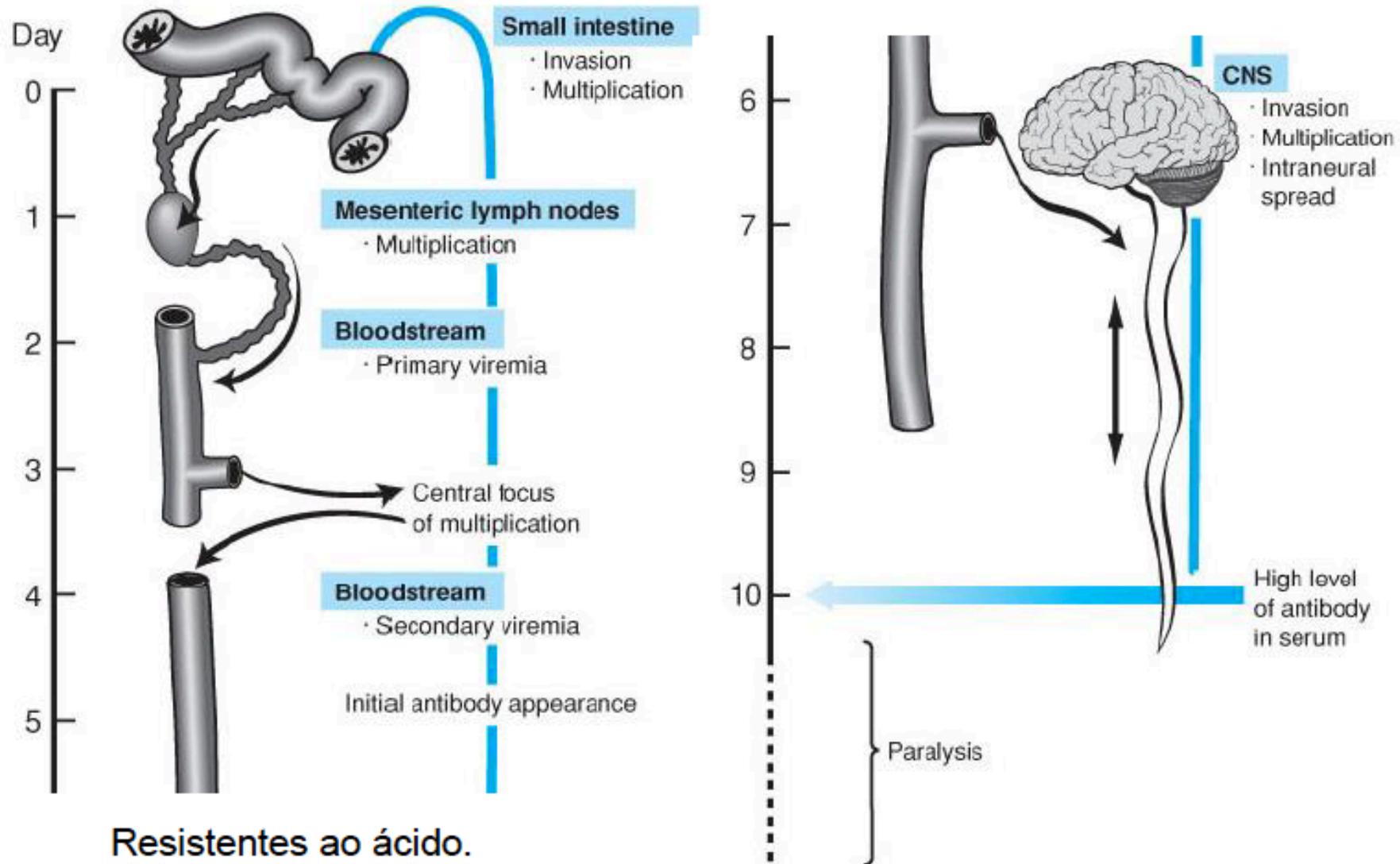
Disseminação viral hematogênica

Após entrada na corrente sangüínea os vírus se disseminam por via hematogênica.

- 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.

TROPISMO

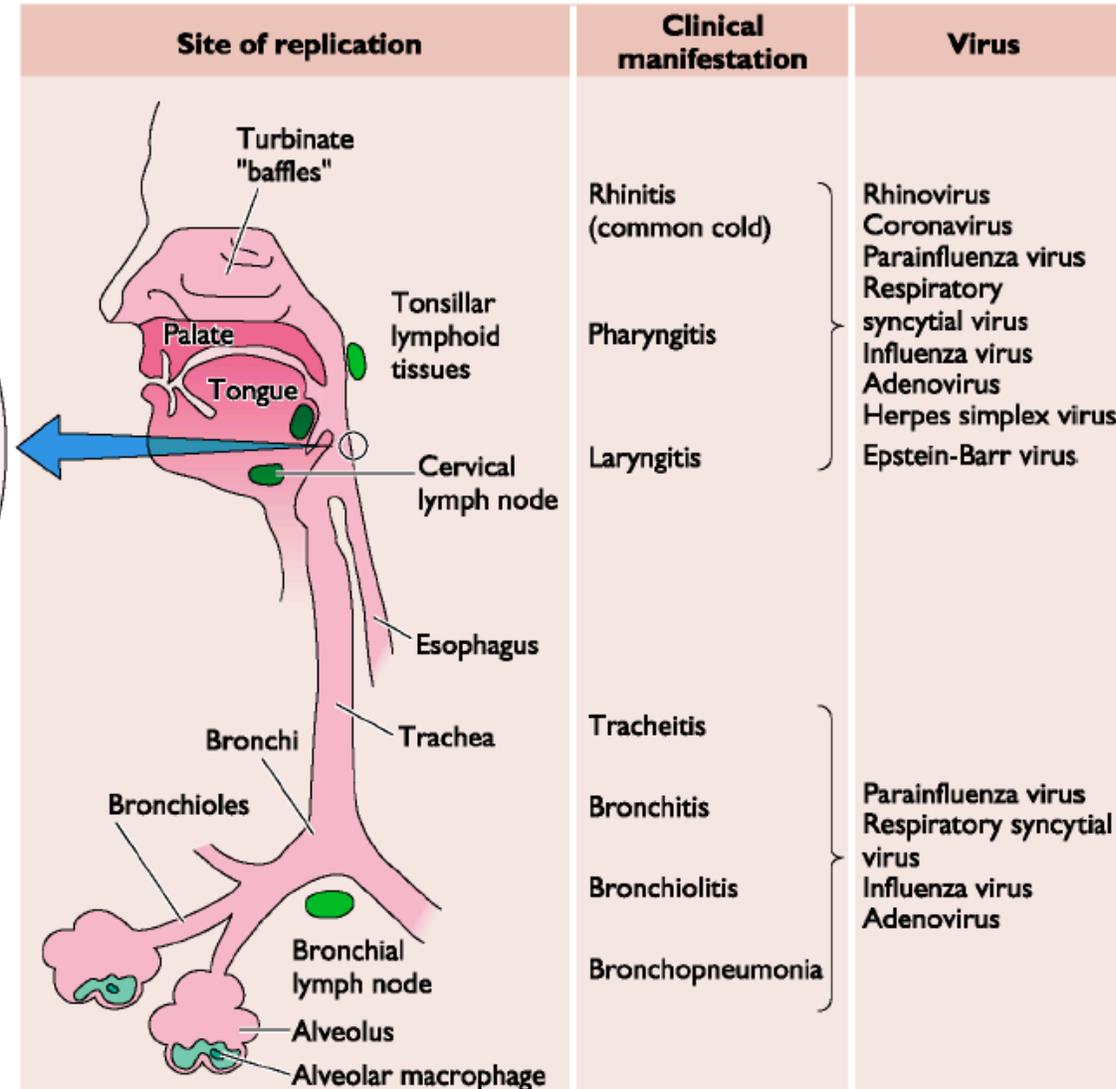
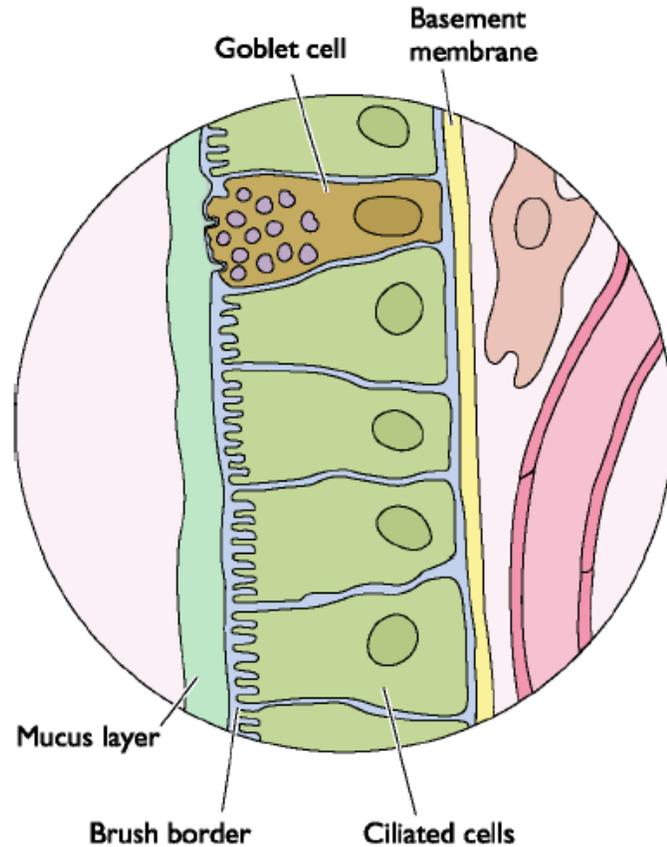
Poliovirus



Entrada via trato respiratório

- Área, superfície, do pulmão humano = 140 m²
- A transmissão respiratória ocorre por:
 - Aerosóis - vírus influenza
 - Contato direto – rinovírus
- A infecção pode ser
 - localizada – rinovírus
 - sistêmica – vírus influenza, SARS-CoV-2

Entrada via trato respiratório



Entrada via trato alimentar

- Virus que penetram e se multiplicam no trato alimentar precisam ser resistentes a variações de pH, ação de enzimas digestivas e a condições ambientais extremas.
- O epitelio intestinal é recoberto por células polarizadas, colunares, com microvilosidades.
- Parece uma excelente barreira, no entanto vários tipos de vírus replicam muito bem neste epitélio.

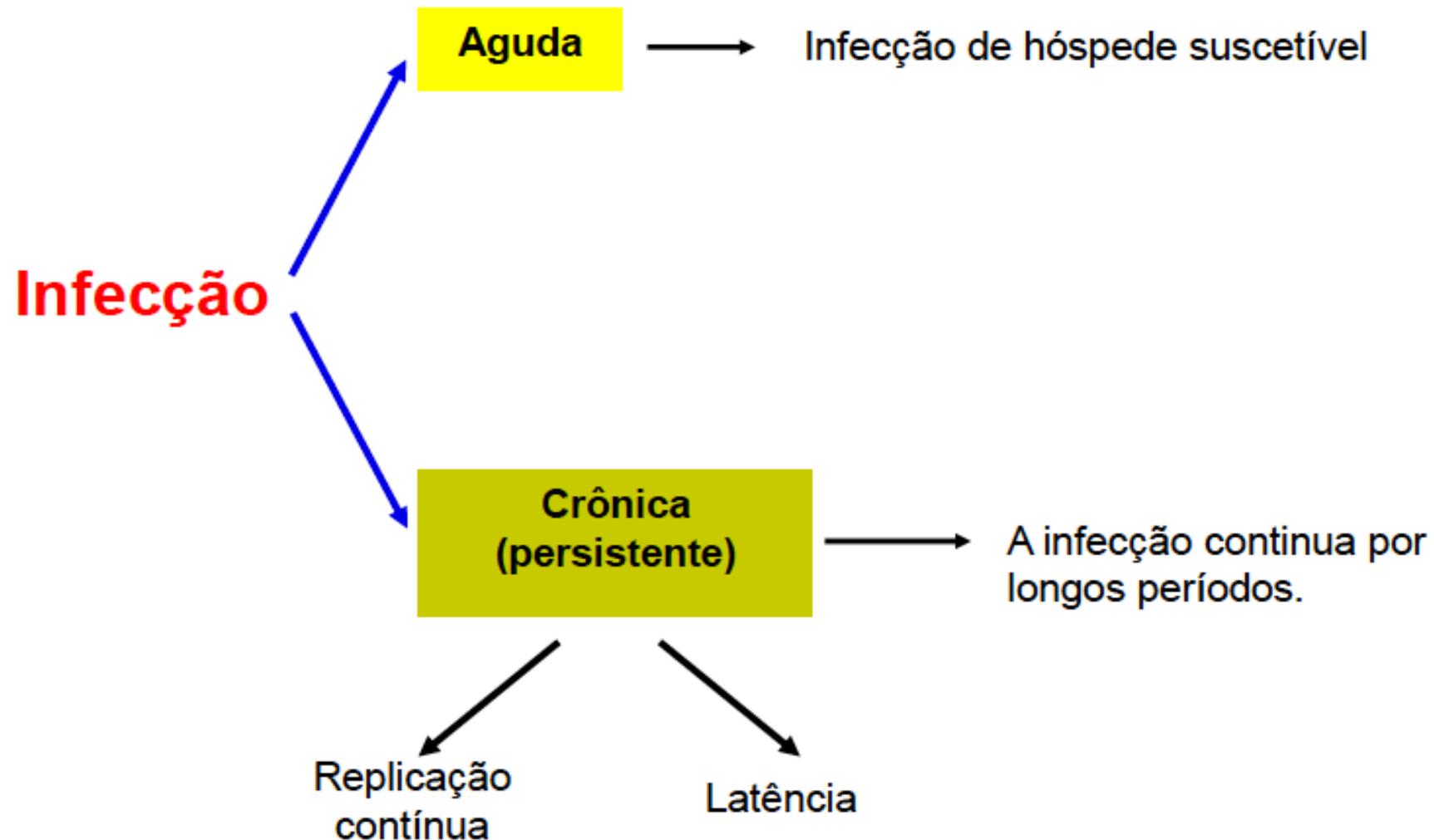
Vírus entéricos

Infecções localizadas: Rotavírus, Norovírus e Coronavírus causam diarreias.

