



# 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

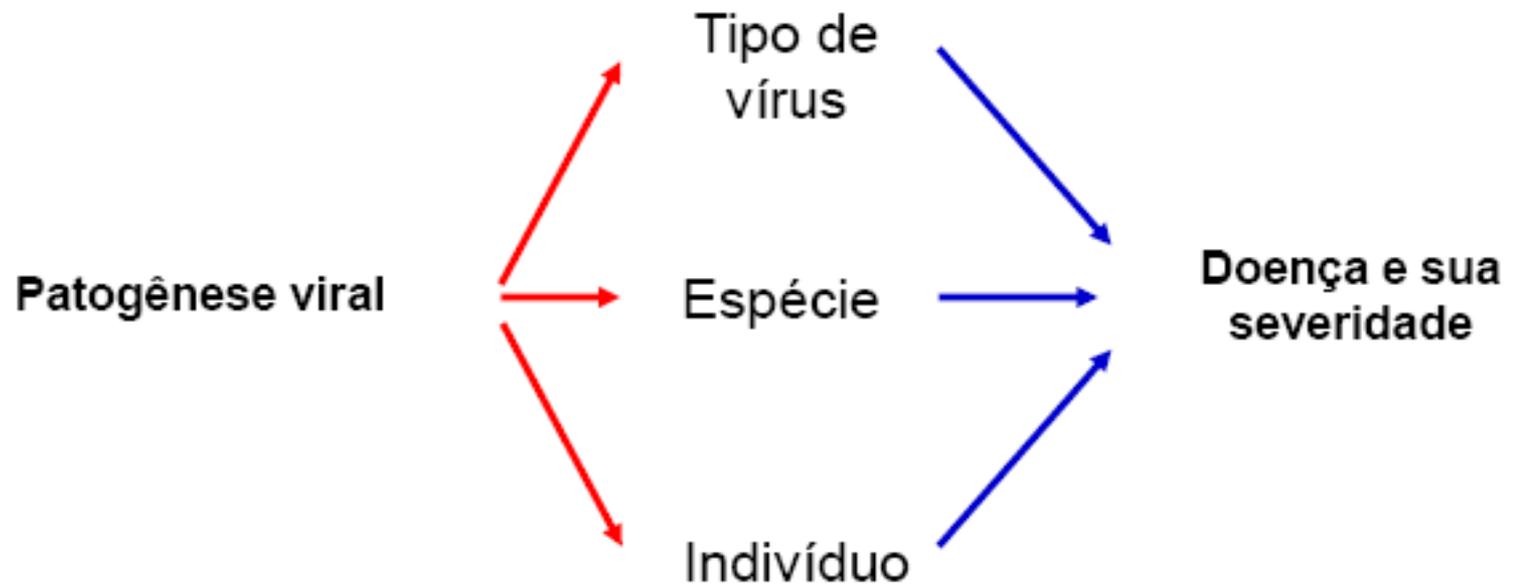


burns@usp.br

# 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

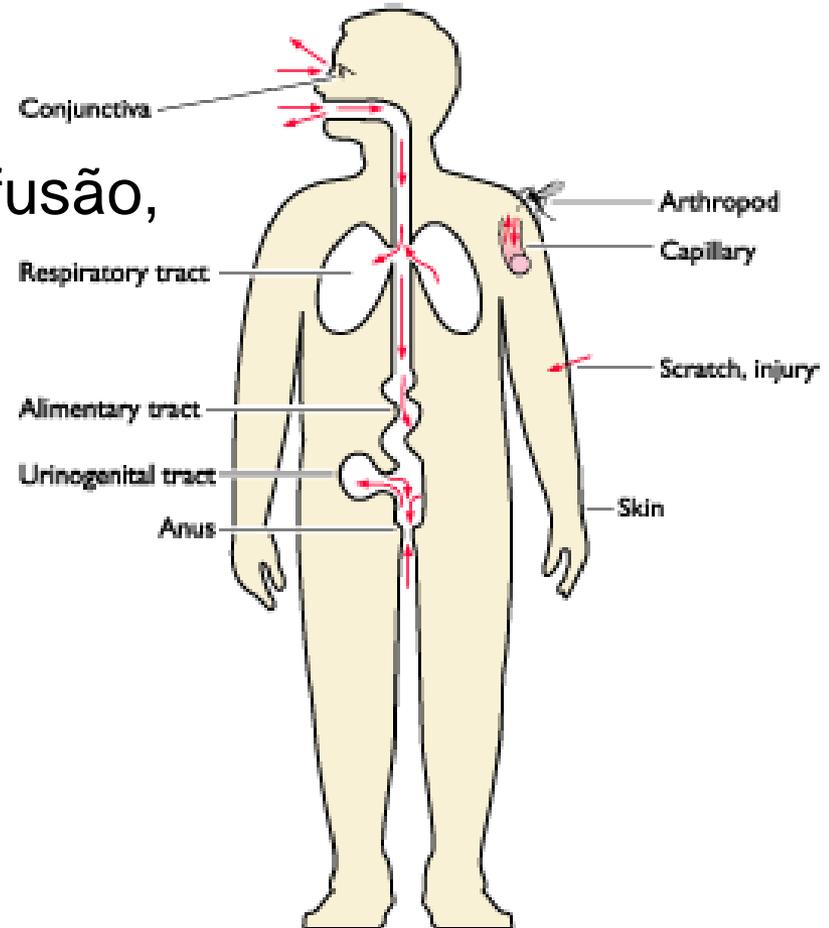
- Infecção NÃO QUER DIZER doença!

# Patogênese Viral – Pontos Chave

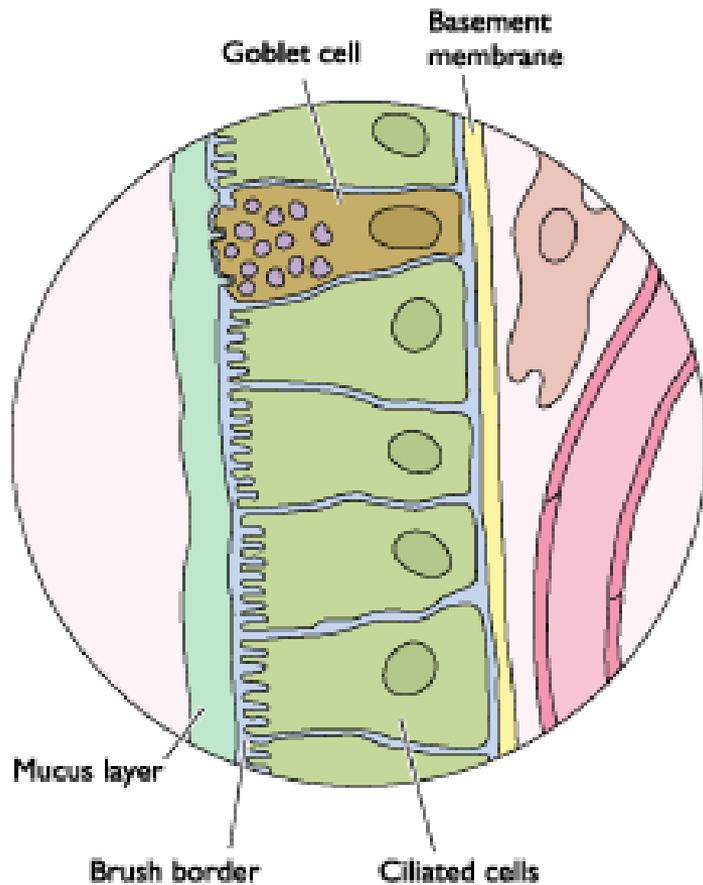
- Susceptibilidade → Existência de receptores para os vírus
- Permissividade → Presença de fatores celulares que permitam a replicação viral eficiente.
- Acessibilidade → À célula alvo
- Resposta imune → Determina:
  - Estabelecimento
  - Eliminação
  - Persistência

# Entrada

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



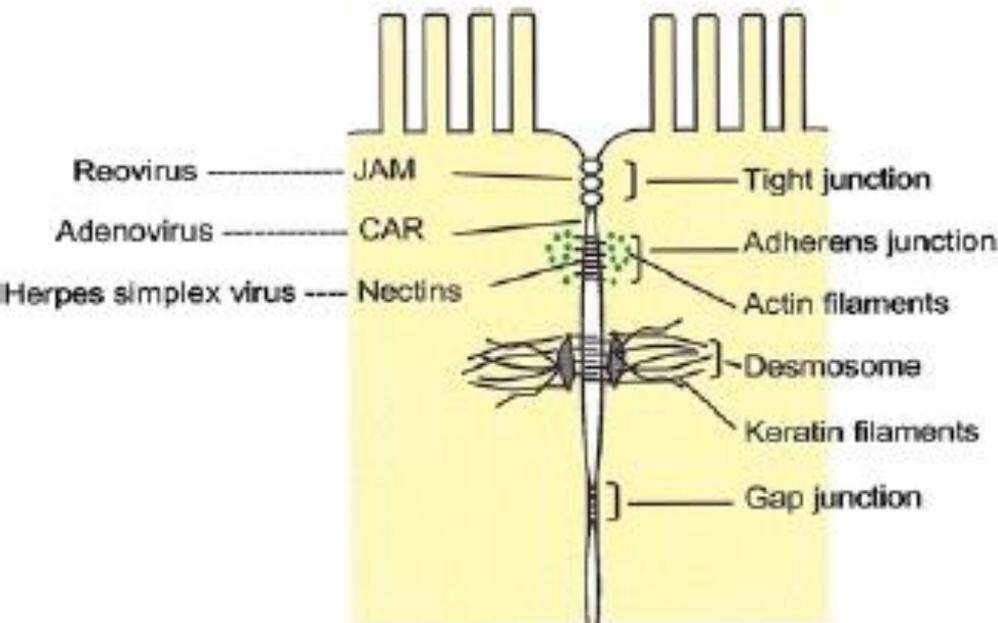
# Entrada



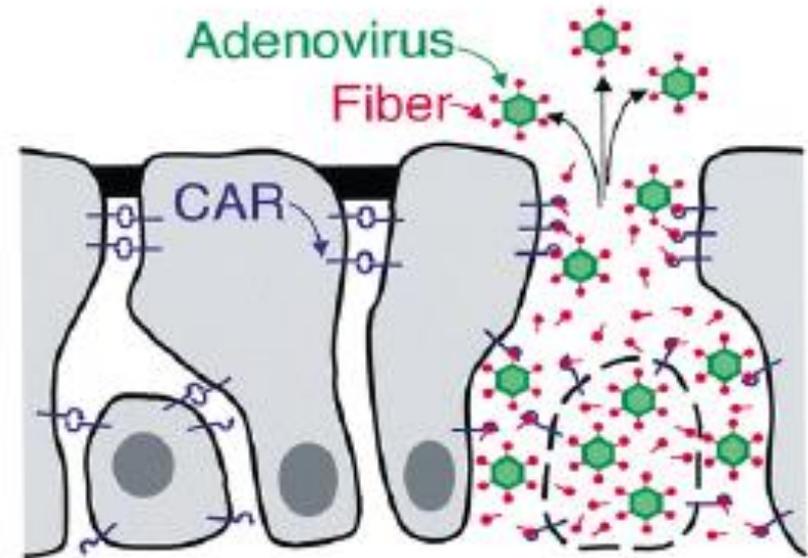
Site of replication	Clinical manifestation	Virus
	Rhinitis (common cold)	Rhinovirus Coronavirus Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus Herpes simplex virus Epstein-Barr virus
	Pharyngitis	
Laryngitis		
	Tracheitis	Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza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

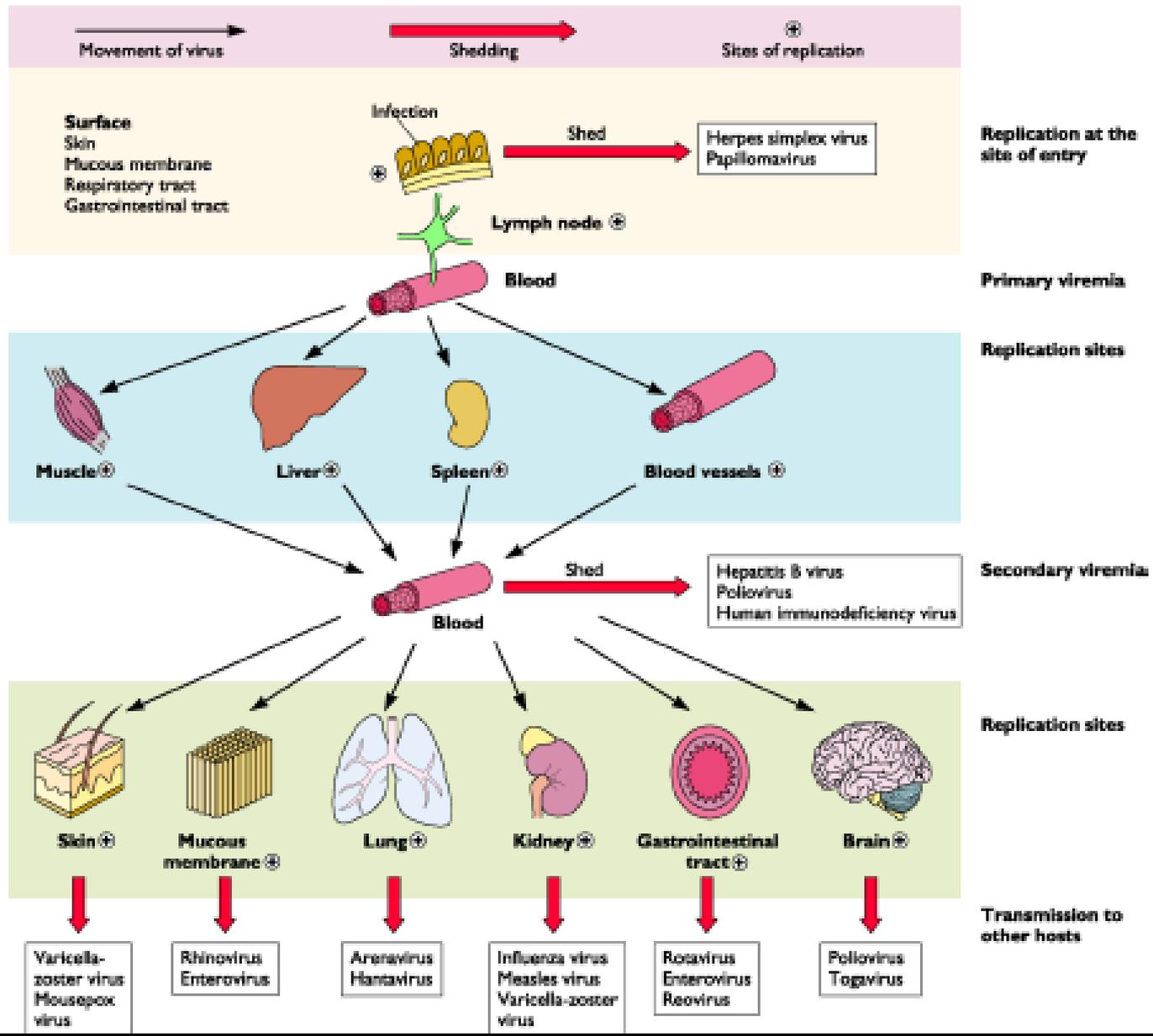


From Walters et al. Cell 110:789-799 (2002)

# 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

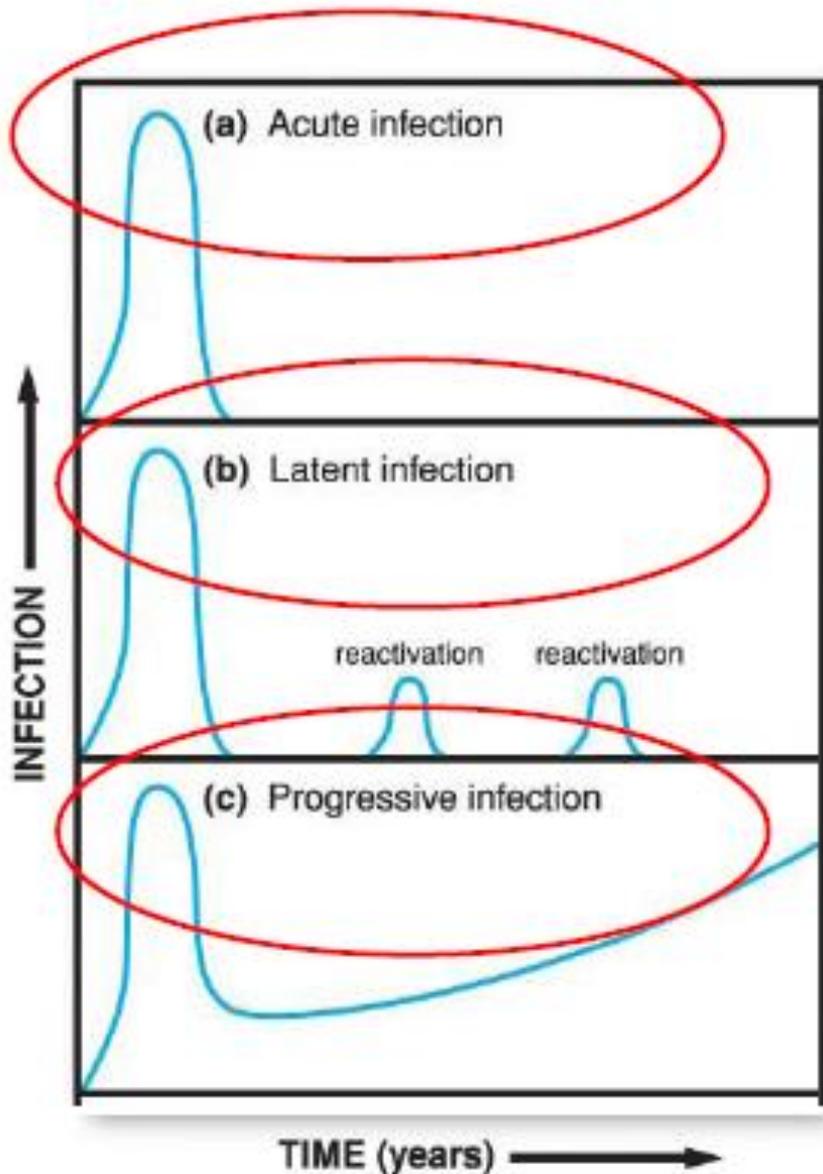
# Disseminação

- 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.