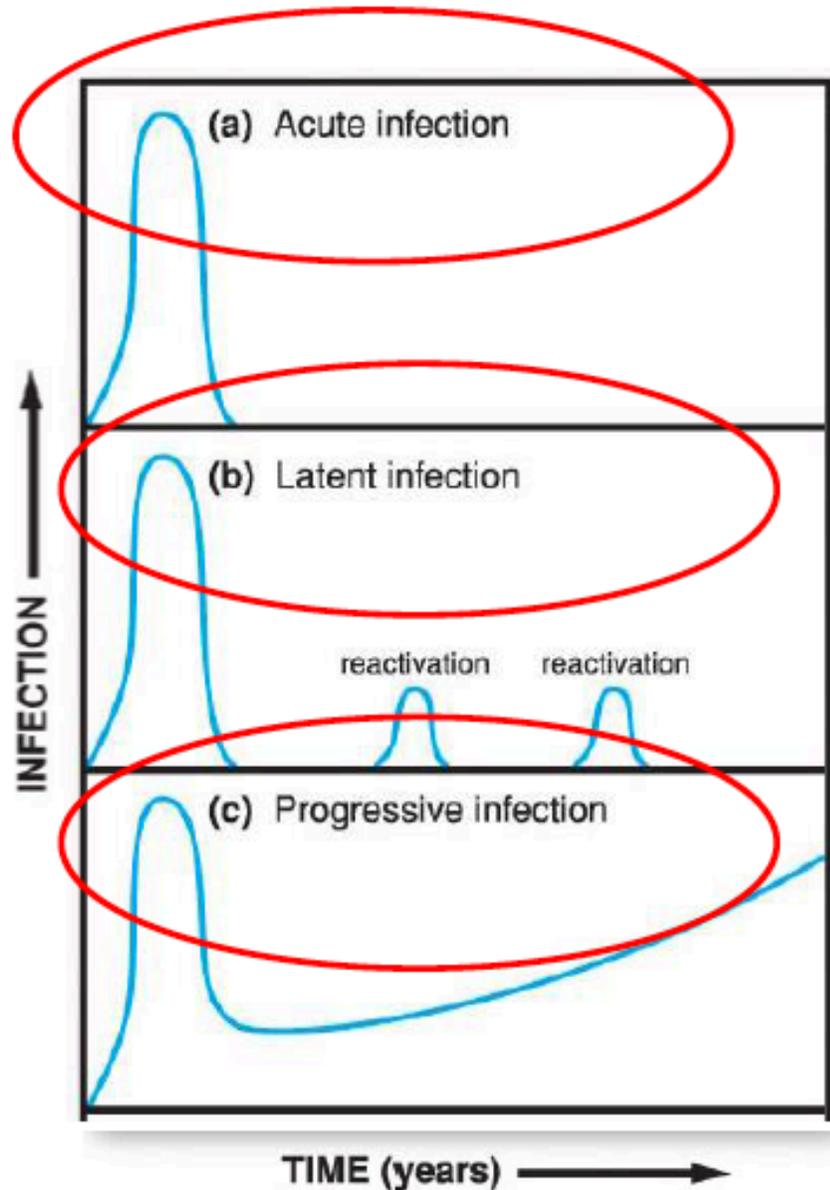
Infecções sistêmicas: Enterovírus (vírus da poliomielite, hepatite A, etc.), Reovírus, Adenovírus, Coronavírus.

PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

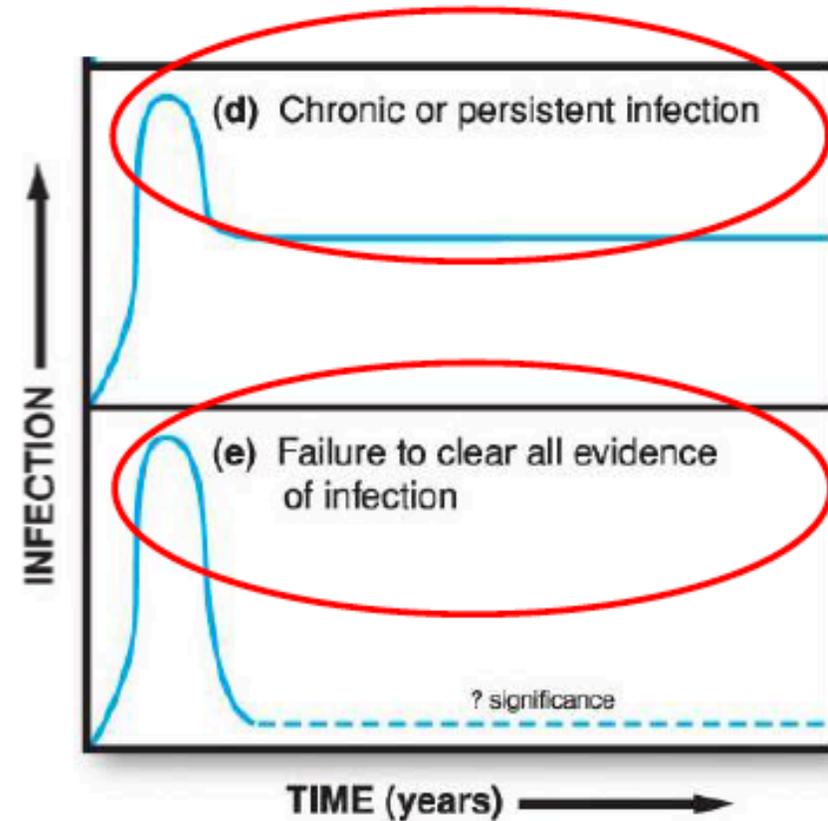
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



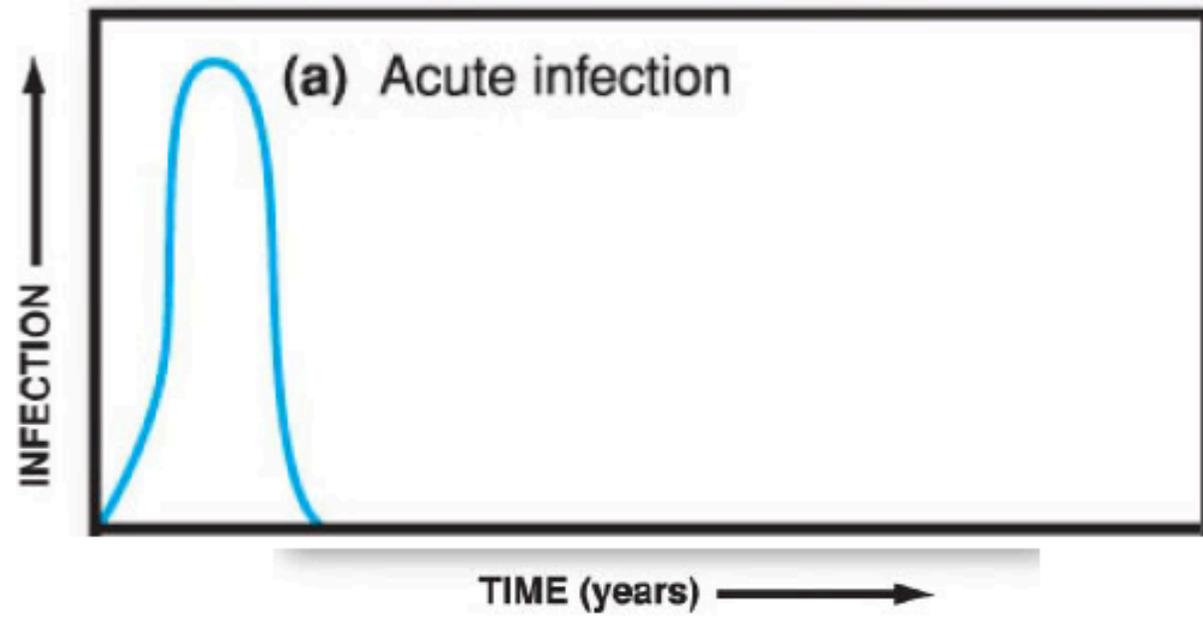
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



- Infecção não é sinônimo de doença.



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

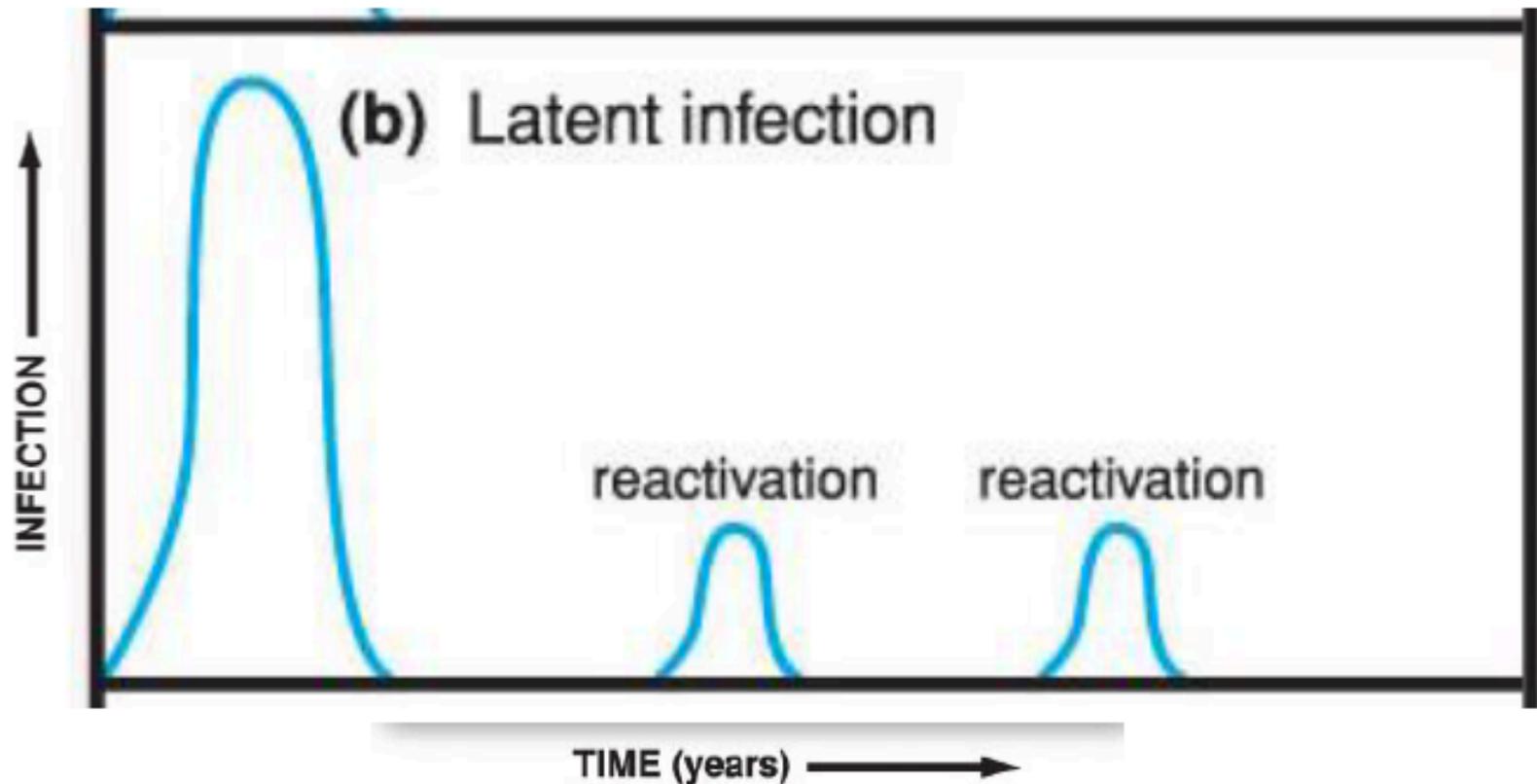


- Infecção restrita no tempo.
 - Rinovírus
 - Influenza
 - Rotavírus
 - Enterovírus

PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO LATENTE

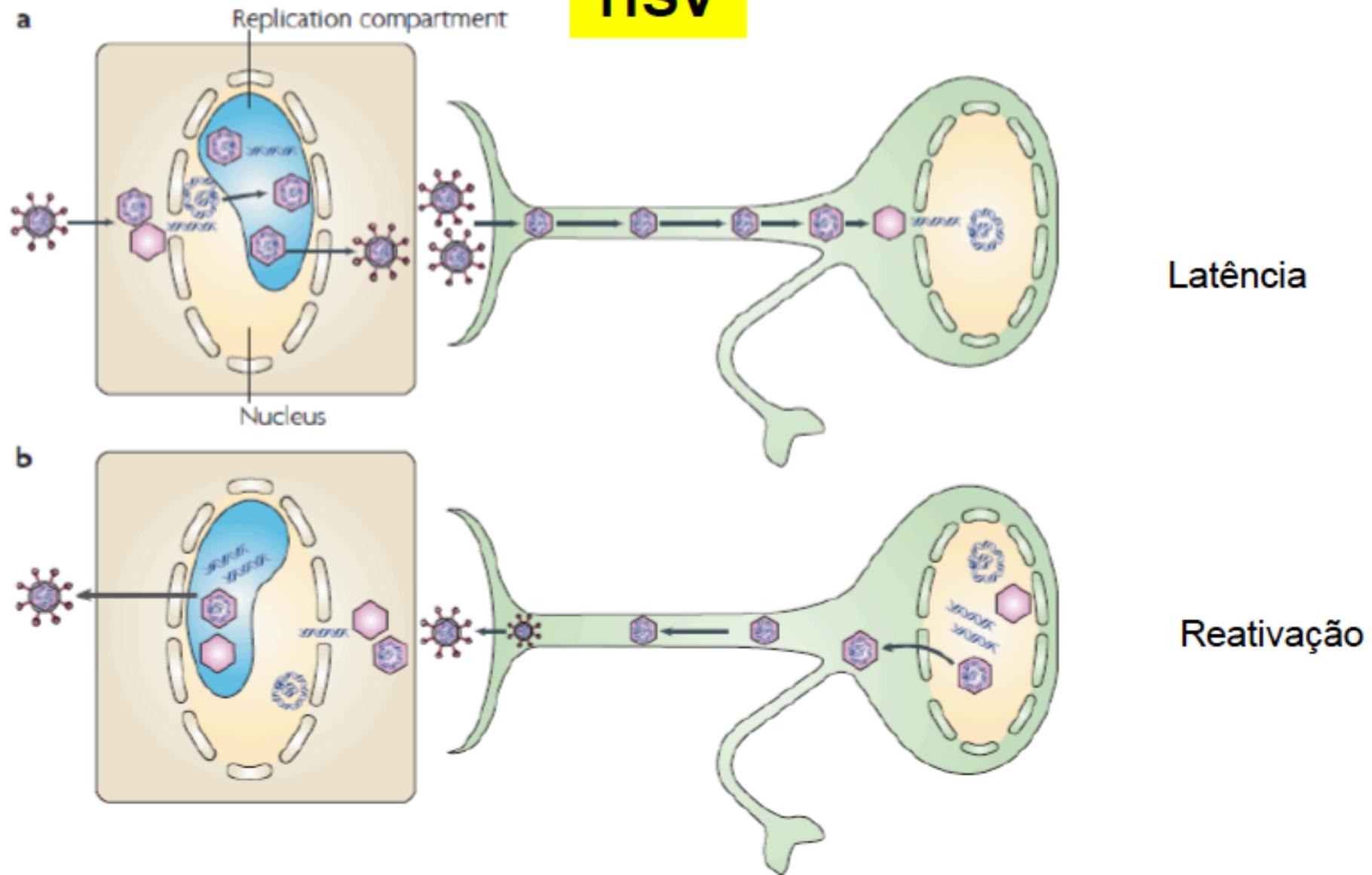
Latência – representa um estado transcricional e traducional único do vírus. O ciclo produtivo não funciona mas pode ser ativado a qualquer momento.



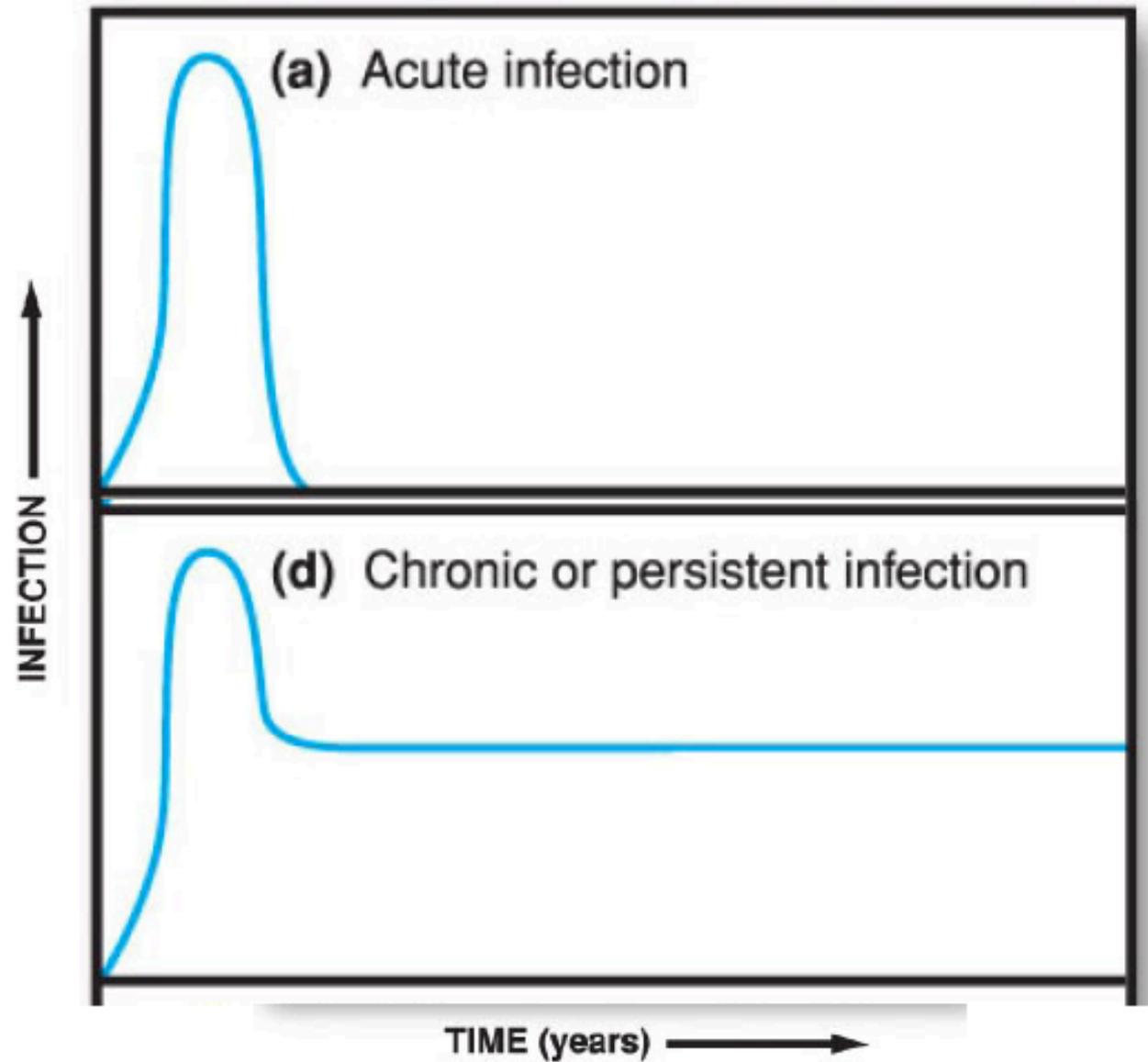
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO LATENTE

HSV



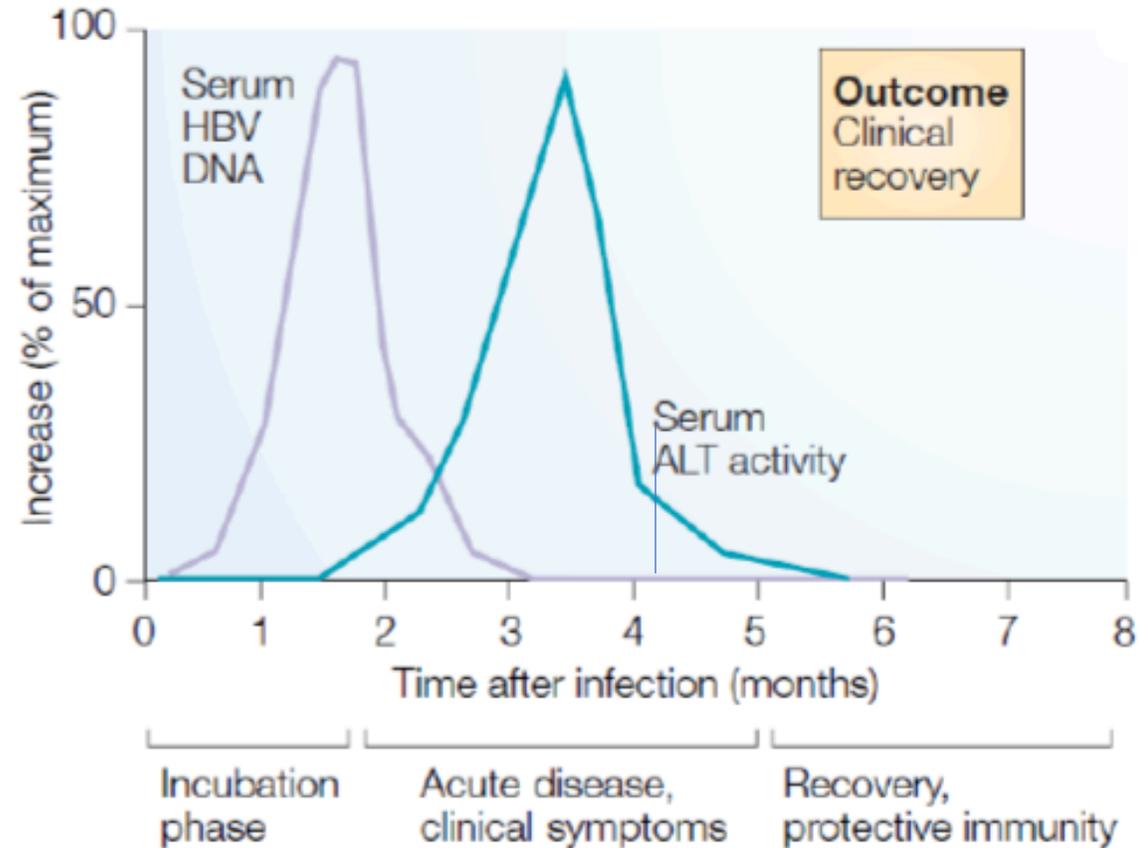
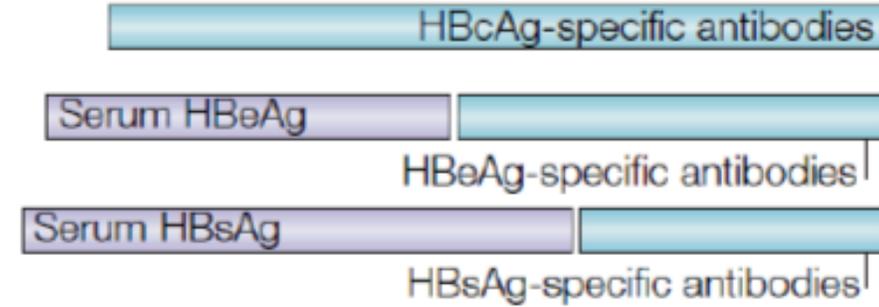
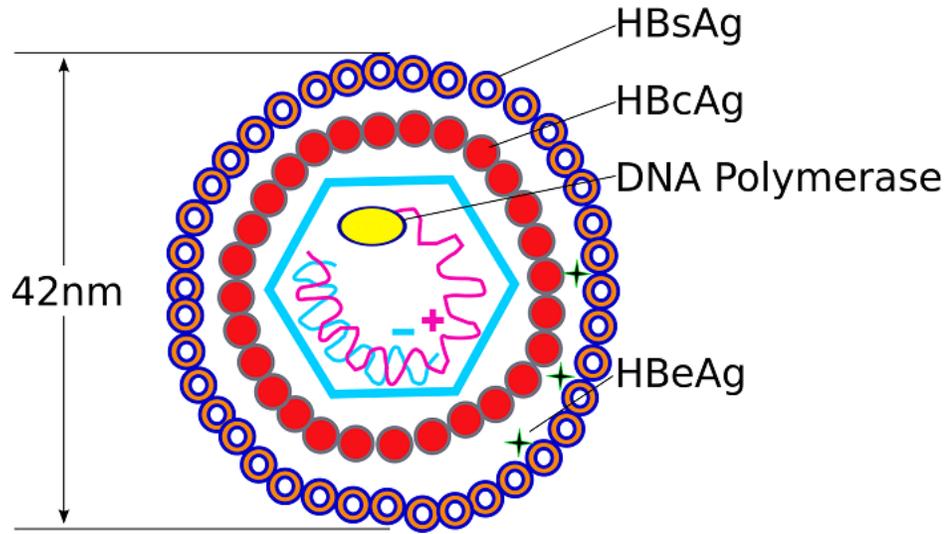
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO AGUDA

Hepatitis B (aguda)



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

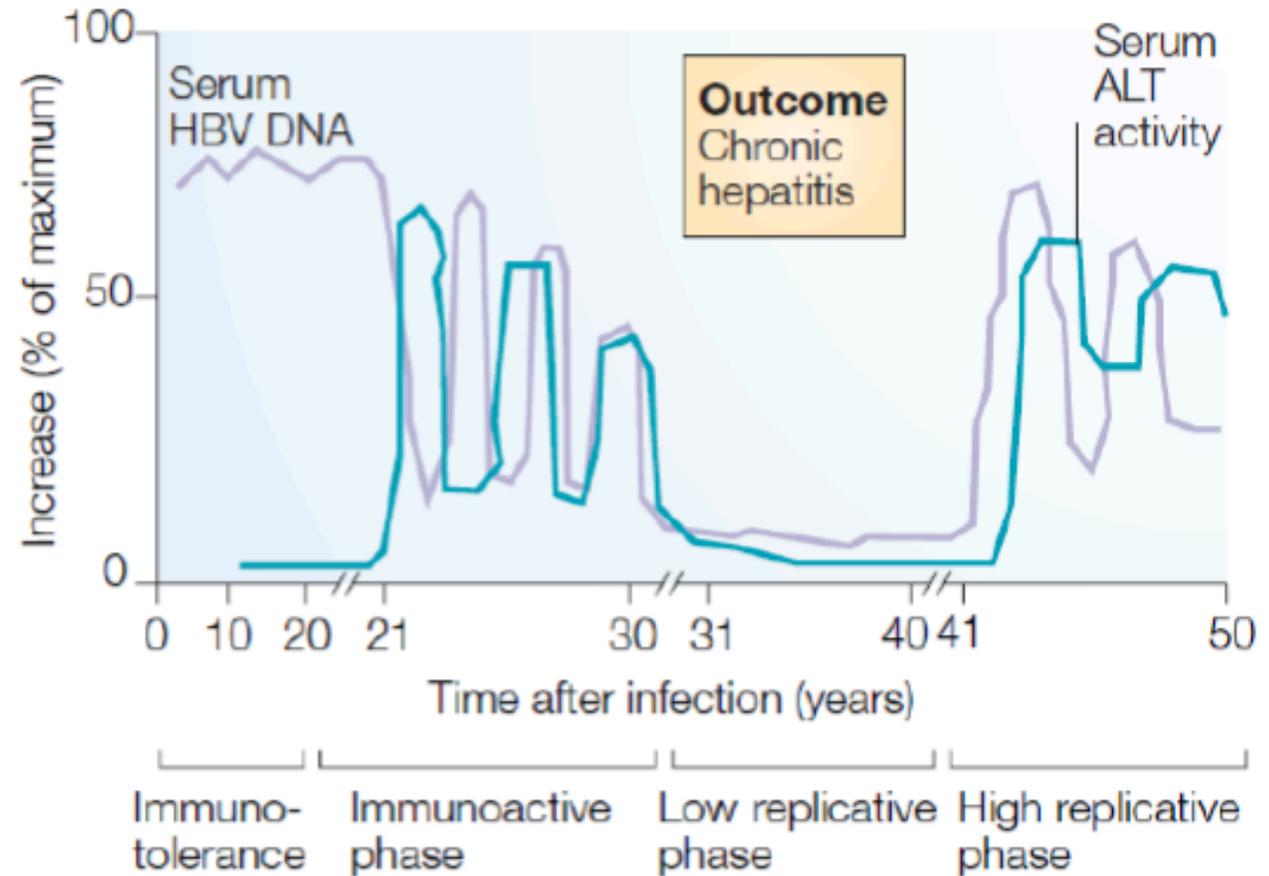
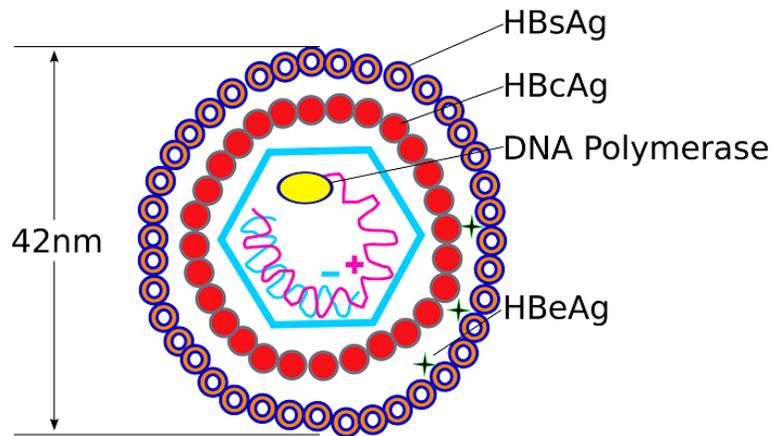
INFECÇÃO CRÔNICA

Hepatite B (crônica)

HBcAg-specific antibodies

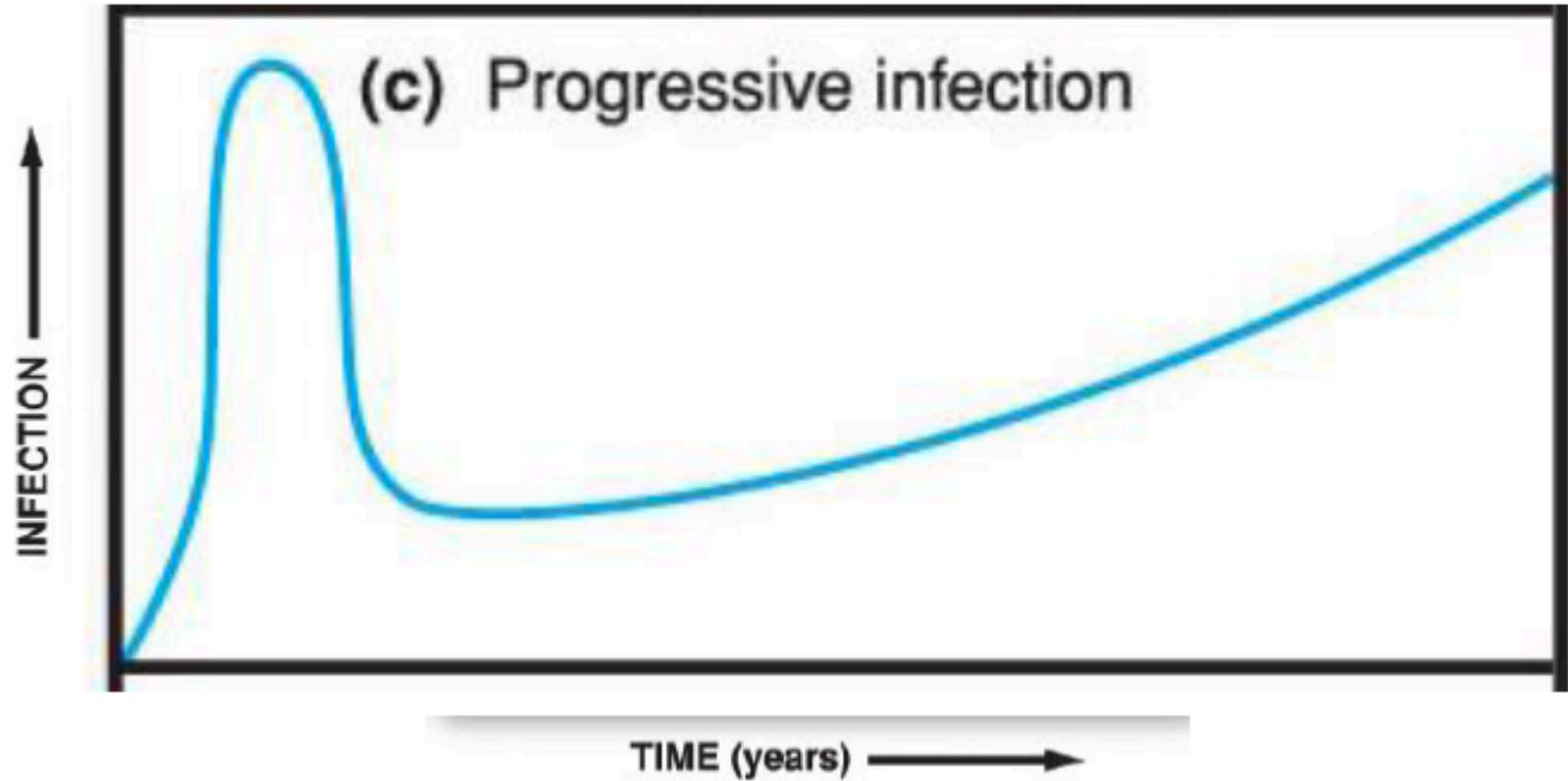
Serum HBeAg HBeAg-specific antibodies

Serum HBsAg



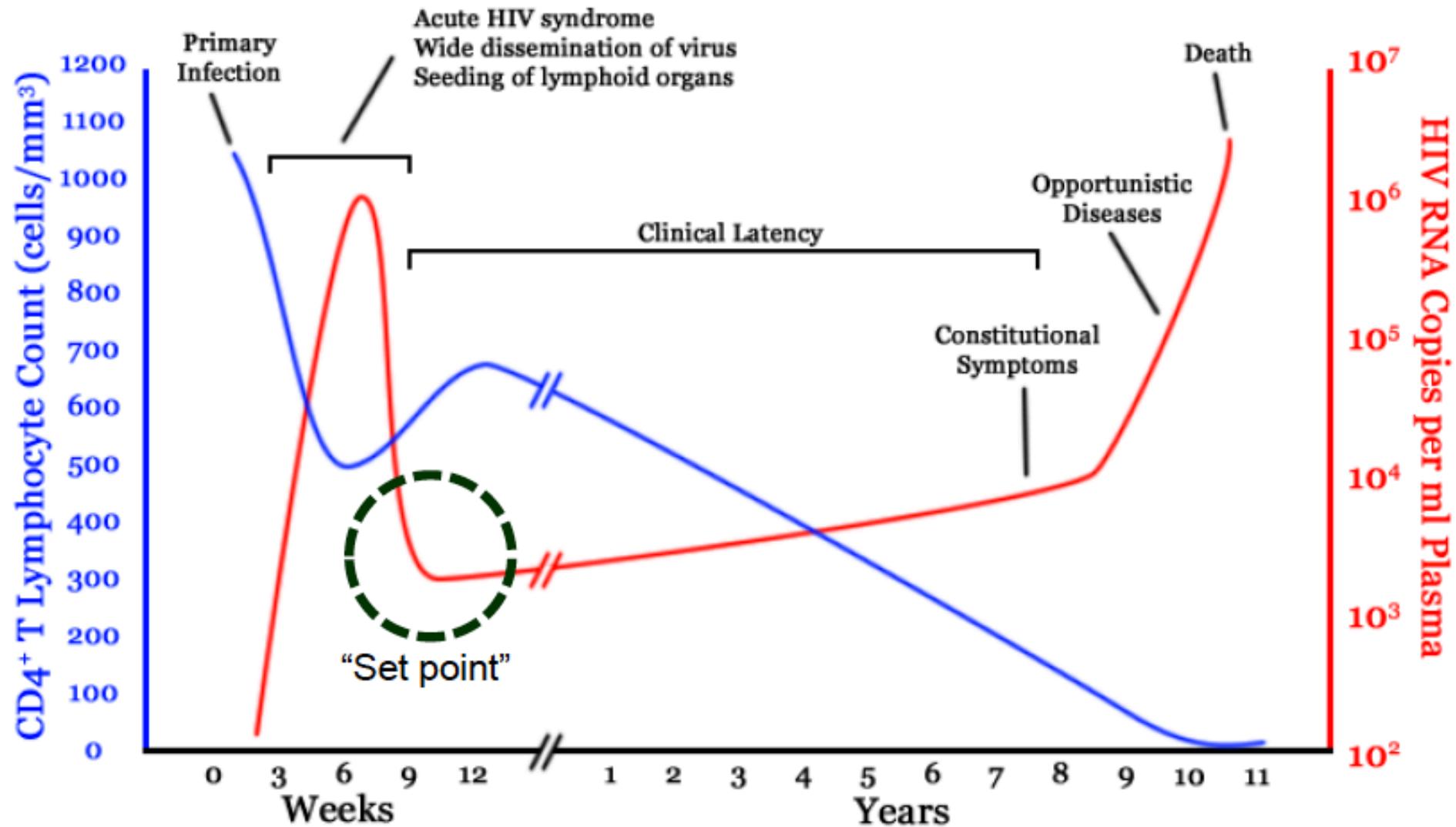
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO PROGRESSIVA