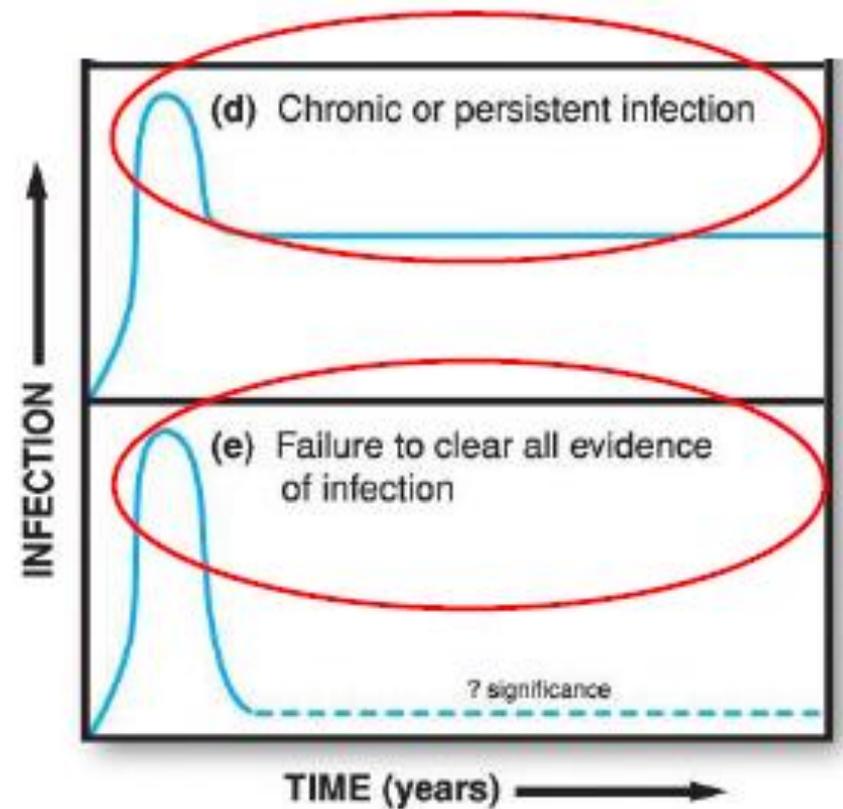
# Padrões de Infecção Viral

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

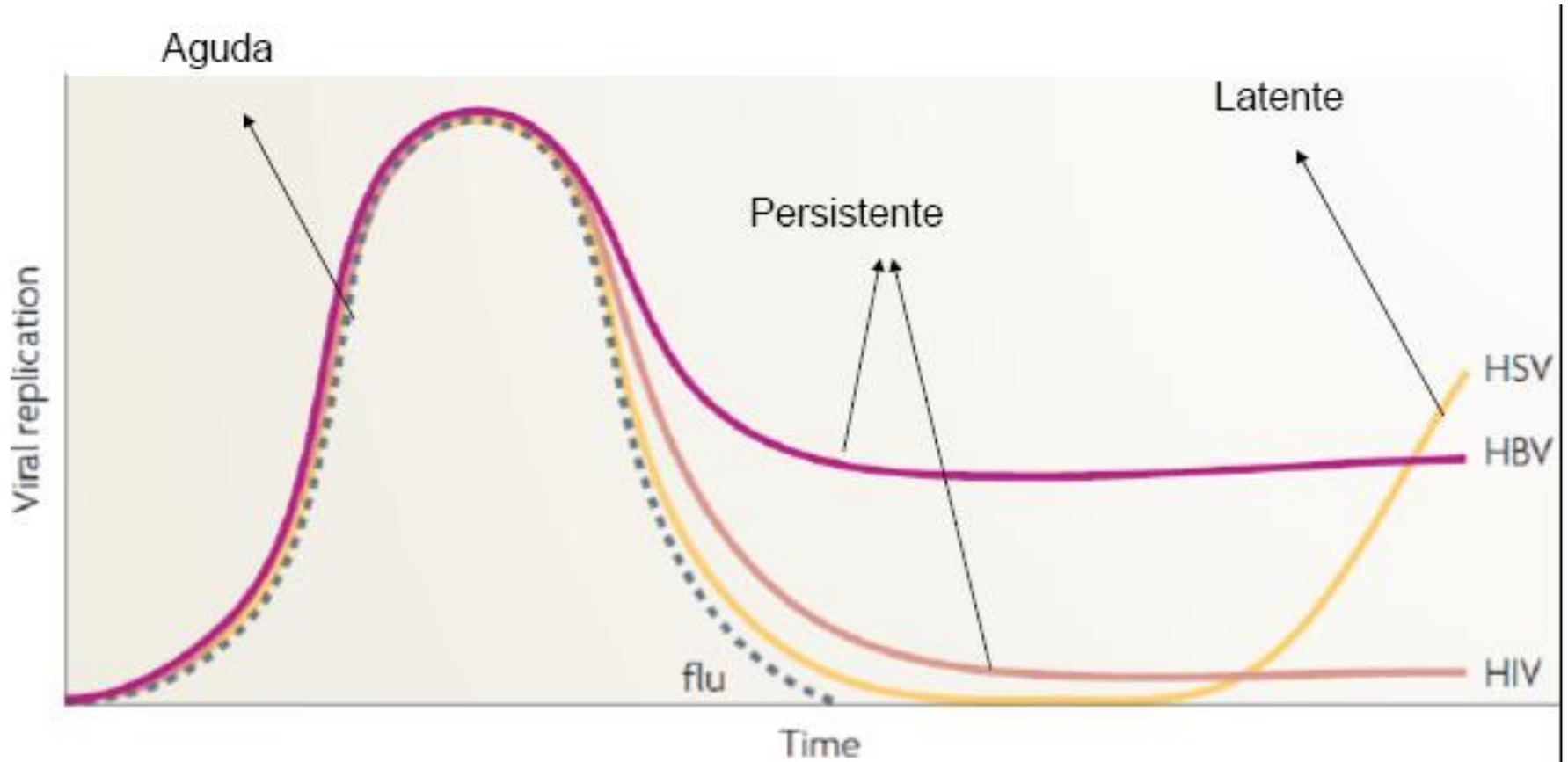
# Padrões de Infecção Viral



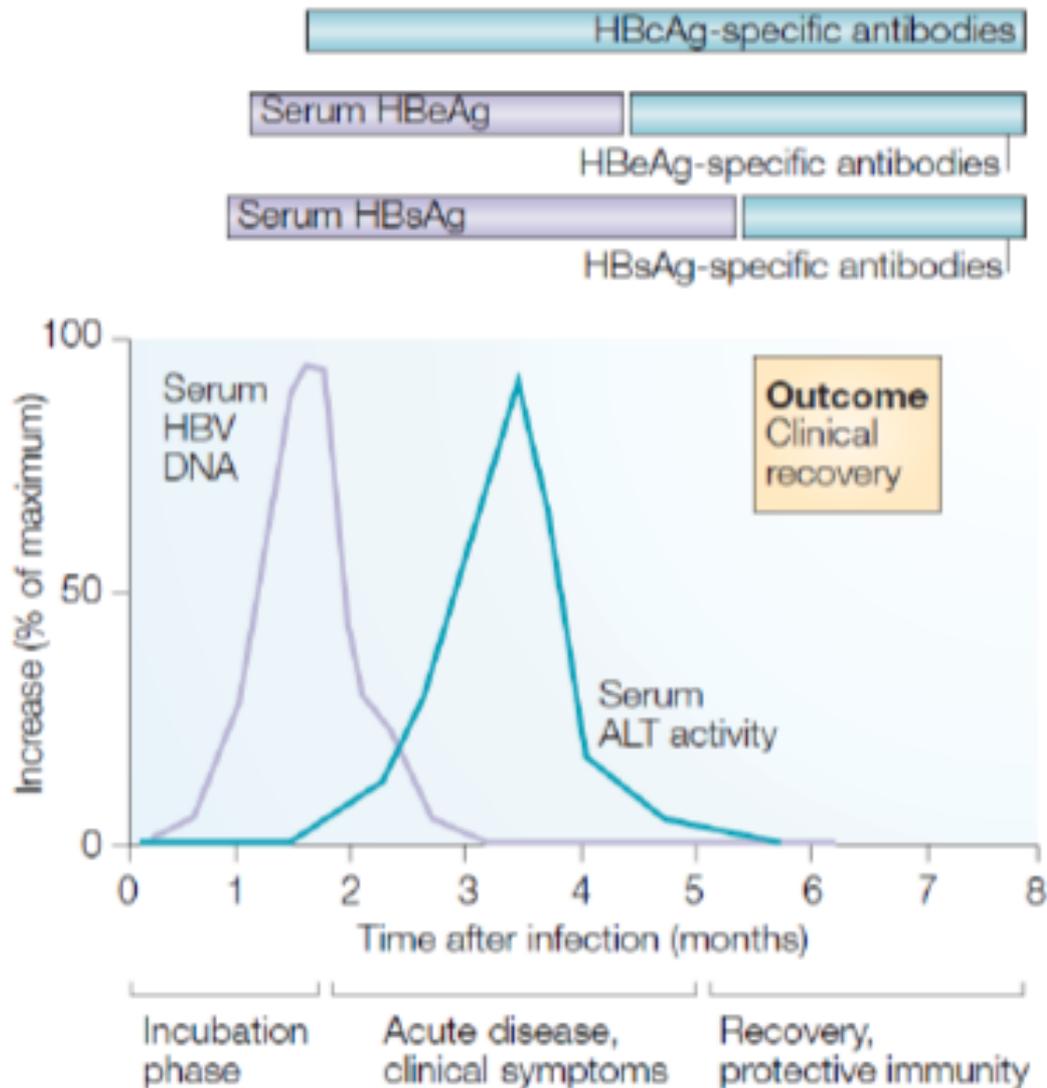
- Infecção não é sinônimo de doença.



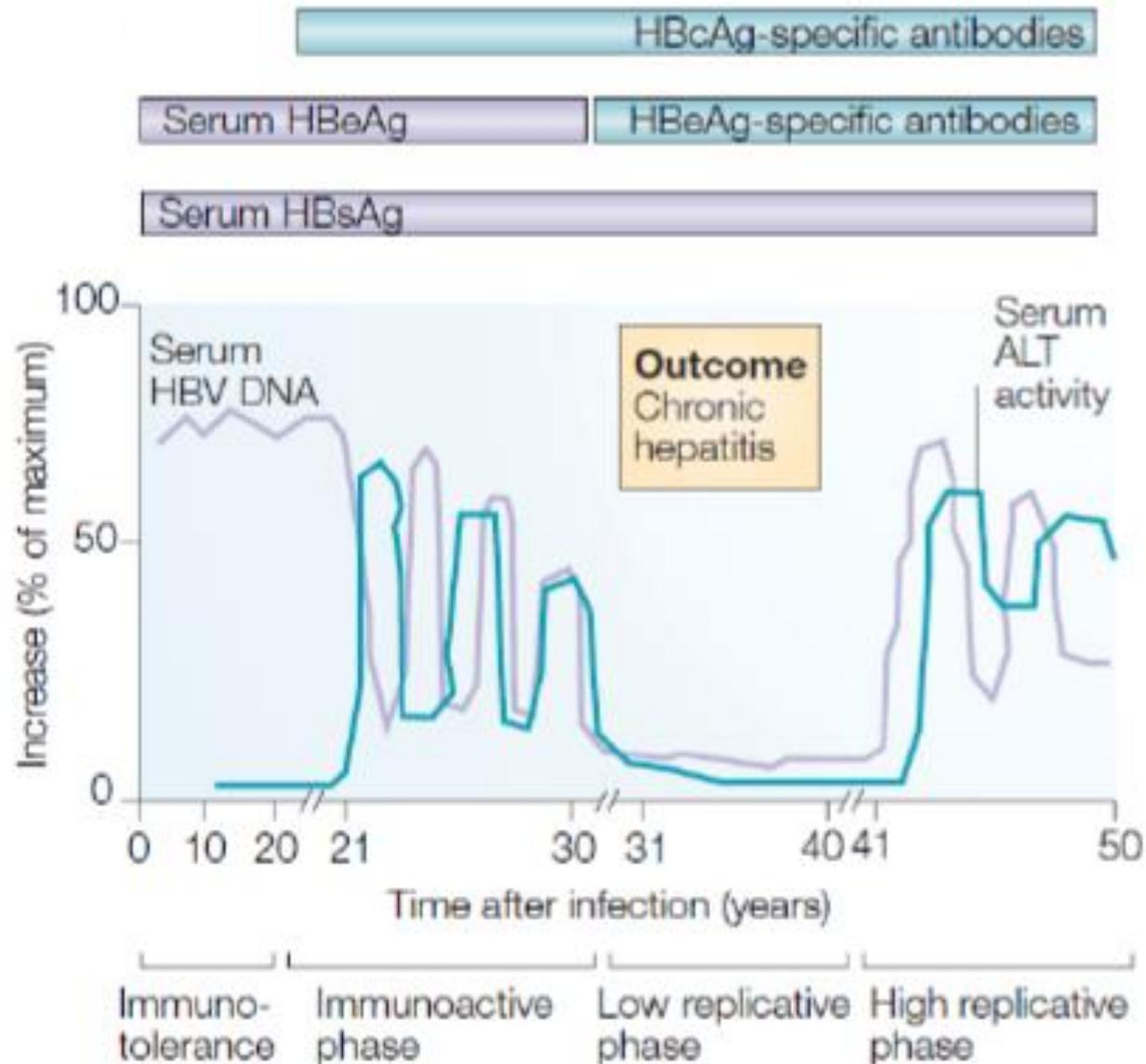
# Padrões de Infecção Viral



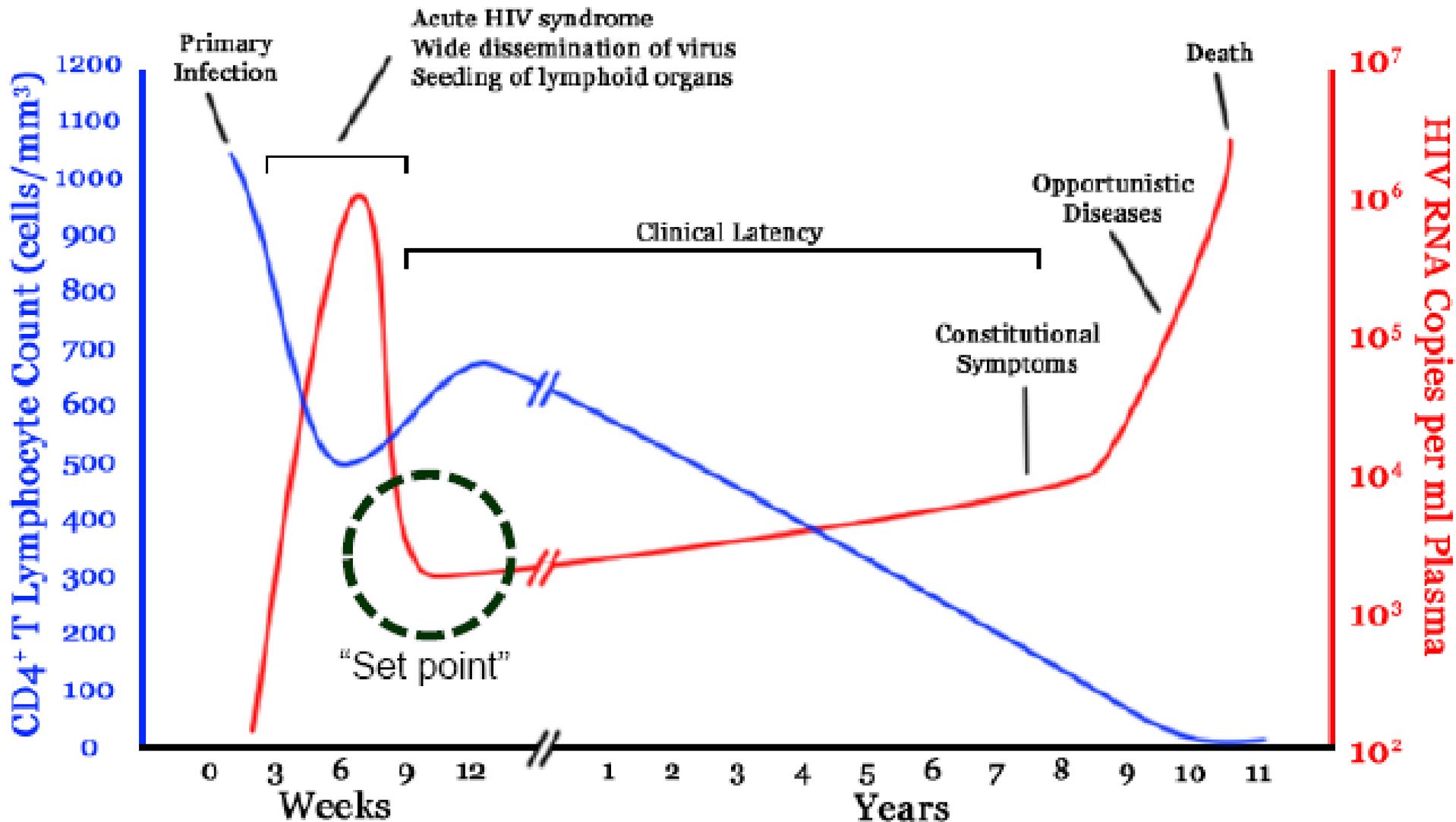
# Padrões de Infecção Viral – Infecção Aguda