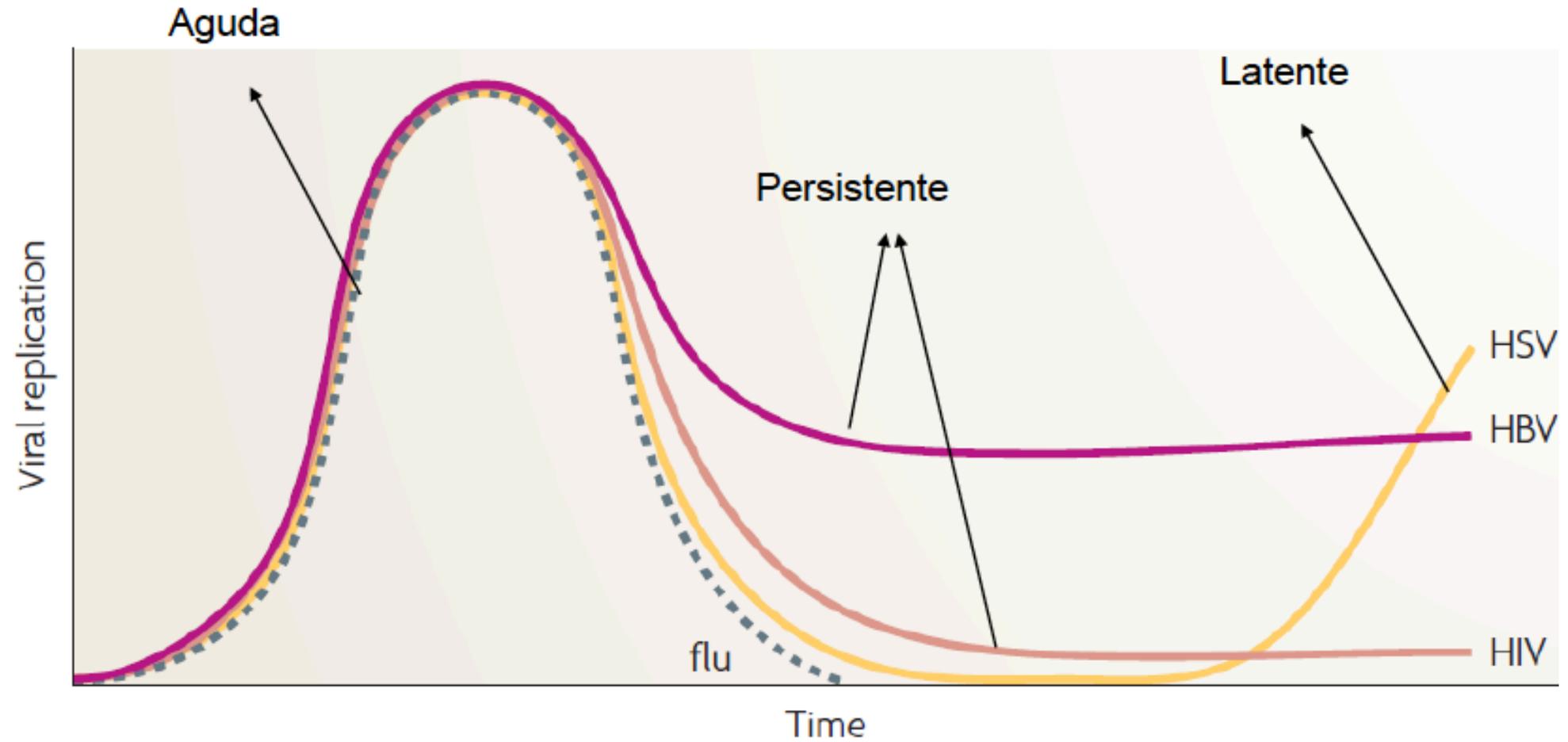


PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO PROGRESSIVA



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



PATOGÊNESE VIRAL

- A patogênese viral é o estudo da relação entre o vírus e o organismo infectado.
- O termo patogênese descreve a indução de doença pelo vírus e não apenas a infecção.

PATOGÊNESE VIRAL

- Infecção não é sinônimo de doença.
- Mecanismos importantes podem ser elucidados ao comparar indivíduos infectados assintomáticos e indivíduos com doença.

Patogênese viral

Destruição de tecidos

Indução e secreção de
citocinas inflamatórias

Disfunção celular

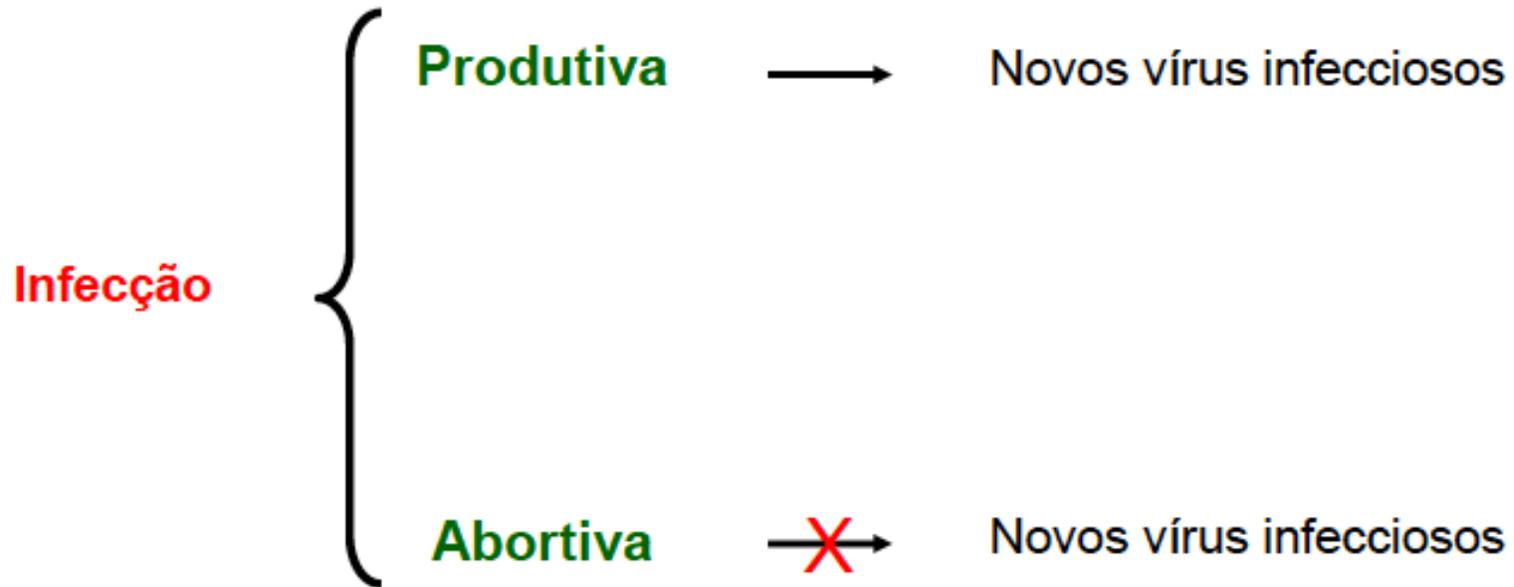
Efeito parácrino

Indução de tumores

- Definir em termos moleculares a diferença entre infecção e doença

PATOGÊNESE VIRAL

Infecção - mecanismo pelo qual o vírus introduz seu material genético na célula.



Infeção ≠ doença

VIRULÊNCIA

É a capacidade relativa de um vírus causar doença.

Existem diferentes tipos:

- Morte rápida
- Falência de órgãos
- Indução de tumores

Em geral, está associada à capacidade replicativa do vírus. No entanto, fatores como tropismo e a resposta do hospedeiro são importantes.

VIRULÊNCIA

Estirpes *virulentas* causam doença – *gripe espanhola*

Estirpes *avirulentas* ou *atenuadas* não causam doença, mas são capazes de infectar organismos - *vacinas*

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

VIRULÊNCIA

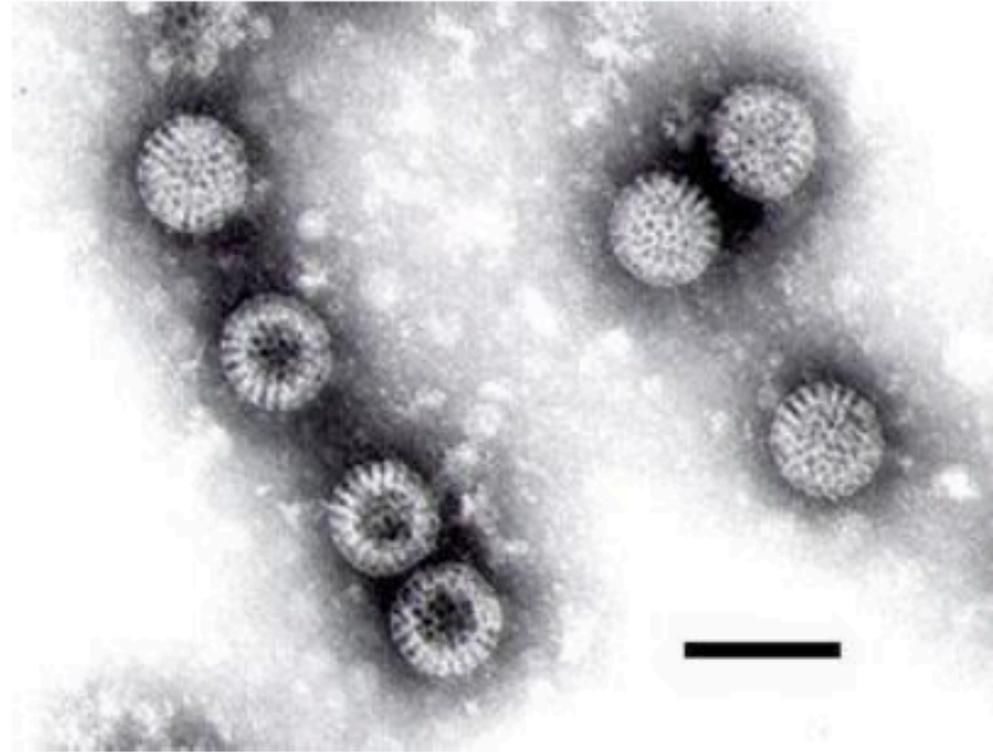
Fatores de Virulência são moléculas expressas por vírus que permitem que os mesmos:

- 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)

VIRULÊNCIA

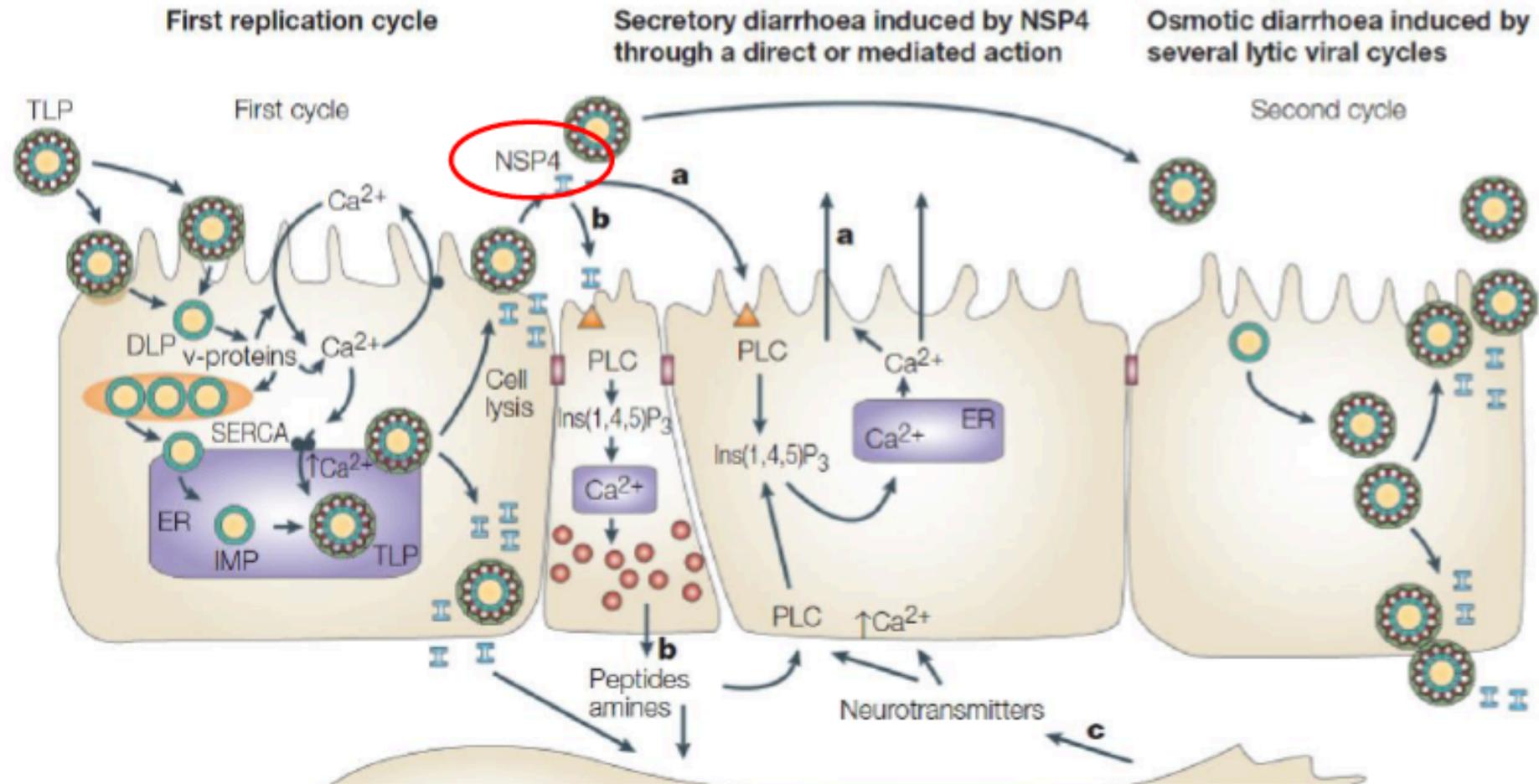
Rotavírus

- Família : *Reoviridae*
- Vírus não envelopado de ~60-80 nm
- Genoma de RNA (ds) segmentado
- Sete tipos: A-G



- O rotavírus é o principal vírus causador de diarreia em crianças.
- A proteína viral não estrutural NSP4, tem ação semelhante às enterotoxinas.
- desencadeia uma via de sinalização na mucosa intestinal que leva à elevação do potencial de Ca^{2+} que aumenta a secreção de Cloro = diarreia

VIRULÊNCIA Rotavírus



Segunda etapa: **lise das células** em escova, do epitelio intestinal, isto é, as células produtoras de lactase.