# Padrões de Infecção Viral – Infecção Crônica

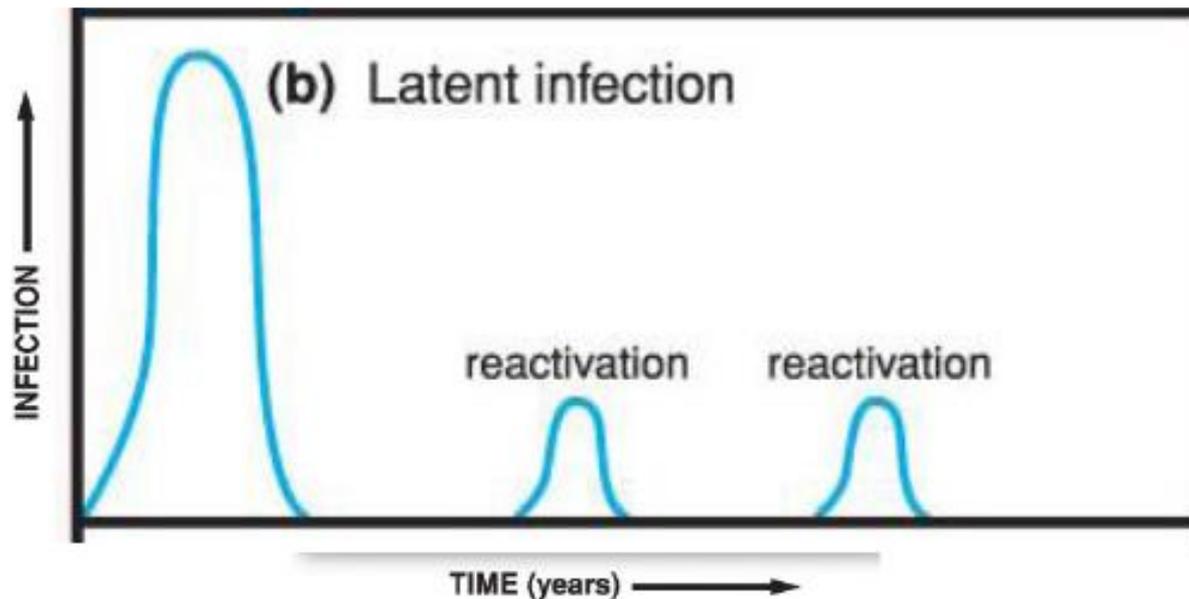


# Padrões de Infecção Viral – Infecção Crônica Progressiva



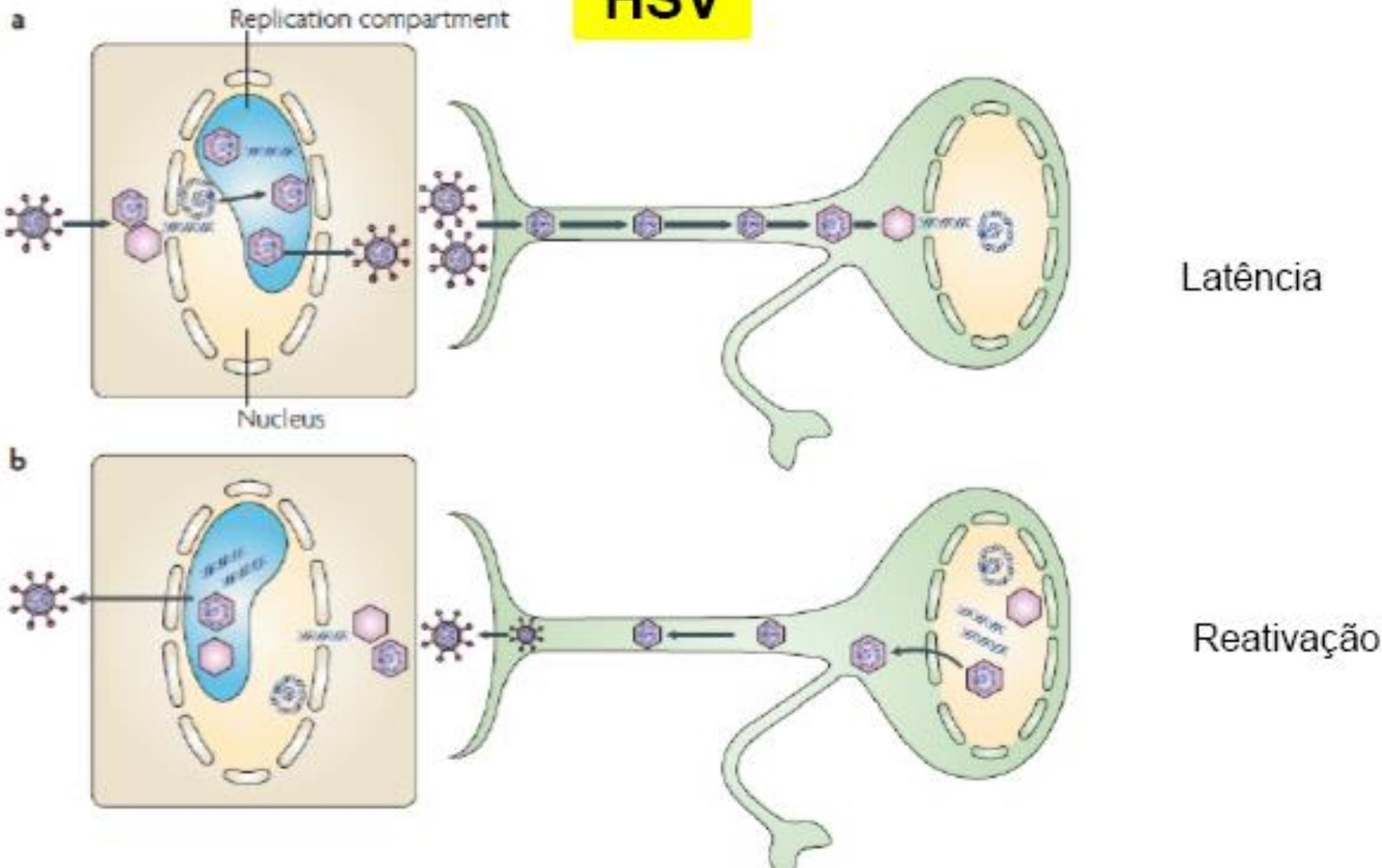
# Padrões de Infecção Viral – Infecção Crônica Latente

- 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

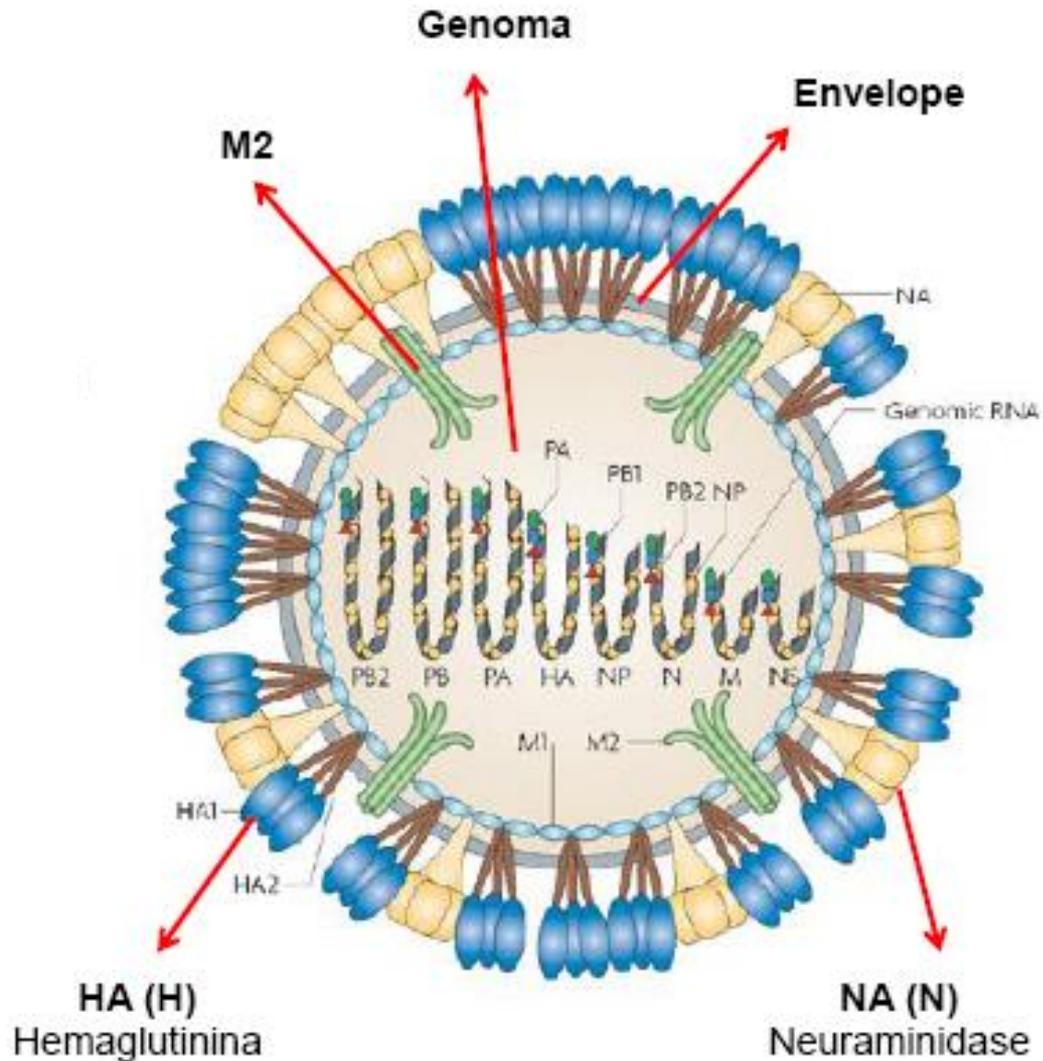
# Padrões de Infecção Viral – Virulência

- 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)

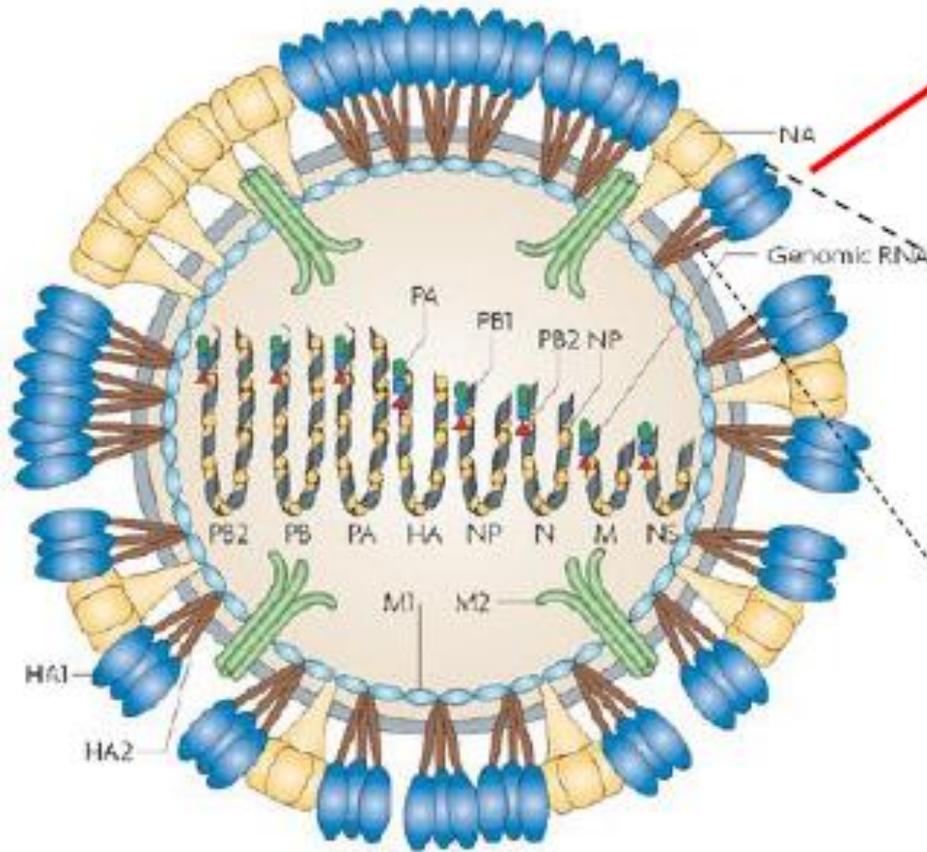
# Padrões de Infecção Viral – Virulência



# 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

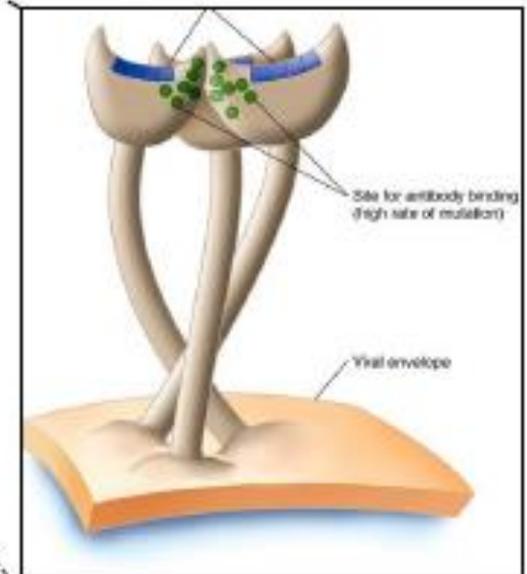
# Padrões de Infecção Viral – Virulência



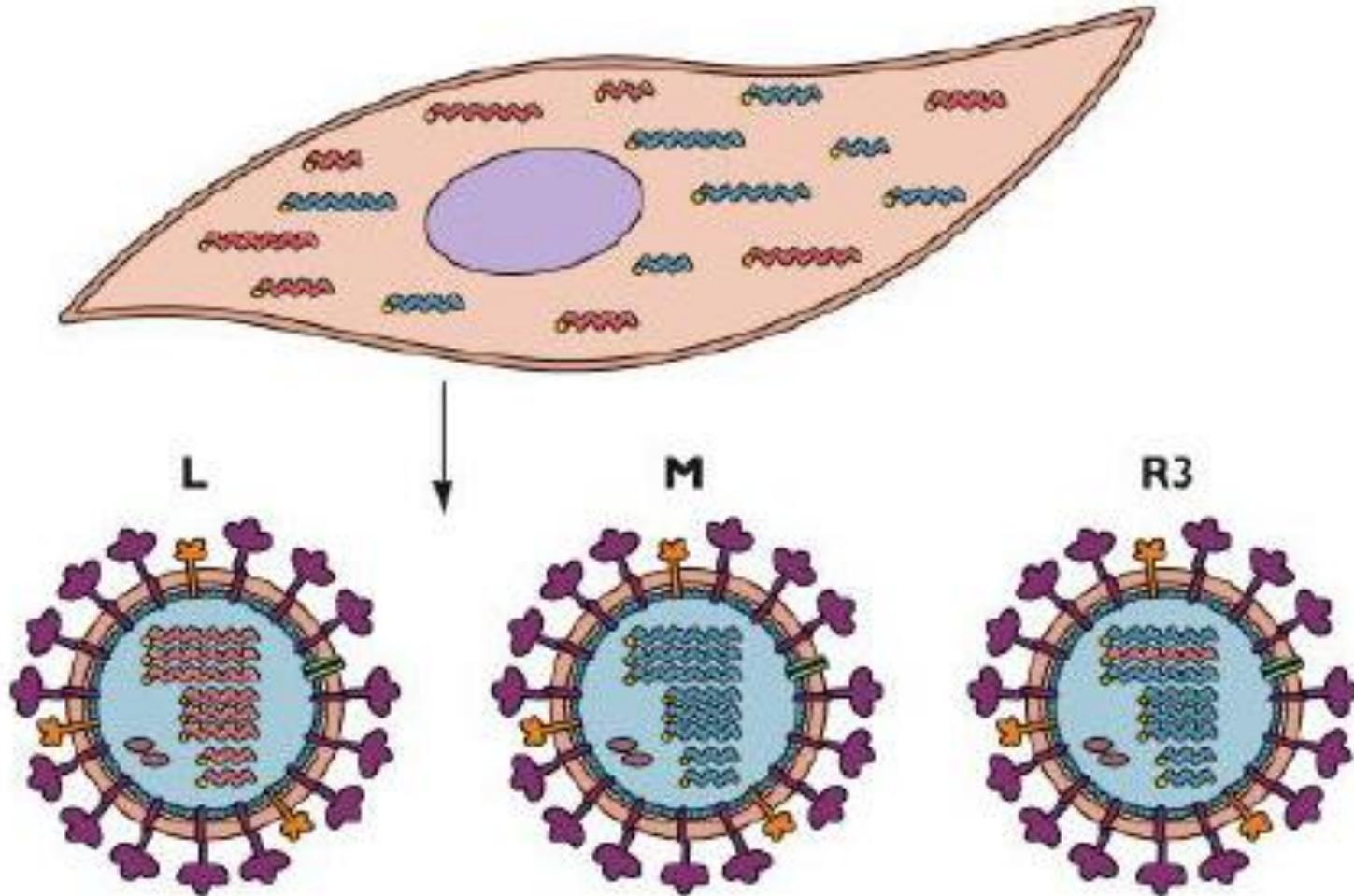
## HA (H)– Hemagglutinina

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

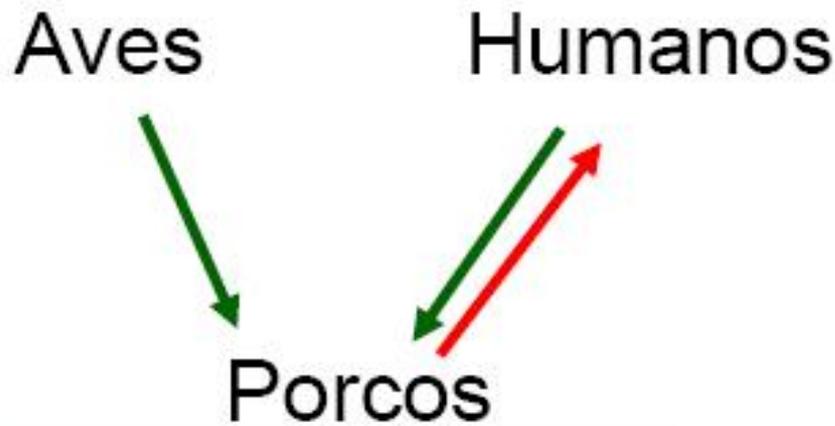
antigenic drift



# Padrões de Infecção Viral – Virulência



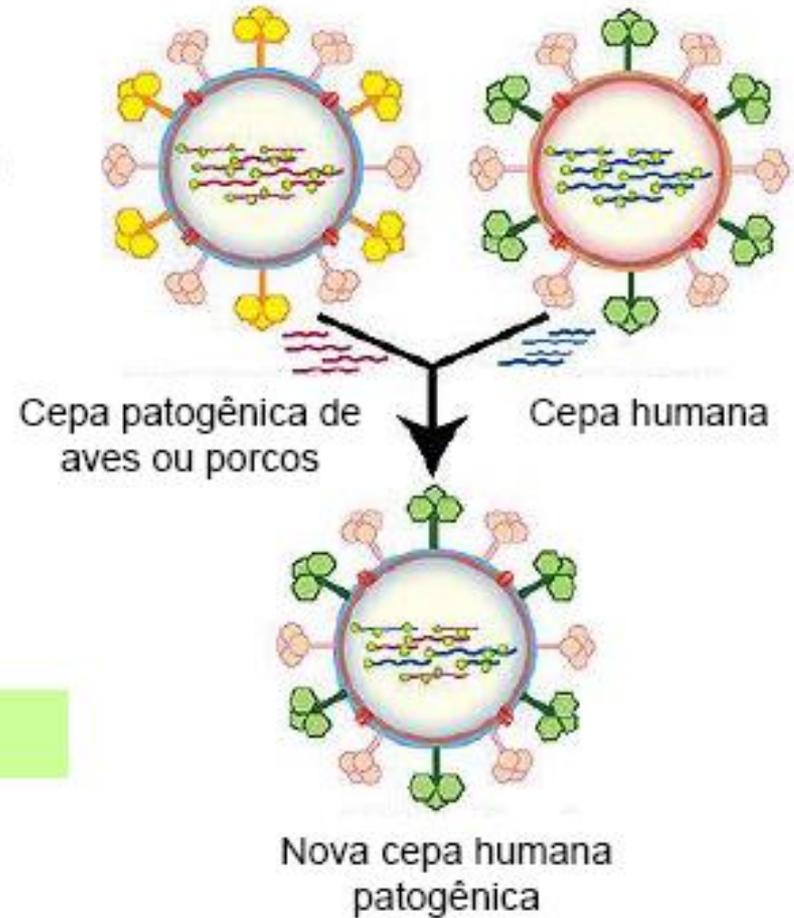
# Padrões de Infecção Viral – Virulência



Causas das Pandemias

Triptase Clara e digestão de HA

**Importância Zoonótica**



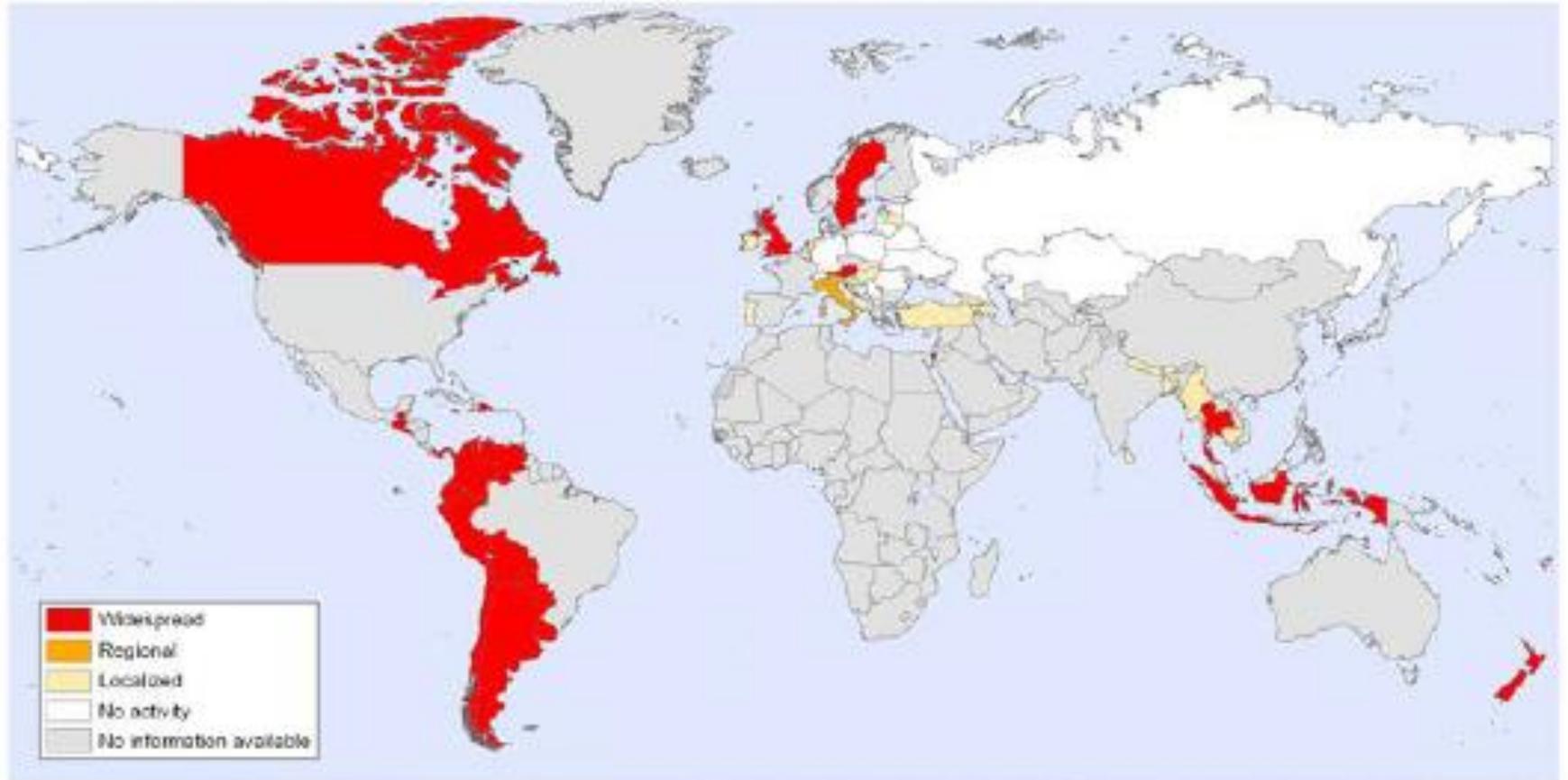
# Padrões de Infecção Viral – Virulência



# Padrões de Infecção Viral – Virulência

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

◀ Previous ▶ Next



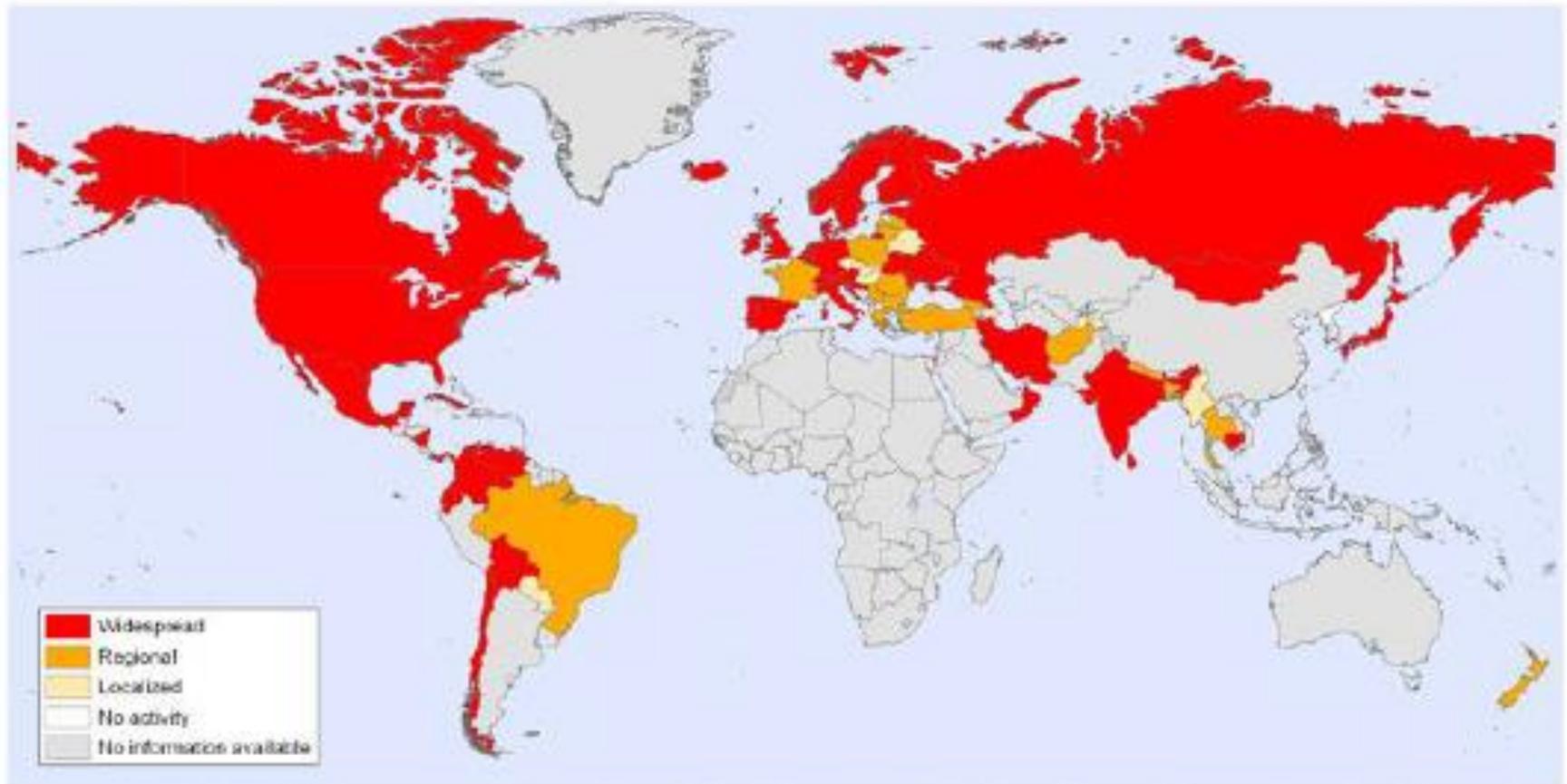
© WHO 2009. All Rights Reserved. Disclaimer:

\* 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)