Consequente, acúmulo de lactose no lúmen que é compensado pela liberação de água = **diarréia osmótica**

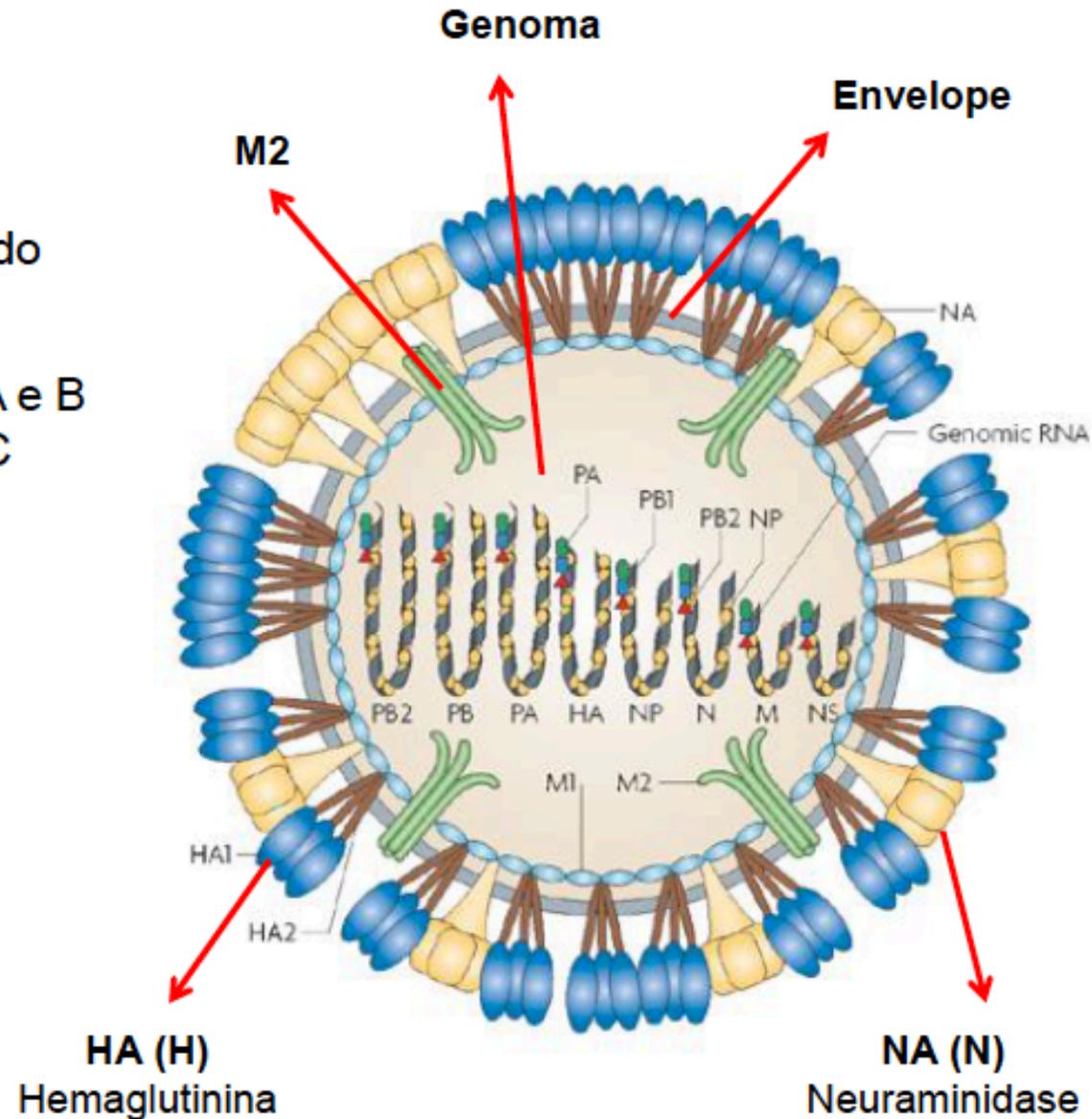
VIRULÊNCIA

Vírus influenza

Família : *Orthomyxoviridae*

- Vírus envelopado de ~100 nm
- Genoma de RNA (-) segmentado
- Três tipos: A, B, C
 - 8 segmentos em influenza A e B
 - 7 segmentos em influenza C

Tipo A: Eqüinos, suínos, aves e humanos



VIRULÊNCIA

Pandemias por influenza

1918	H1N1	Gripe Espanhola	20-40 milhões de mortes
1957	H2N2	Gripe Asiática	1-2 milhões de mortes
1968	H3N2	Gripe de Hong-Kong	700,000 mortes
1977	H1N1	Re-aparição	Sem pandemia
1997	H5N1	Gripe aviária	poucos mortos, mas...
2009	H1N1	Gripe suína	milhares de mortos

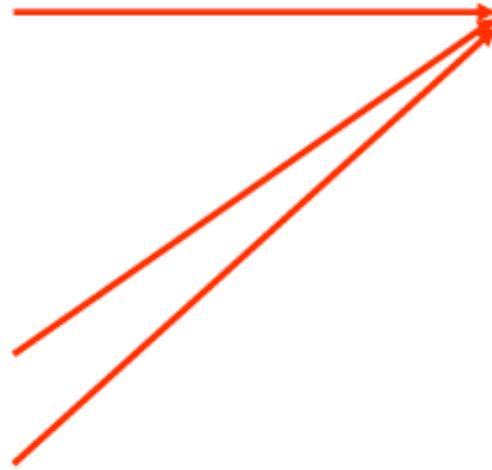
VIRULÊNCIA

Coronavírus

Doenças em Humanos

- 229E (alpha)
- OC43 (beta)
- **SARS-CoV-1 (beta) (2003)**
- NL63 (alpha) (2004)
- HKU1 (beta) (2005)
- **MERS-CoV (beta) (2011)**
- **SARS-CoV-2 (beta) (2019)**

Síndromes respiratórias
agudas graves (com
nuances)



Epidemiologia

Dispersão da infecção

Três condições são necessárias para a transmissão de uma doença entre indivíduos:

- Uma pessoa deve estar infectada pelo agente.
- A outra pessoa deve ser susceptível à infecção pelo agente infeccioso.
- O microrganismo deve ser capaz de sair de uma pessoa e infectar a outra.

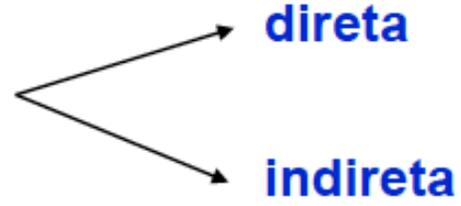
Se uma delas não é satisfeita a cadeia de transmissão é quebrada.

Suscetibilidade

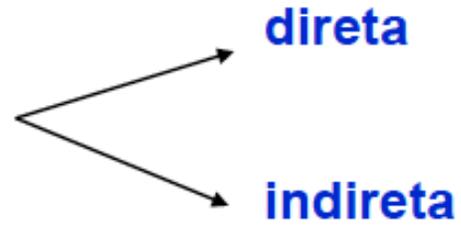
- É a capacidade de ser infectado por um agente quando exposto ao mesmo.
- A perda da susceptibilidade ocorre por recuperação pós-infecção ou por vacinação.
- Alguns medicamentos podem reduzir a susceptibilidade temporariamente (por exemplo, Tamiflú para influenza e profilaxia pré-exposição [PreP] para HIV)

Vias de transmissão

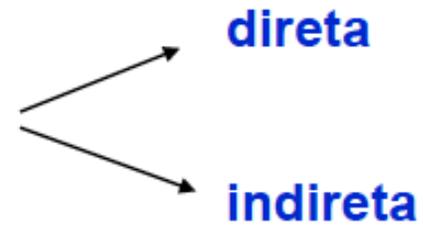
Via aérea



Via fecal-oral



**Via sanguínea
e sexual**



Vias de transmissão

Vertical: de mãe para filho

- por via transplacentária.
- ao nascer.
- pelo leite.

Vetores



Transmissão de microrganismos

Reservatórios:

- **humanos** - sarampo, rubéola
- **animais** - influenza, raiva,
- **Humanos HBV+** - hepatite delta

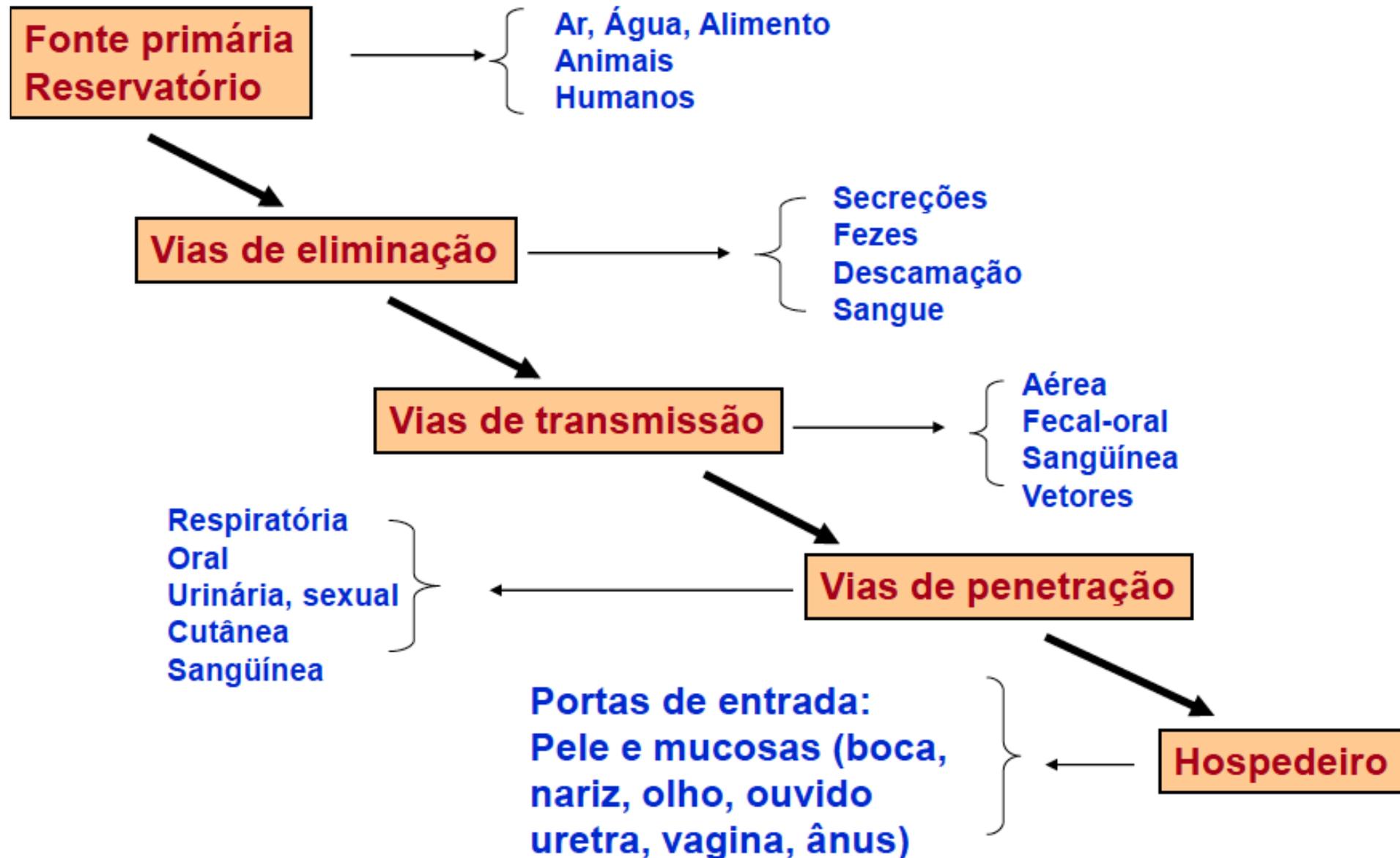
Fontes de infecção:

- **humanos** - sarampo
- **animais** - febre amarela, raiva
- **fezes, urina** - rotavírus, hantavírus
- **água** - hepatite A
- **ar** - rinovírus

Ciclos de transmissão dos agentes na natureza:

- **humano – humano:** sarampo
- **vertebrado – vertebrado – homem:** raiva
- **vertebrado – invertebrado – humano:** febre amarela (ciclo silvestre)
- **humano – invertebrado – humano:** dengue (ciclo urbano)

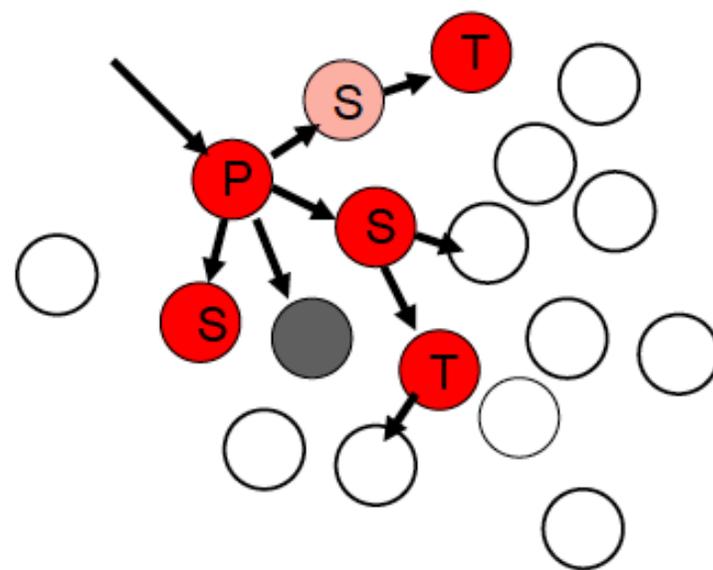
Transmissão de microrganismos



Transmissão

Casos:

- Índice: o primeiro caso identificado.
- Primário: que traz a infecção para uma população.
- Secundário: infectado a partir do primeiro caso.
- Terciário: infectado a partir do segundo caso.



A malha de transmissão: Conectividade

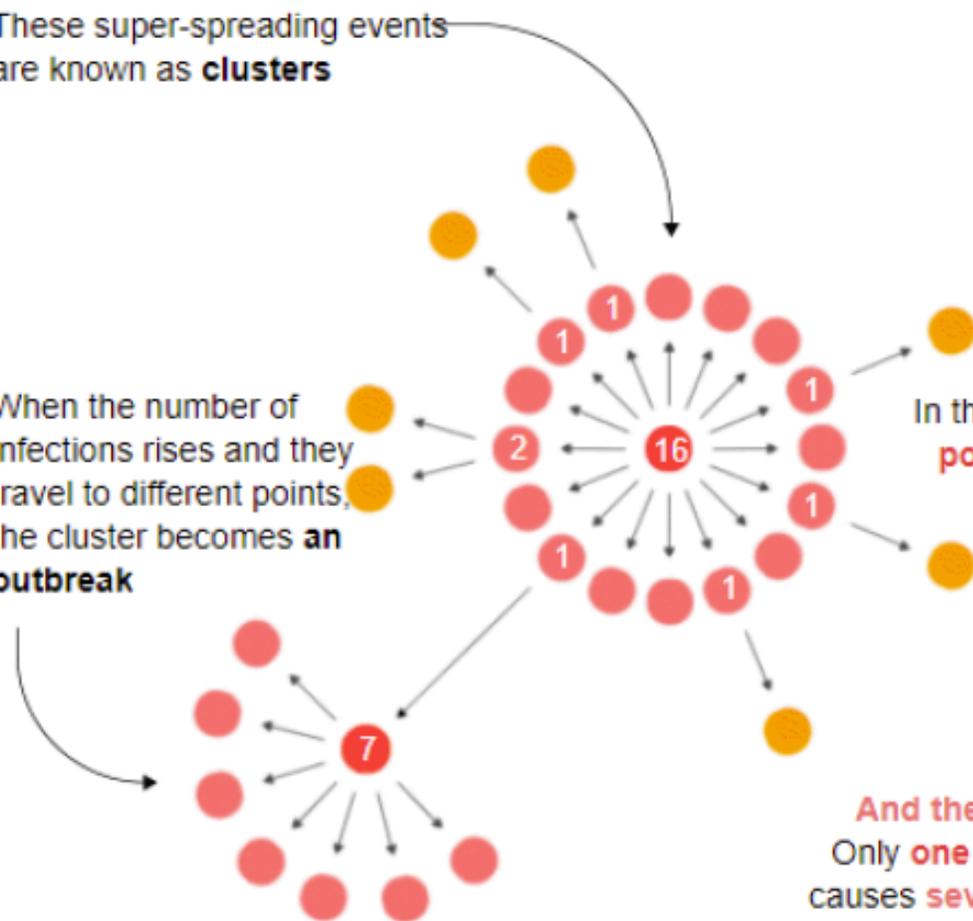
These super-spreading events are known as **clusters**

SARS-CoV-2

When the number of infections rises and they travel to different points, the cluster becomes an **outbreak**

In this simulation, the **first positive case** infects **16 other people...**

And they infect eight others.
Only **one of these eight cases** causes **seven more contagions**



Índice de transmissão R_0

Representa a medida do potencial de transmissão de uma doença (infecção).

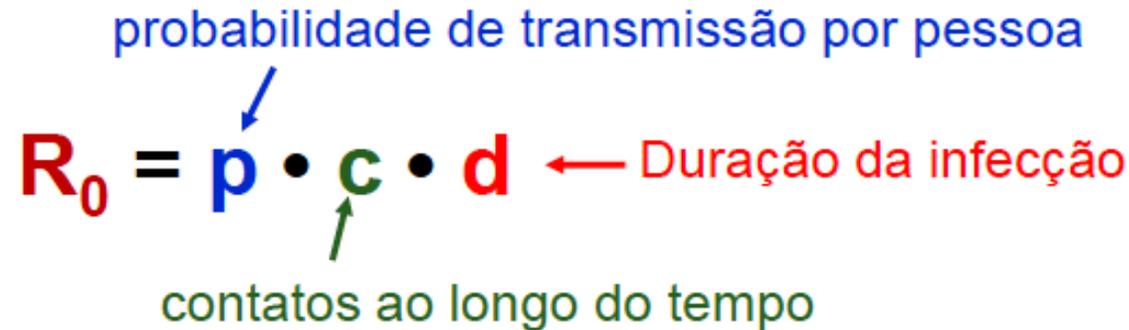
R_0 - Média do número de indivíduos diretamente infectados pelo primeiro caso durante todo o período infeccioso, quando introduzido numa população suscetível.

probabilidade de transmissão por pessoa

$$R_0 = p \cdot c \cdot d$$

← Duração da infecção

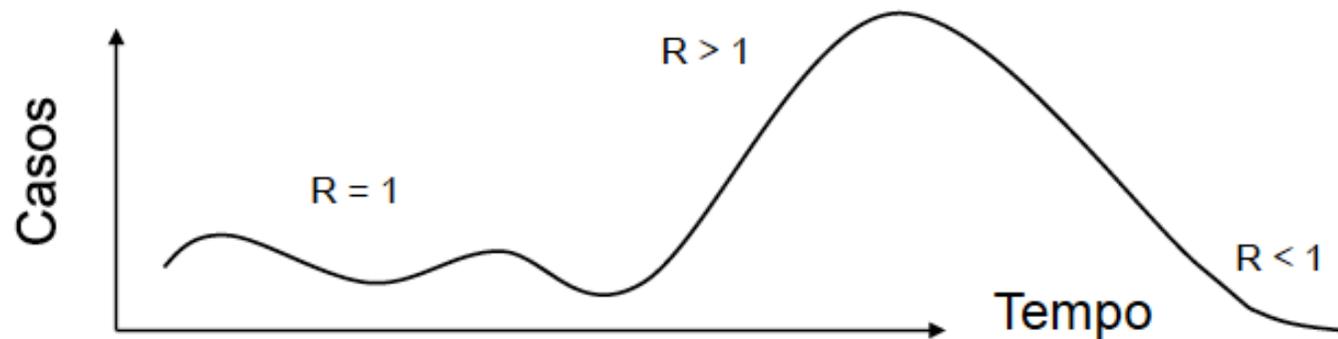
contatos ao longo do tempo



O surto infeccioso irá:

- Se extinguir se $R < 1$
- Virar endêmico se $R = 1$
- Virar epidêmico $R > 1$

Endemia - Epidemia - Pandemia



Endemia

- Transmissão ocorre, mas o número de casos é constante.

Epidemia

- O número de casos aumenta com o tempo.

Pandemia

- Quando a epidemia é global.

Índice de transmissão R_0

Valores de R_0 para algumas doenças virais

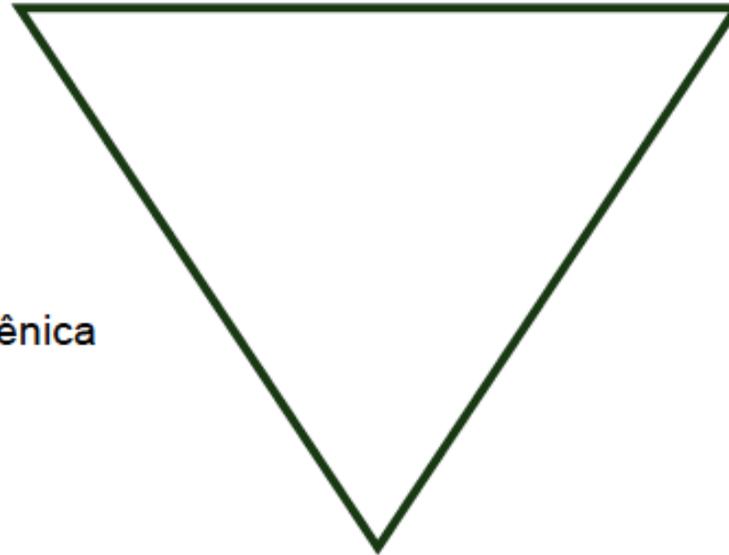
Doença	Transmissão	R_0
Sarampo	Respiratória	12–18
Varíola	Contato social	5–7
Poliomielite	Fecal-oral	5–7
Rubéola	Respiratória	5–7
Caxumba	Respiratória	4–7
HIV	Sanguinea	2–5
SARS	Respiratória	2–5
Influenza	Respiratória	2–3

SARS-CoV-2... R_0 4-7

Fatores que influenciam a transmissão do agente

Do Agente

- infectividade
- patogenicidade
- virulência
- imunogenicidade
- estabilidade antigênica
- resistência



Ambientais

- Clima, temperatura
- alojamento
- localização geográfica
- ocupação populacional
- qualidade do ar
- disponibilidade de alimentos

Do Hospedeiro

- idade, sexo
- características genéticas
- comportamento
- estado nutricional
- saúde
- imunidade

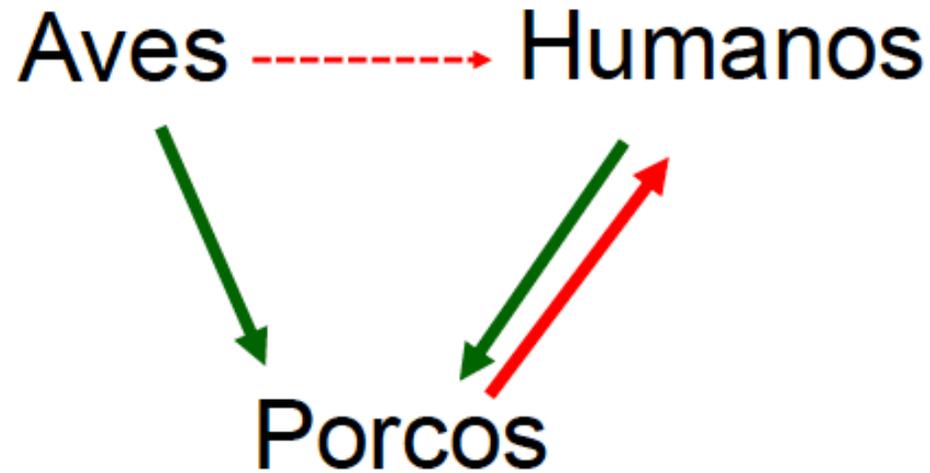
Fatores que influenciam a transmissão de vírus

- Densidade populacional.
- Imunidade ou suscetibilidade da população.
- Saneamento básico – qualidade da água.
- Controle de vetores.
- Manejo adequado do lixo.
- Controle microbiológico de sangue.
- Uso de seringas descartáveis.
- Vacinação.
- Diagnóstico e notificação.
- Mapeamento da transmissão.
- Atendimento de saúde.
- Educação em saúde.

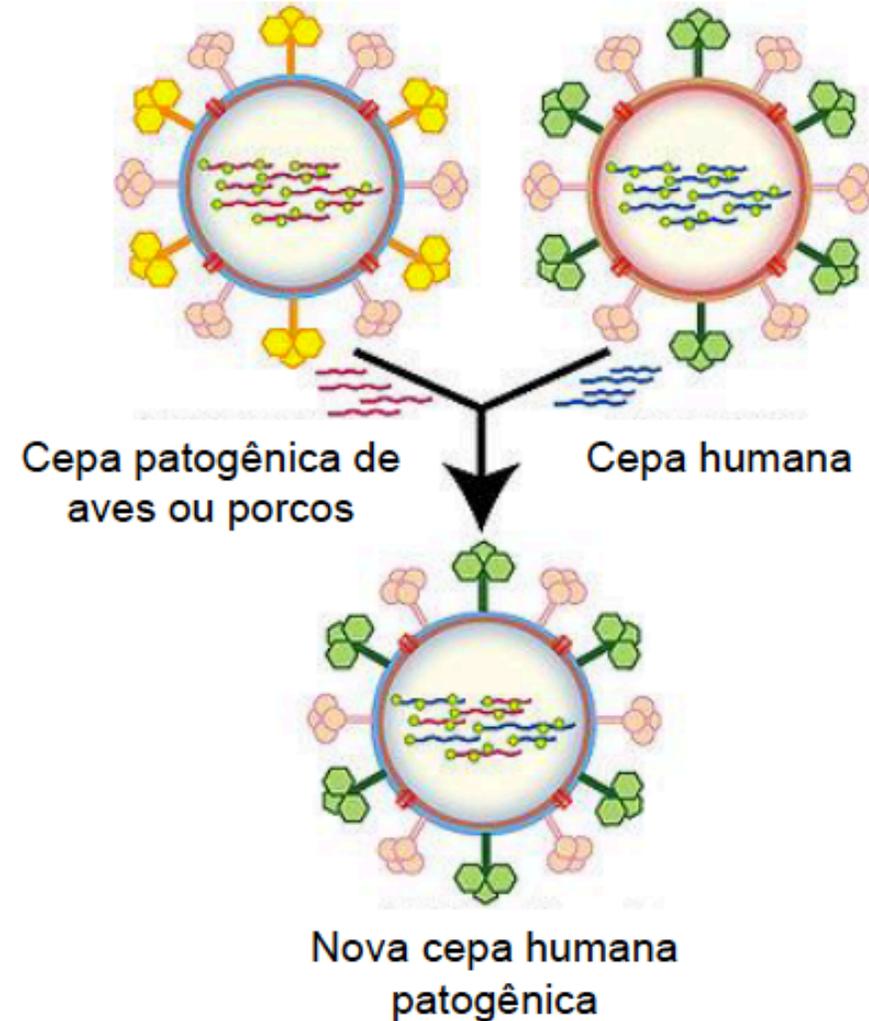
Fatores que influenciam a transmissão de vírus

“Antigenic shift”...entre diferentes espécies

- Influenza aviária: A/H5N1
- Influenza suína: A/H1N1



- Causas das Pandemias.
- Importância Zoonótica.