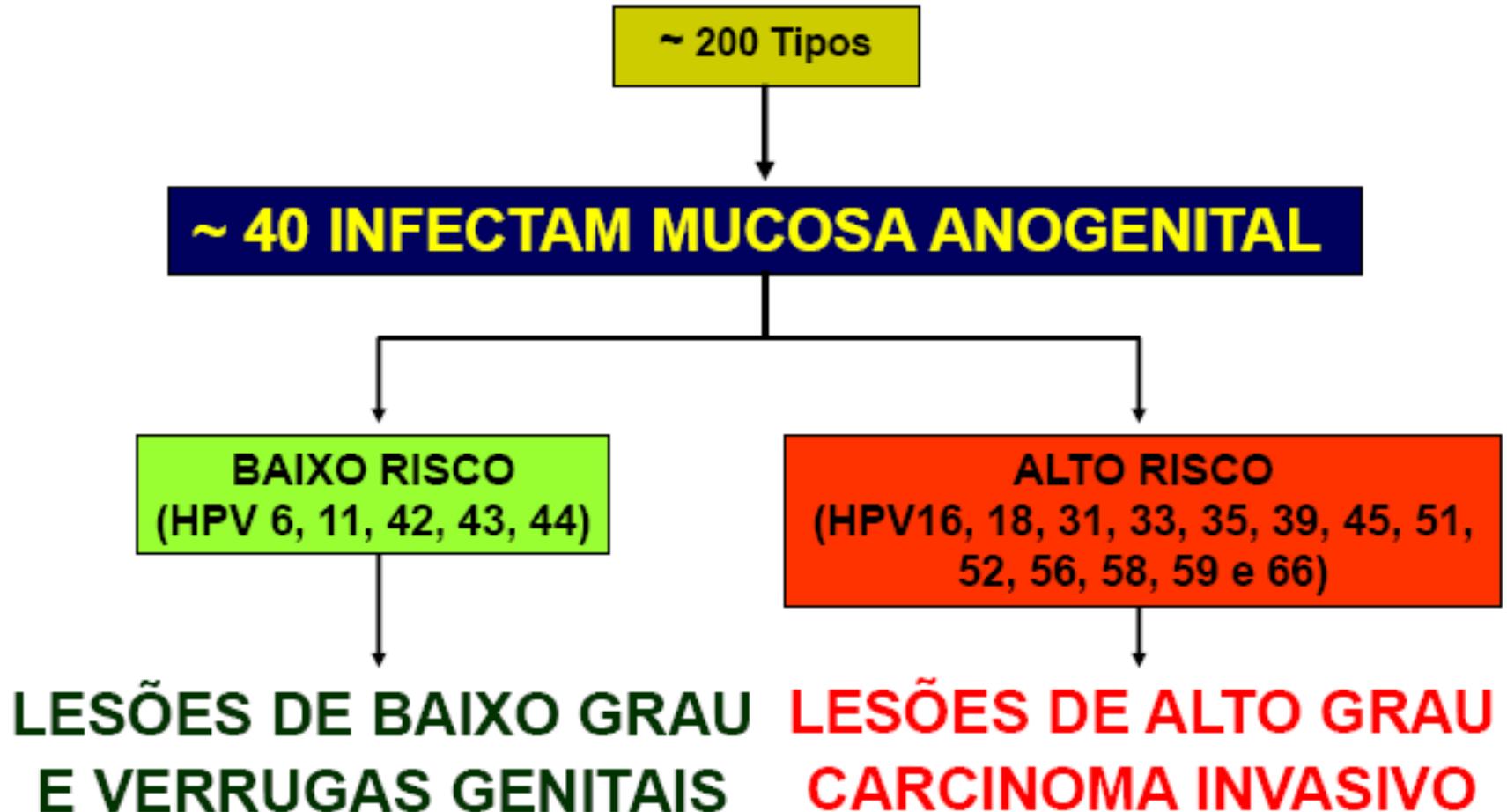
◀ Previous ▶ Next



© 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

~200 TIPOS DE HPV

Tipos não genitais



© 1997, Dermatology, University of Iowa

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

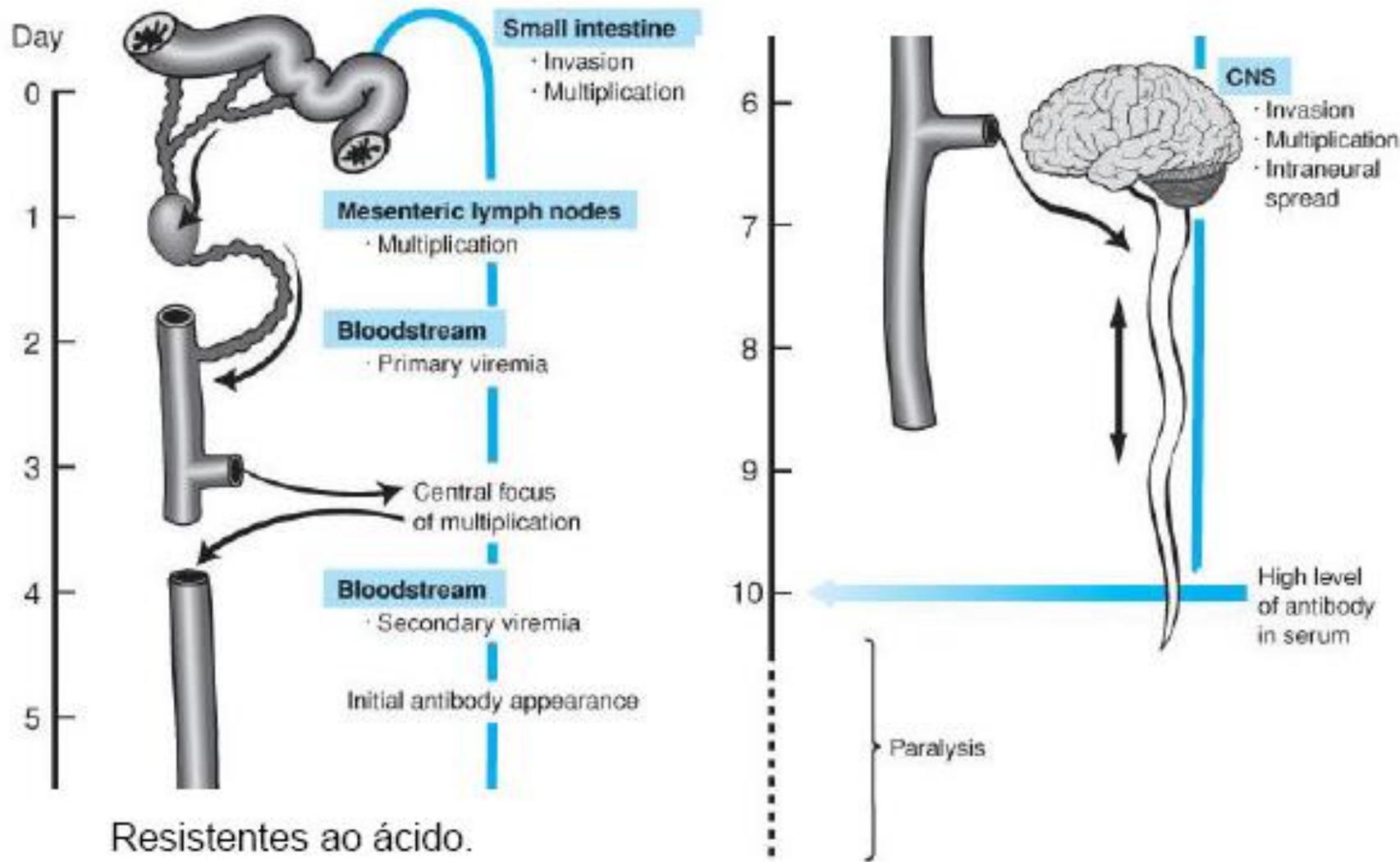
# Padrões de Infecção Viral – Tropicismo

~200 TIPOS DE HPV

Tipos Genitais (> de 40 tipos)



# Padrões de Infecção Viral – Tropicismo





# Patogênese Viral – Mec de Evasão das Defesas

- 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

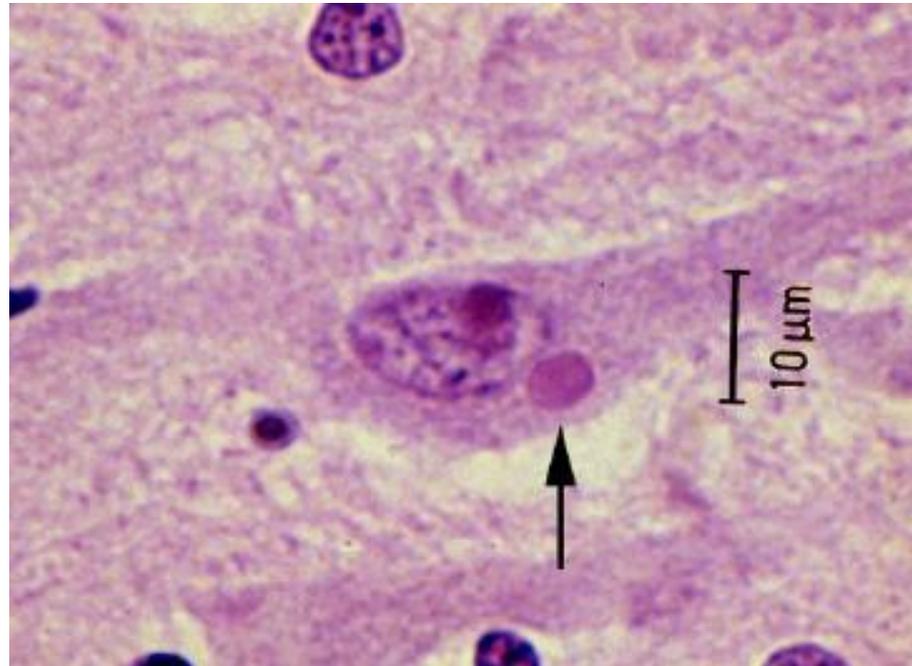
- Lise celular
- Apoptose
- Bloqueio de síntese protéica
- Formação de Sincícios
- Despolimerização do citoesqueleto
- Interrupção do ciclo mitótico
- Transformação celular e proliferação celular

# 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

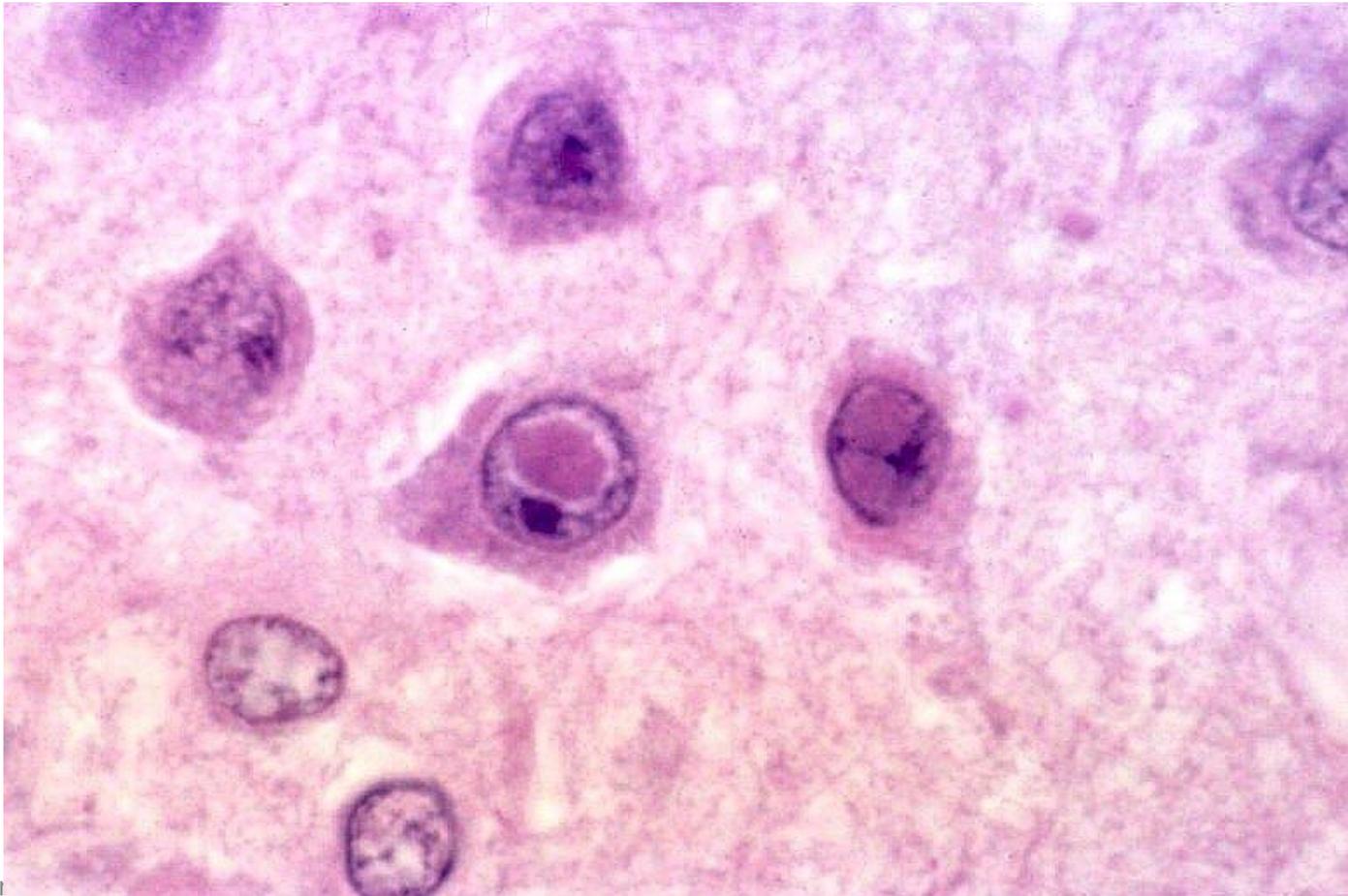
# Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

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



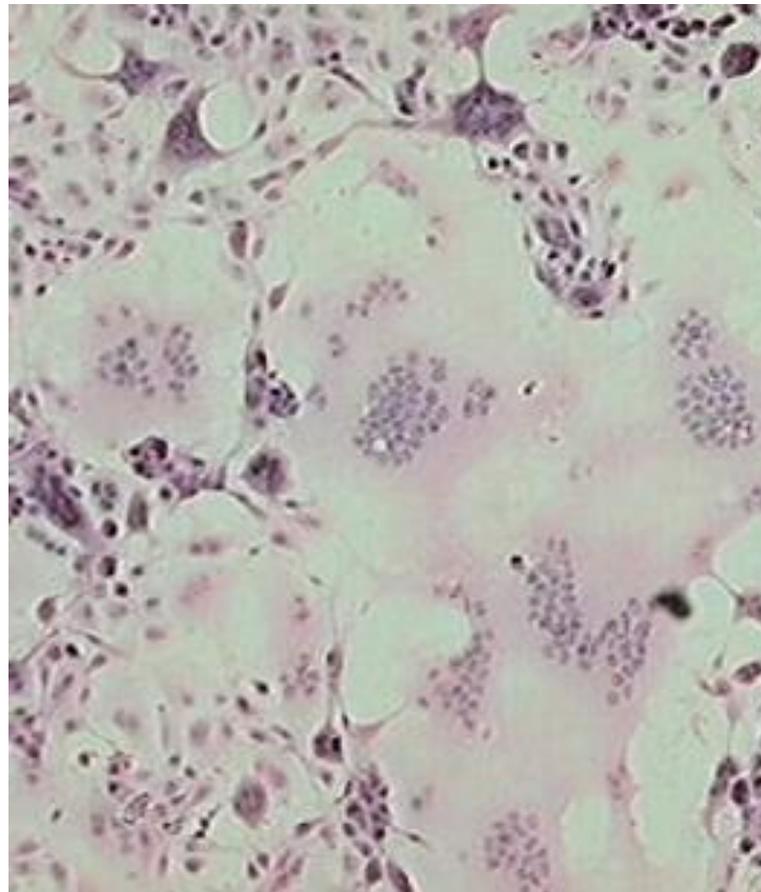
# Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

- Efeito Citopático
  - Inclusão Nuclear - Sarampo



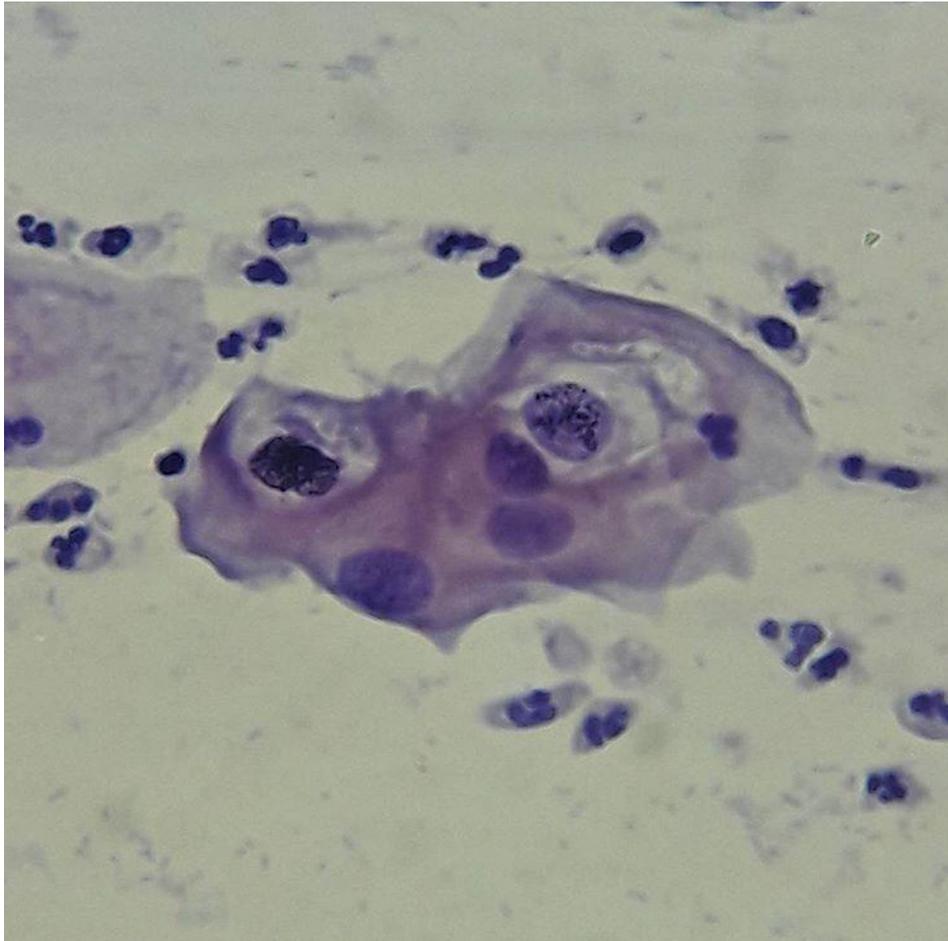
# Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

- Efeito Citopático
  - Formação de Sincícios



# Efeitos dos vírus sobre a célula / tecido

- Efeito Citopático
  - Coilocitose

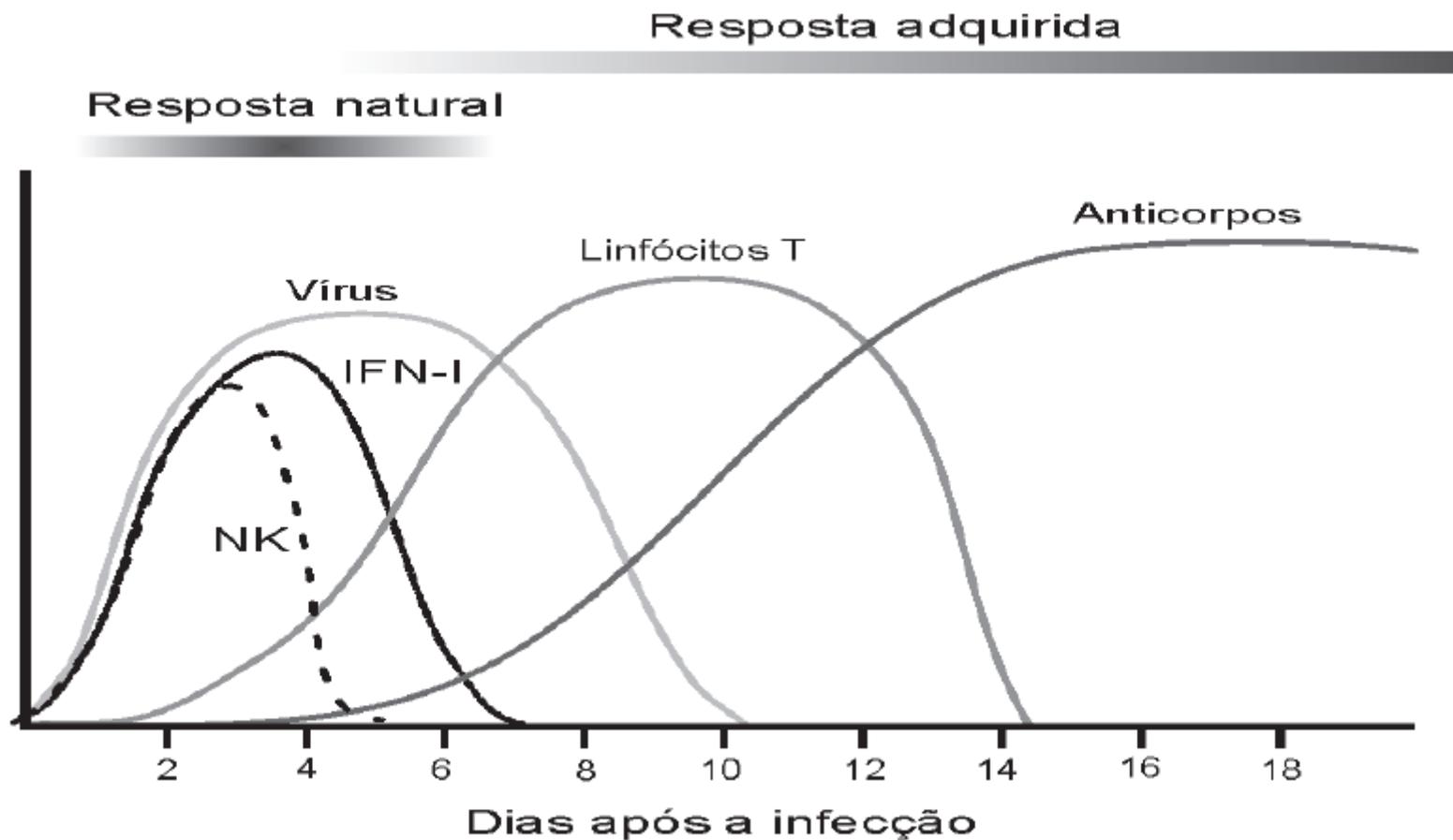


# Resposta do Hospedeiro e Patologia

- 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

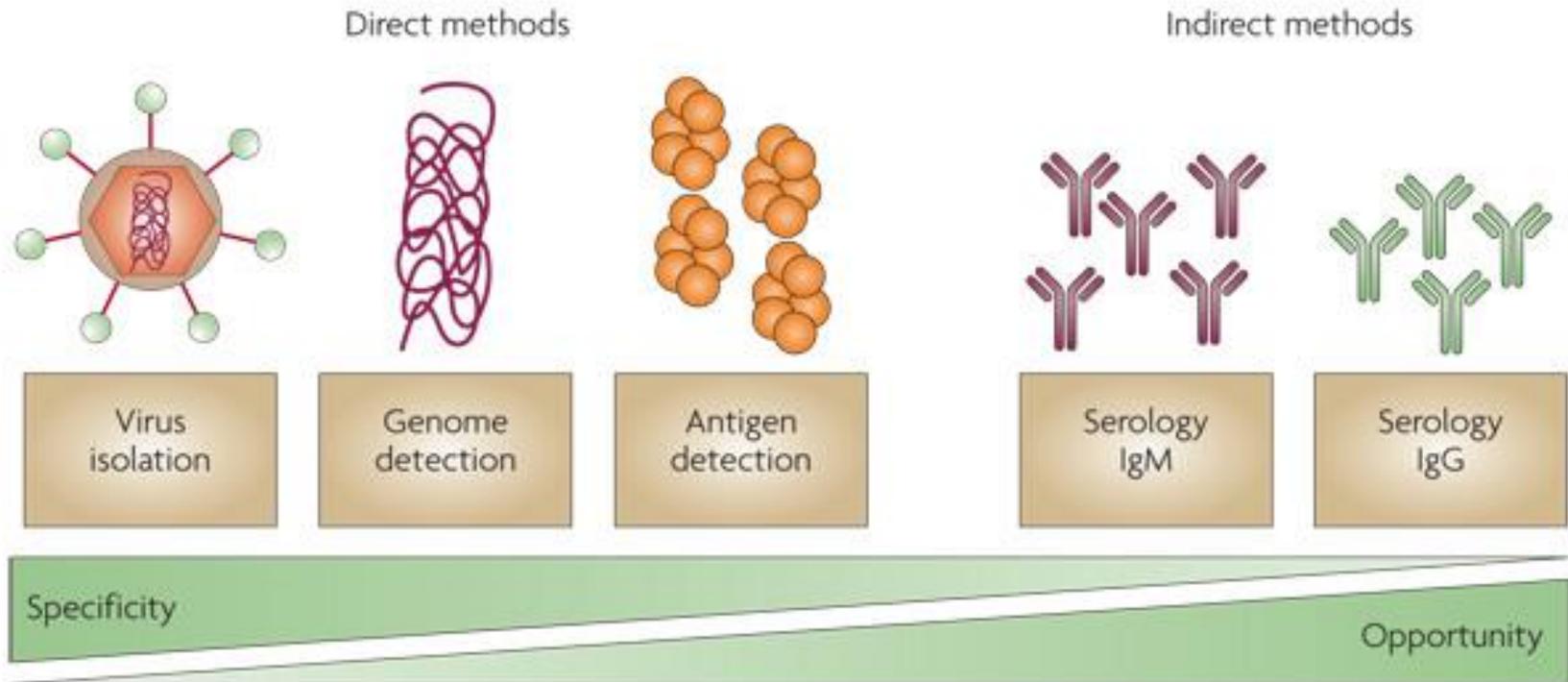
# Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Processo de resposta



# Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Detectando o agente ou a resposta → Diagnóstico



## HISTOPATOLOGIA

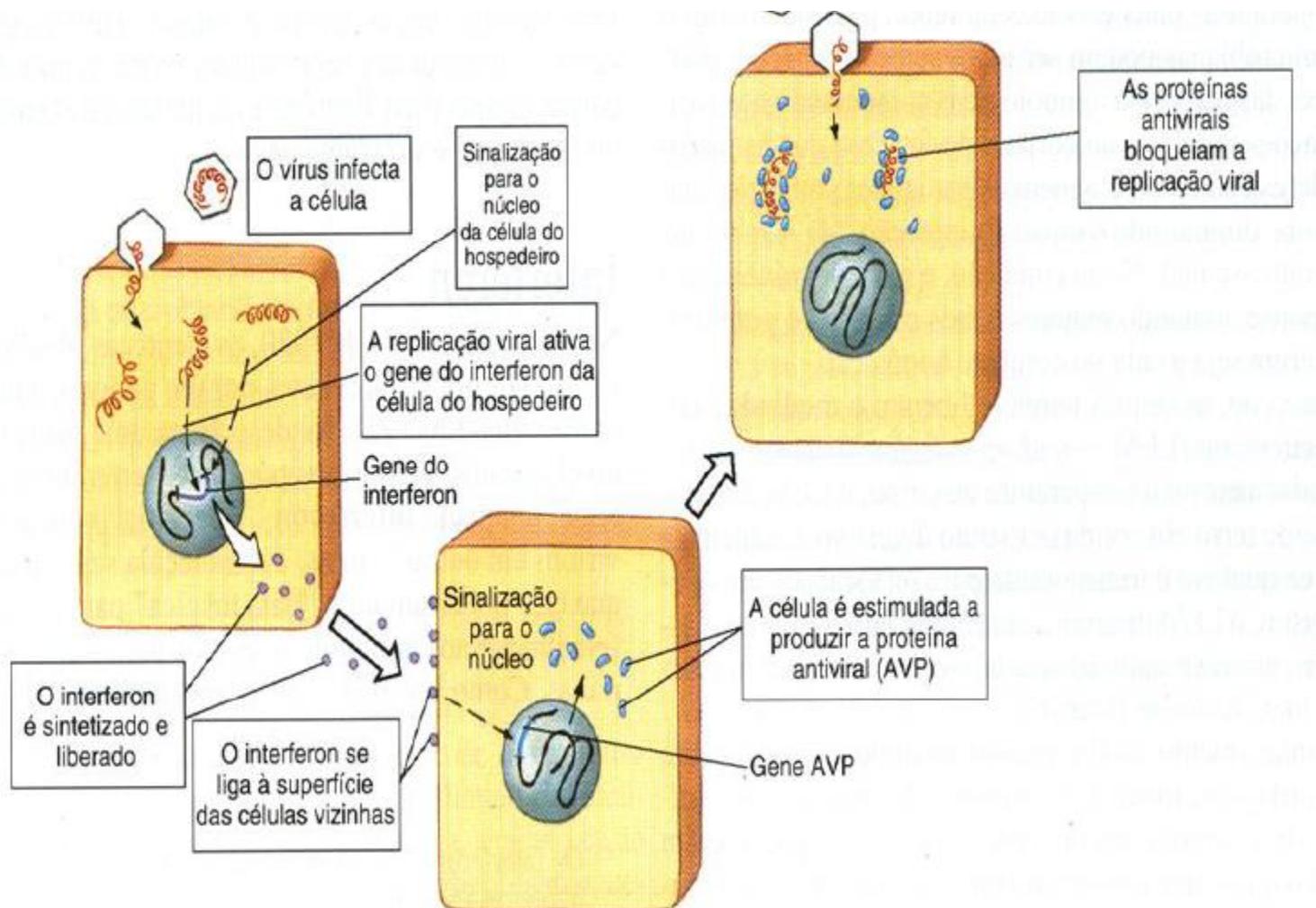
Depende da fase da doença

Fase aguda permite visualizar efeito citopático viral e identificar o agente

Fase crônica: lesões sequelares, nem sempre visualiza o agente

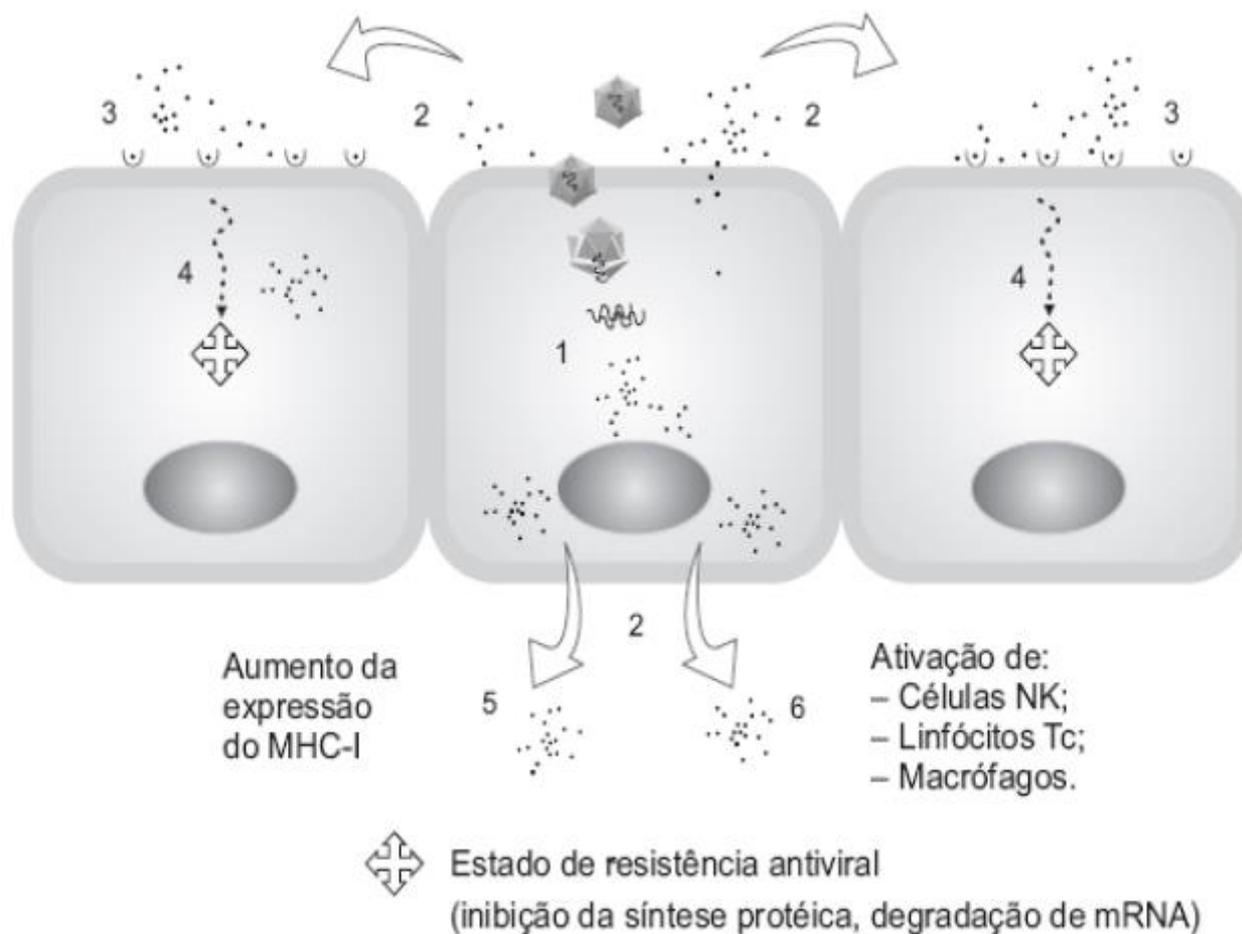
# Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Processo de resposta – Papel do Interferon