Fatores que influenciam a transmissão de vírus

Como isso pode acontecer?



Fatores envolvidos na Emergência de Doenças Infecciosas.

- Comportamento Humano
- Desenvolvimento Industrial e Tecnológico
- Falências das Medidas de Saúde Pública

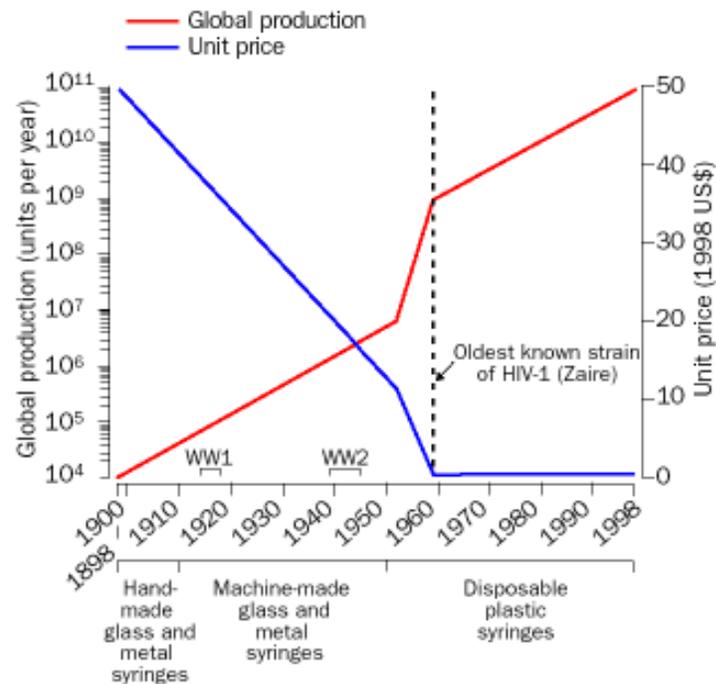


Figure 2: **Global production and unit price of injecting equipment (1898–1998)**

WW=World War.

VIEWPOINT

Viewpoint

The injection century: massive unsterile injections and the emergence of human pathogens

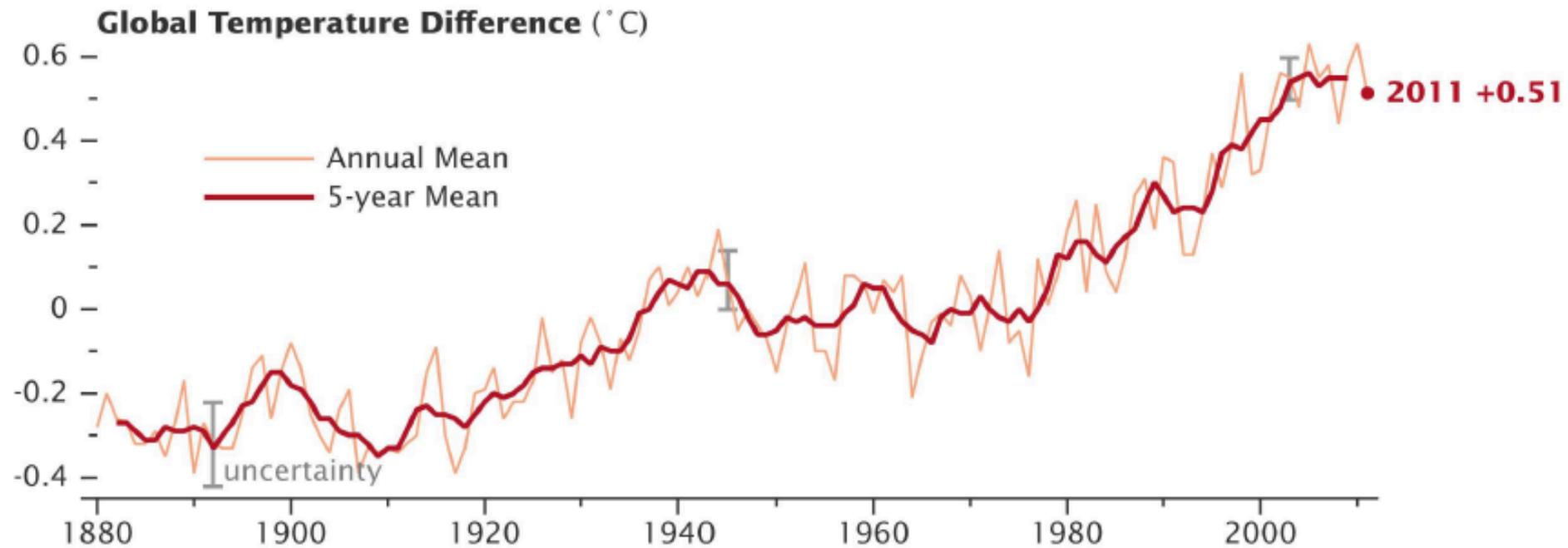
Ernest Drucker, Philo G Alzobes, Preston A Marx



Figure 1: **Children scavenging dirty syringes for resale in Asia**

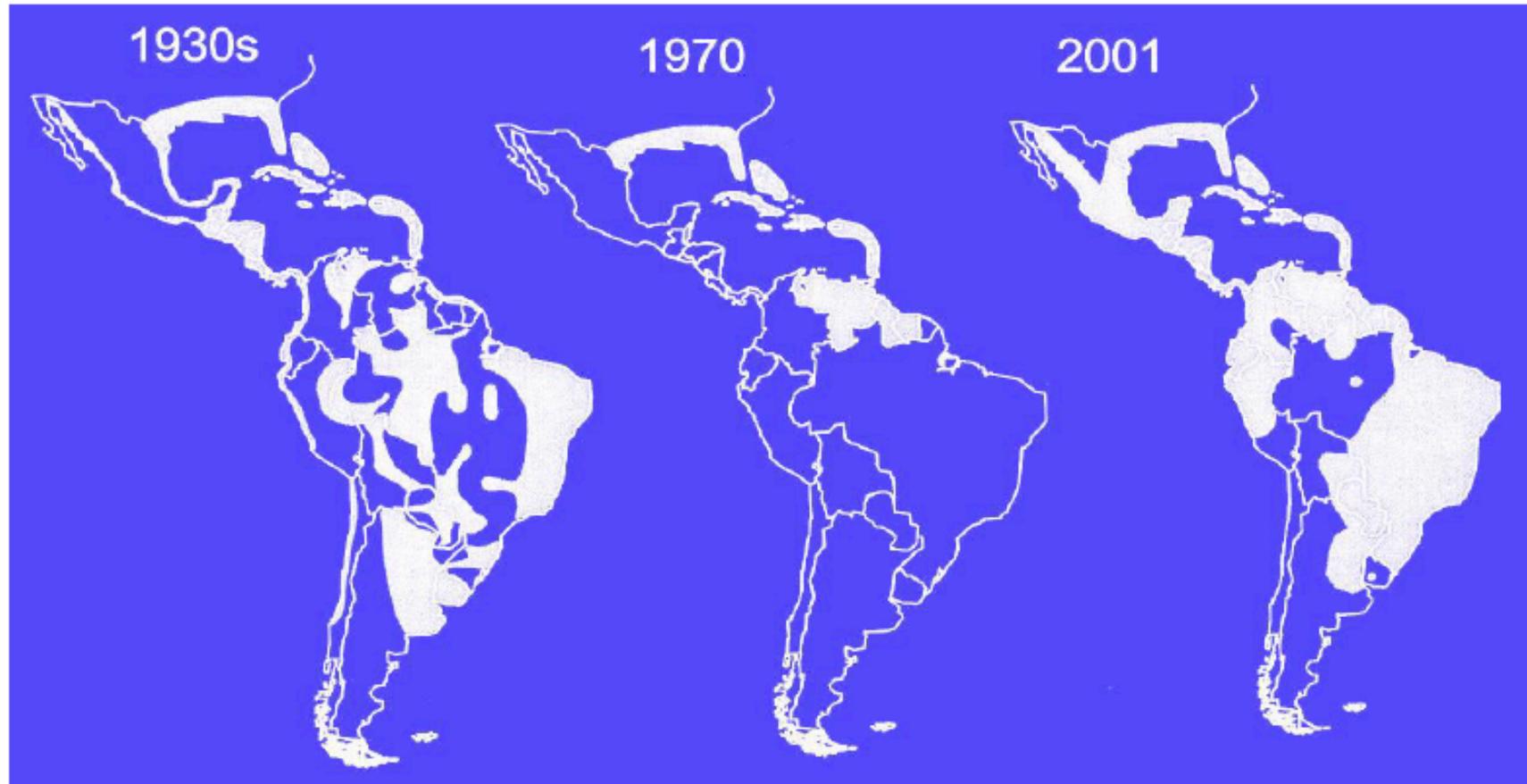
Fatores envolvidos na Emergência de Doenças Infecciosas

- Alterações Ecológicas



Fatores envolvidos na Emergência de Doenças Infecciosas

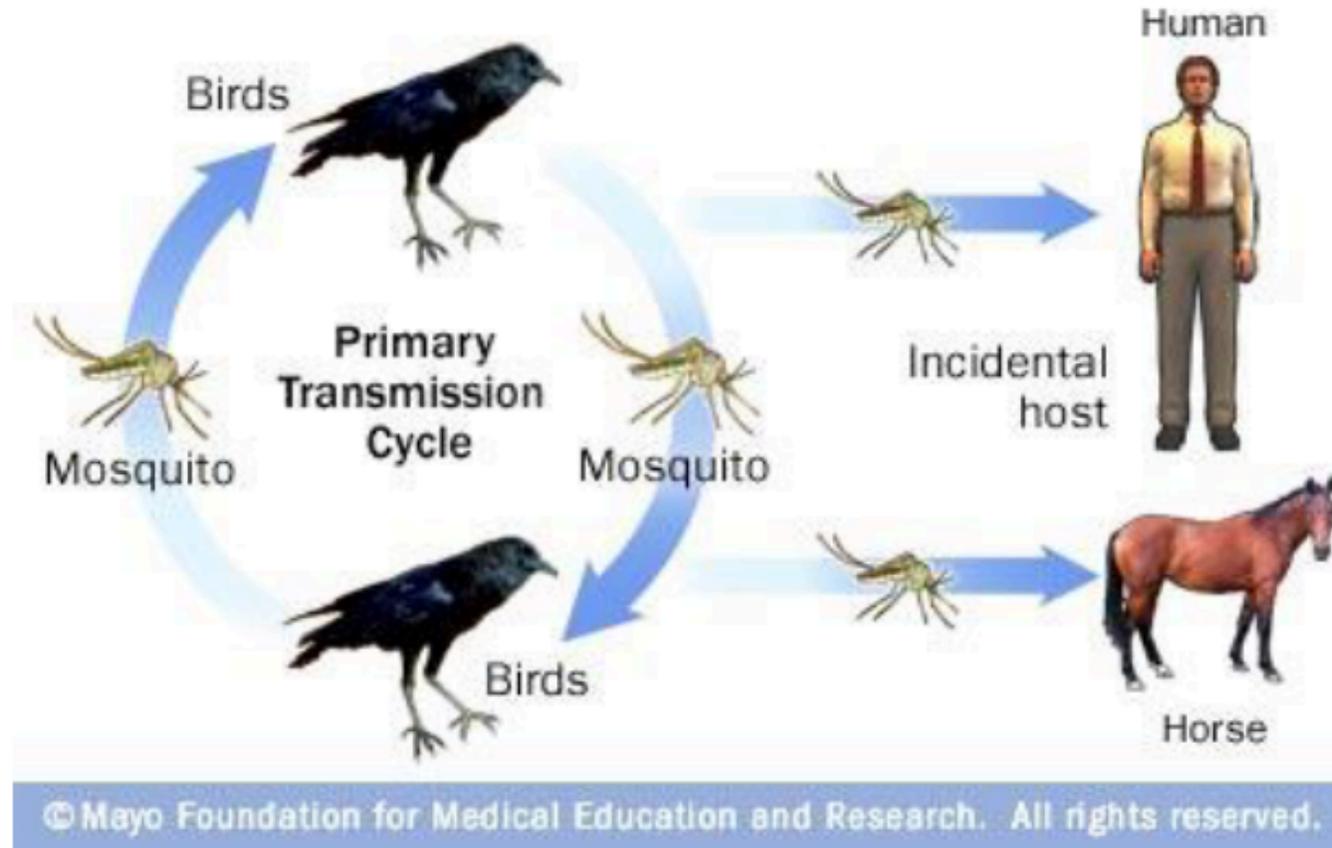
Dengue



Distribuição de *Aedes aegypti* na America do Sul

Arboviroses Emergentes: West Nile (flavivírus)

West Nile virus (WNV)



Febres hemorrágicas virais

Hantavírus: Vetores

Cotton rat



Deer mouse



Meadow vole



Bank vole

Estratégias para detecção de novos virus

Medidas de Prevenção e controle de doenças Infecciosas e Emergentes:

- Vigilância Epidemiológica.
- Pesquisa aplicada.
- Investimentos em infraestrutura: (laboratórios e técnicos treinados).
- Medidas de saneamento e controle de vetores.