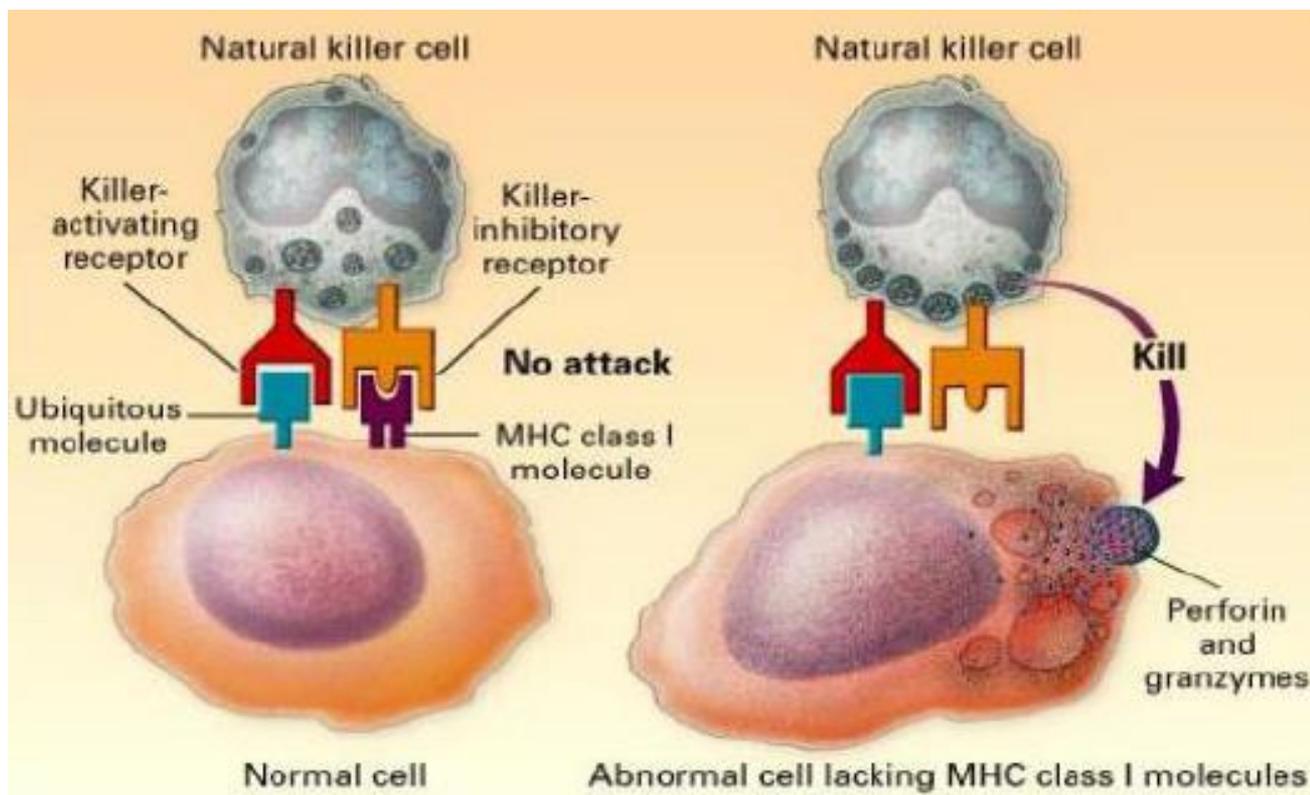
# Resposta do Hospedeiro e Patologia

- Processo de resposta – Papel do Interferon



# Resposta do Hospedeiro e Patologia

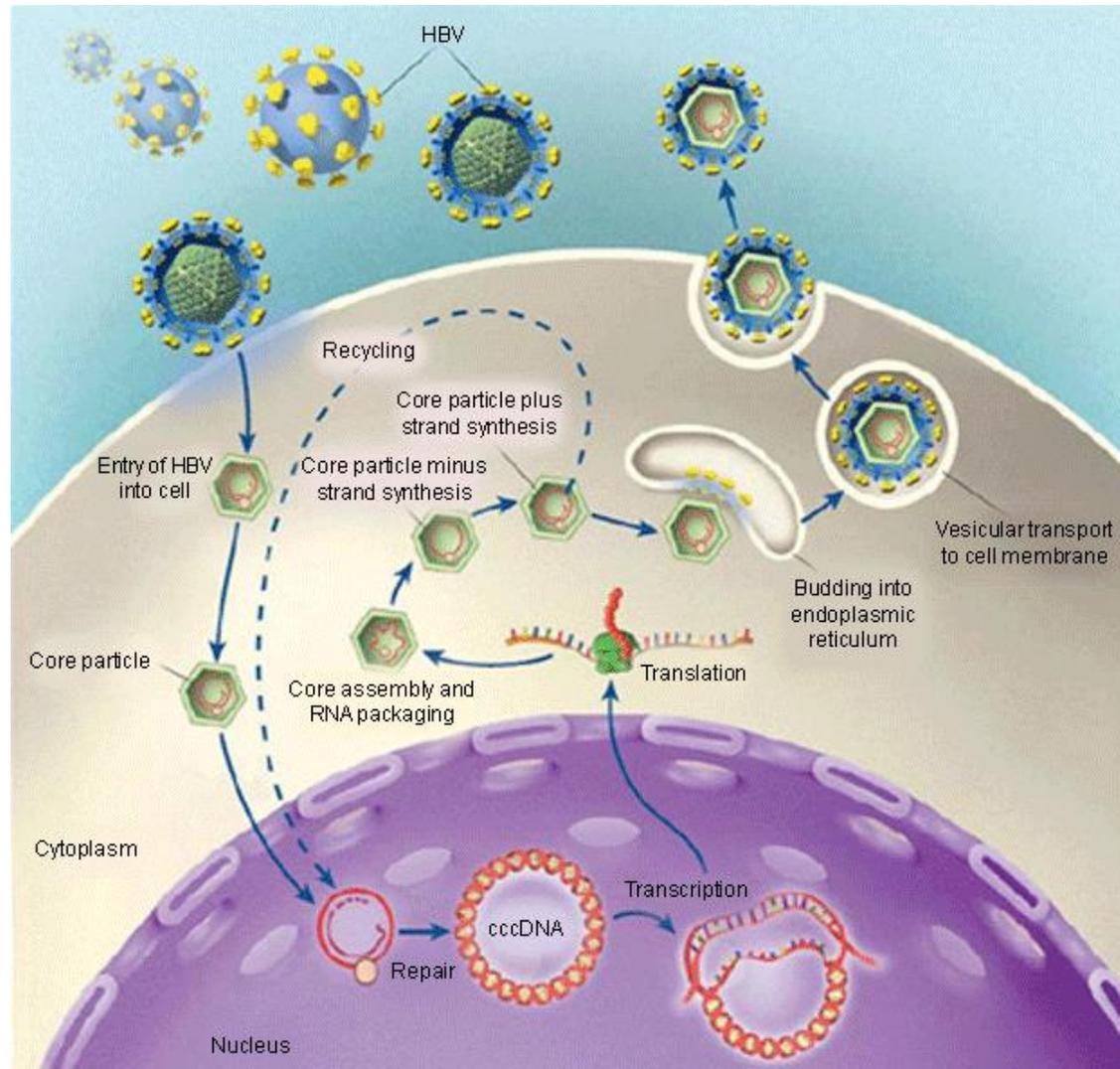
- Processo de resposta – A célula NK





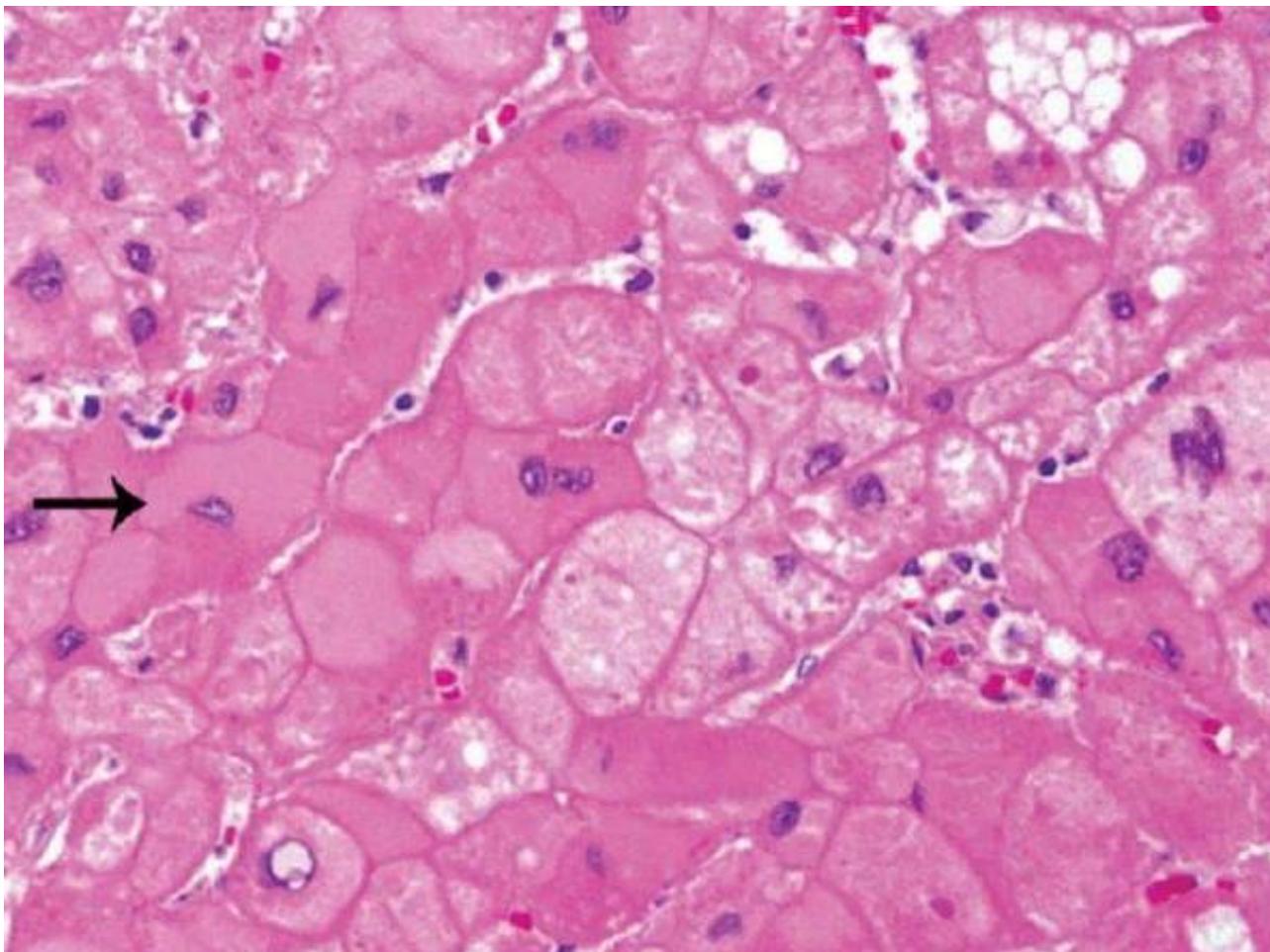
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- O Vírus e o Ciclo



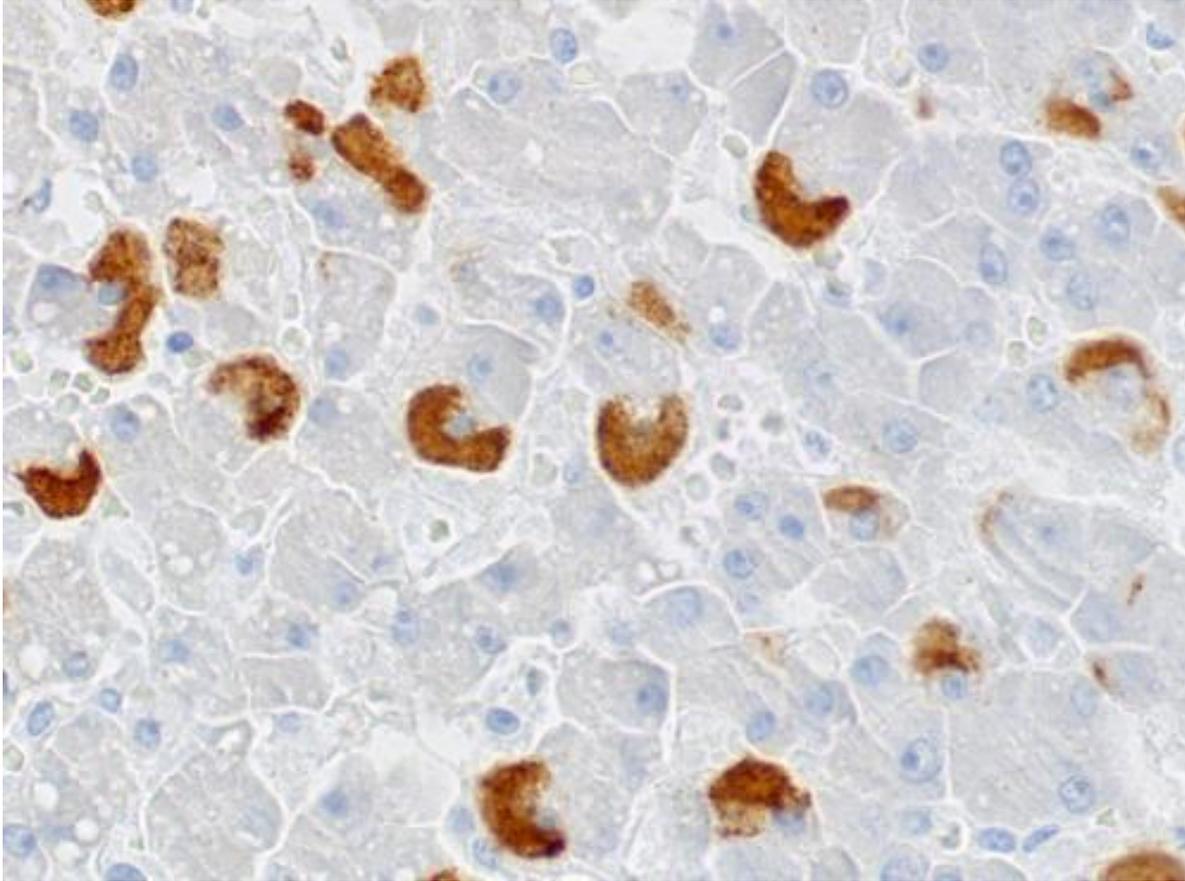
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Efeito Citopático



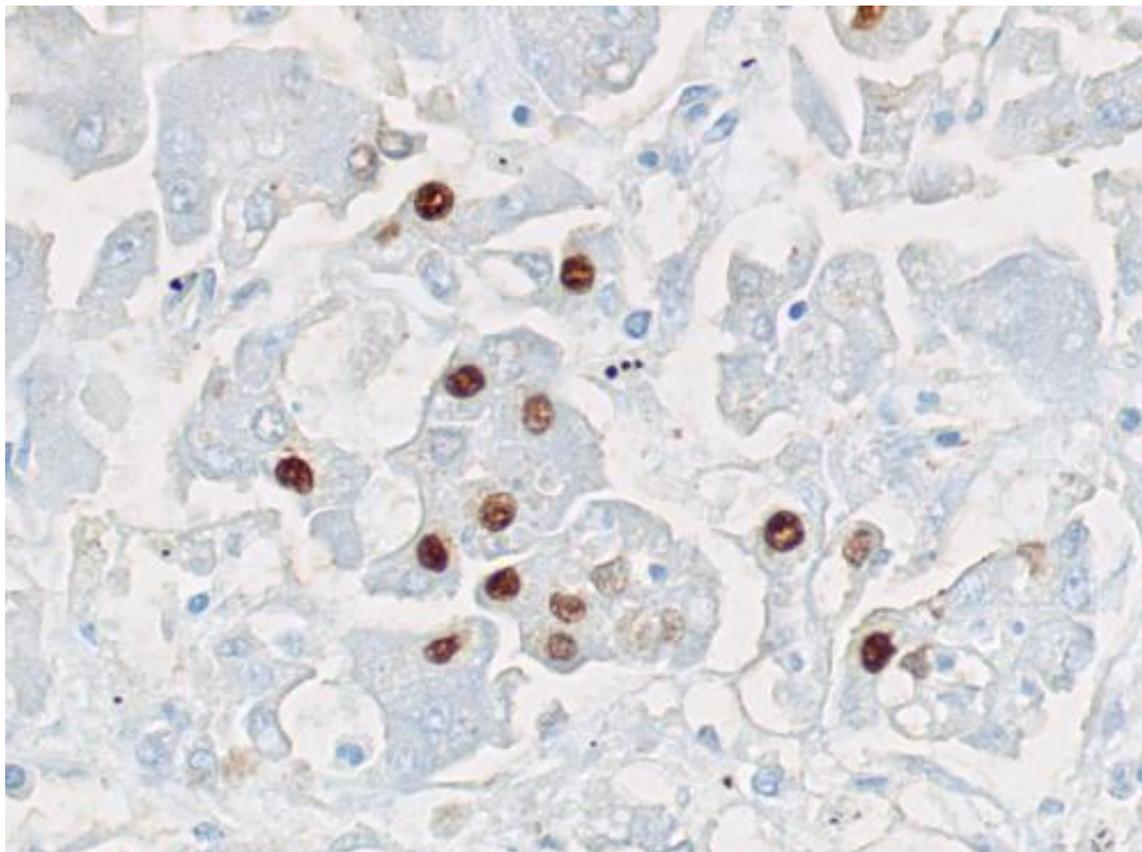
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Imunohistoquímica - HBsAg



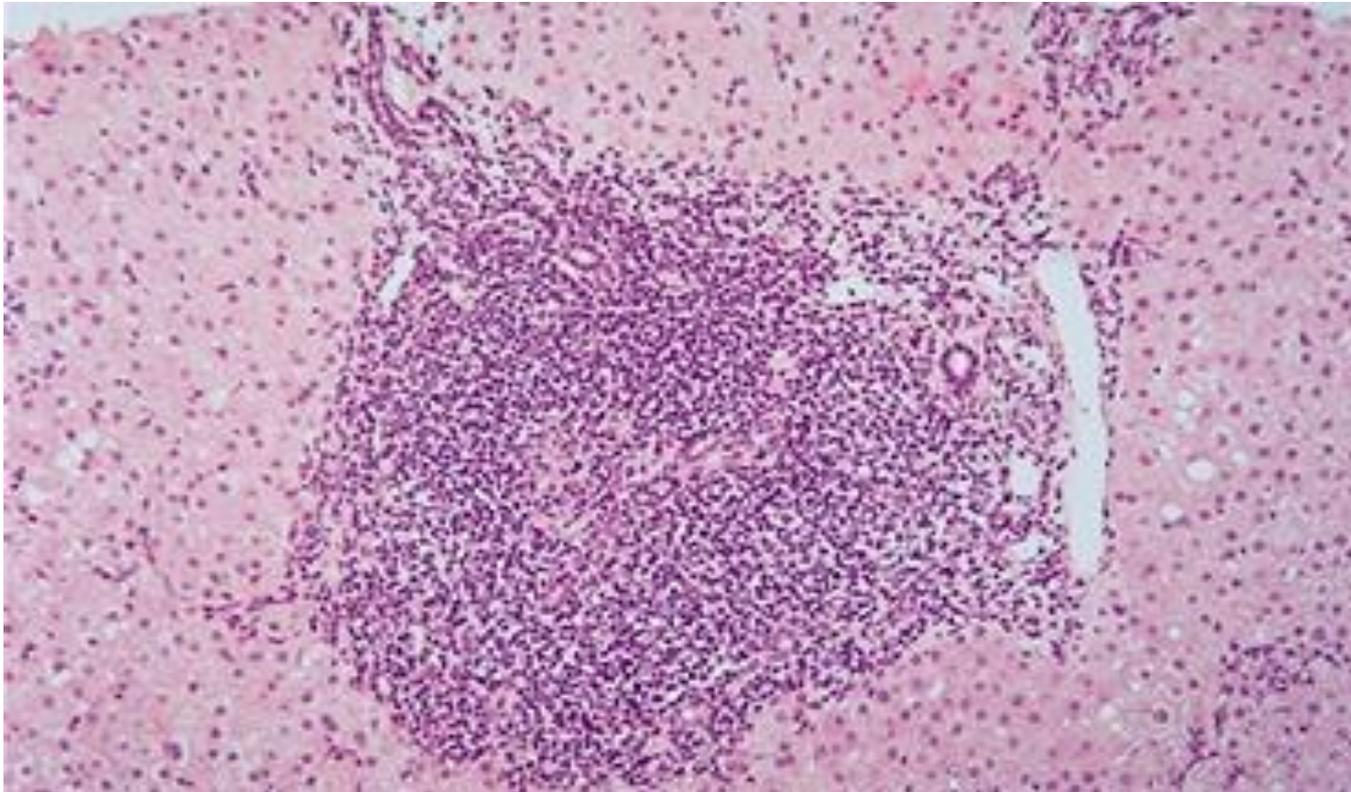
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Imunohistoquímica - HBcAg



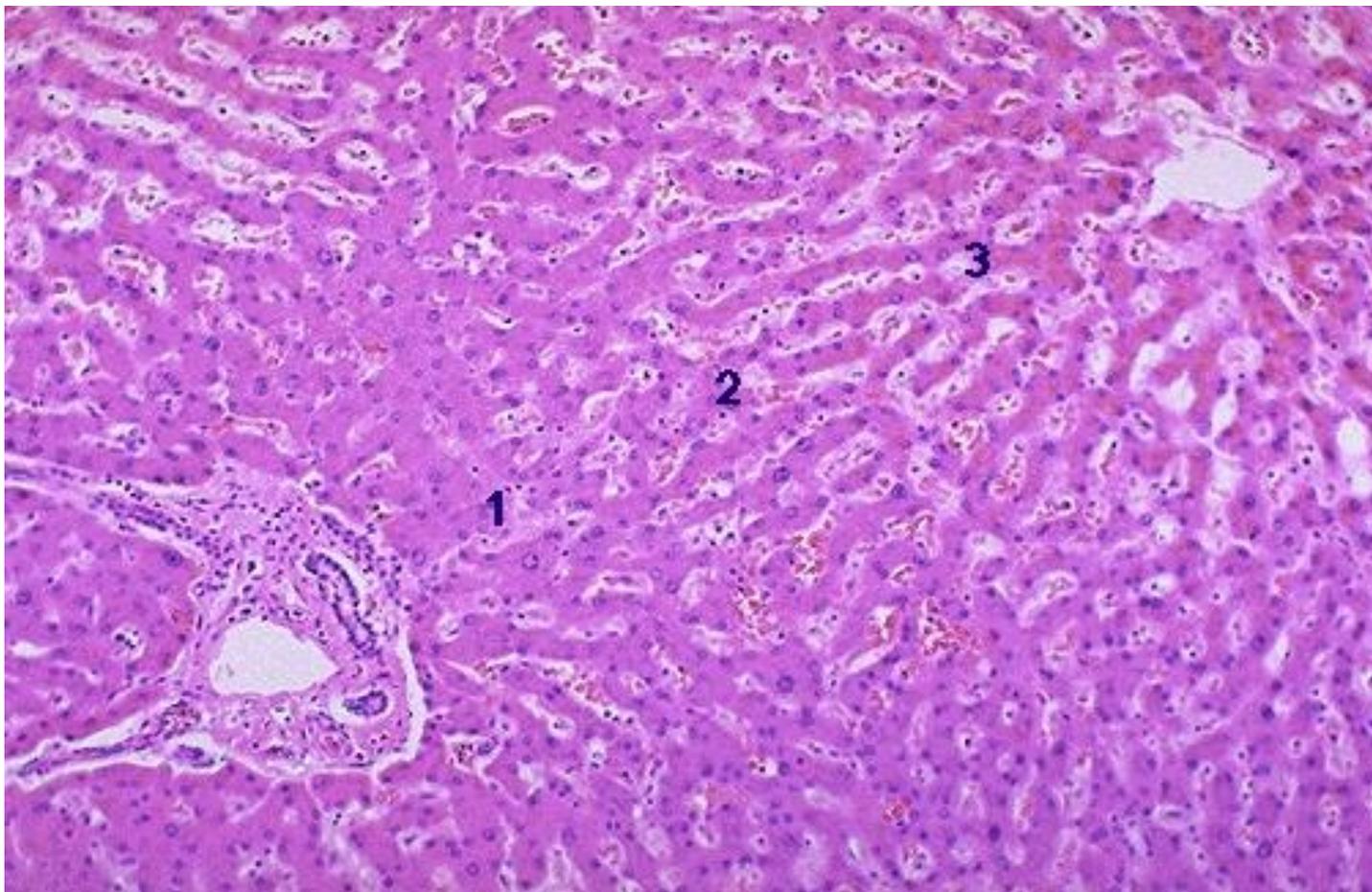
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Processo Inflamatório Crônico



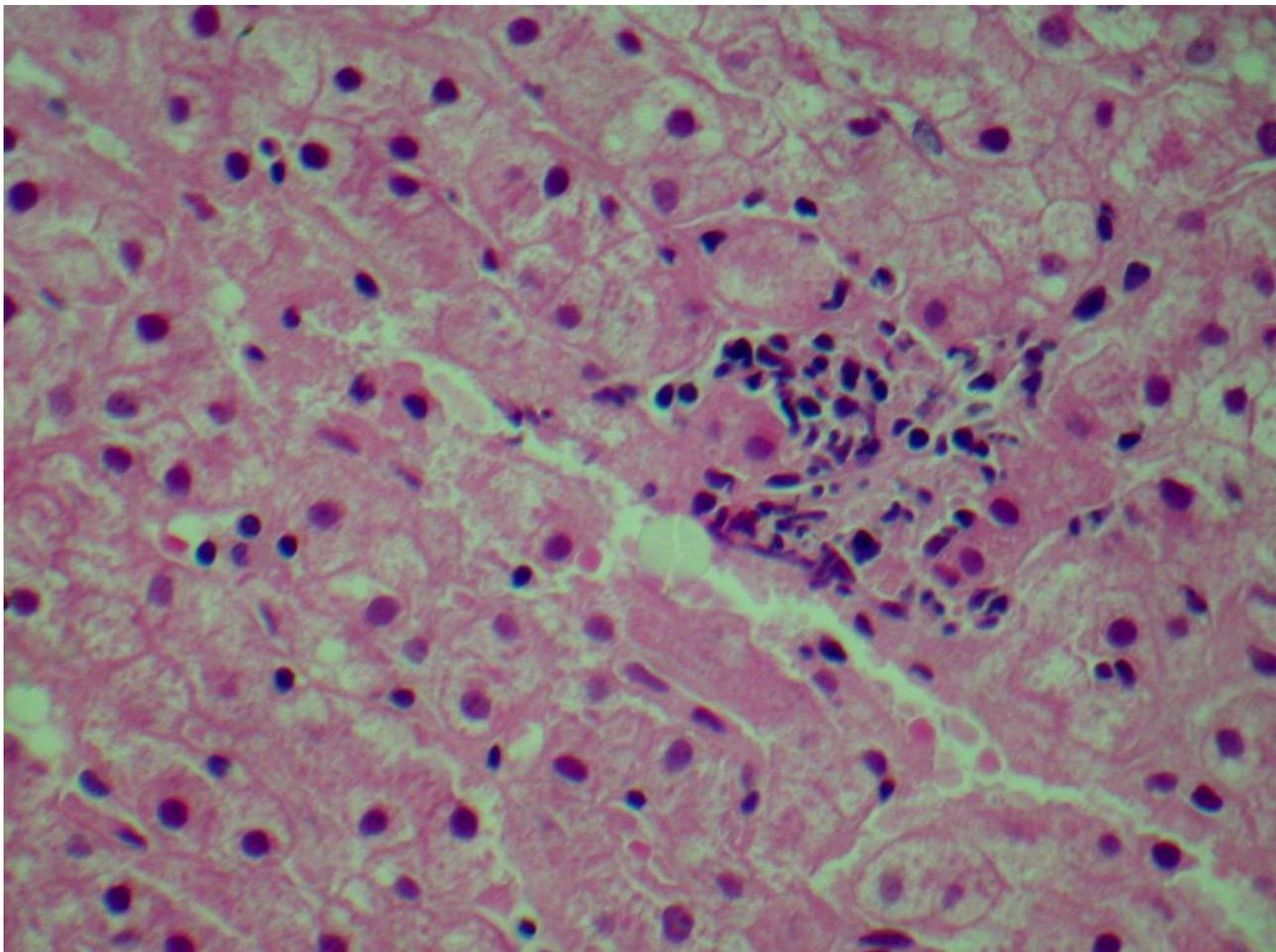
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- O fígado normal



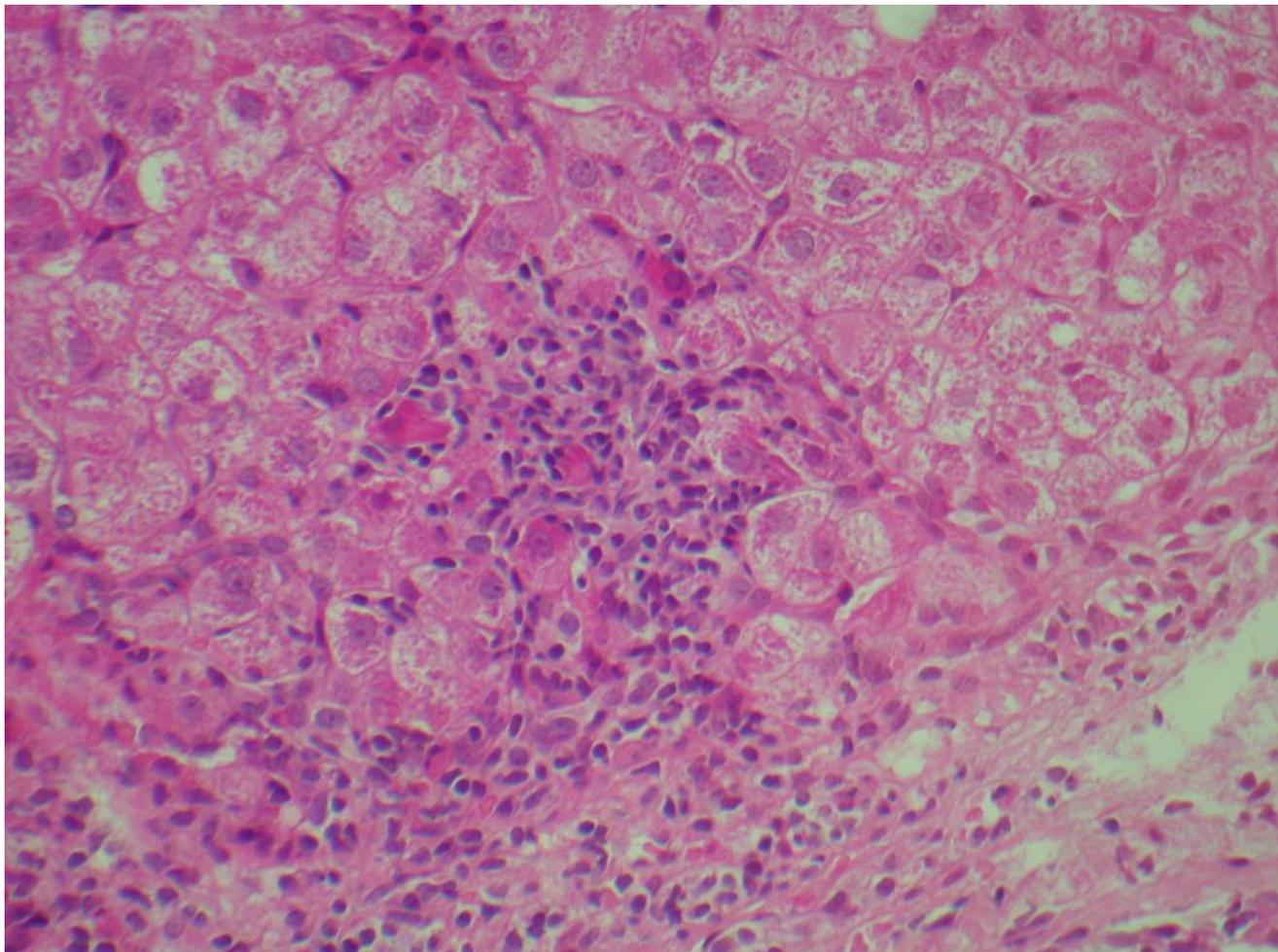
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Lesão Hepatocitária - Necrose



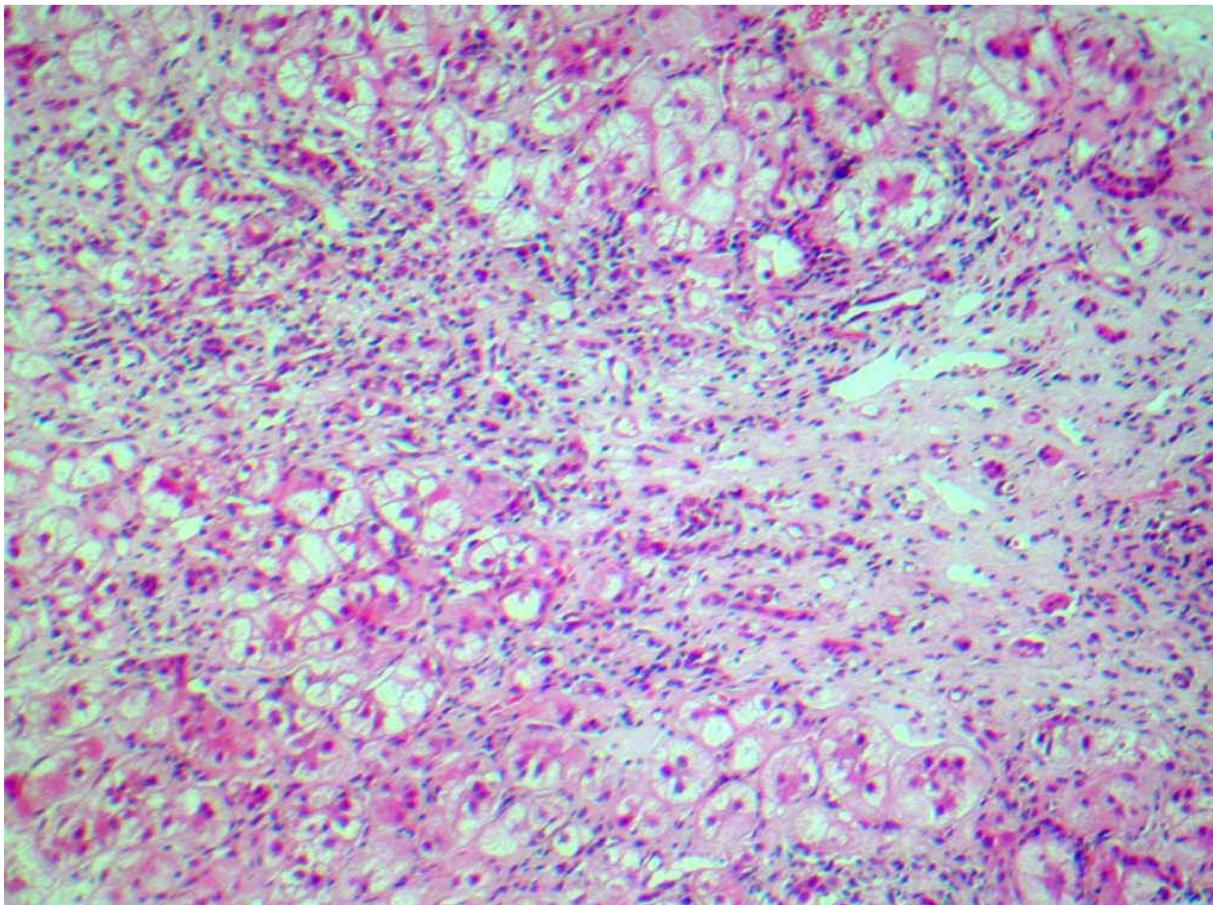
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Lesão Hepatocitária - Necrose



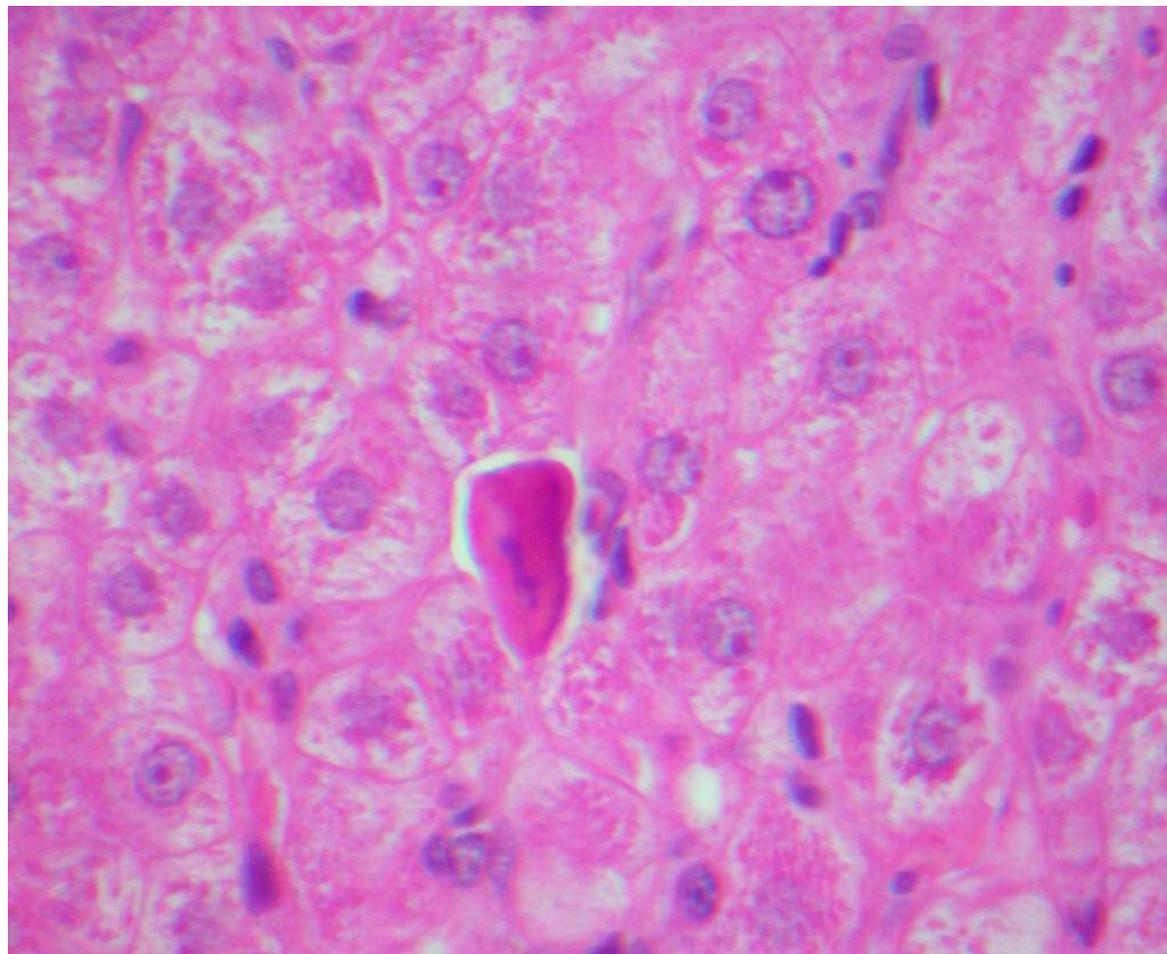
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Lesão Hepatocitária - Necrose



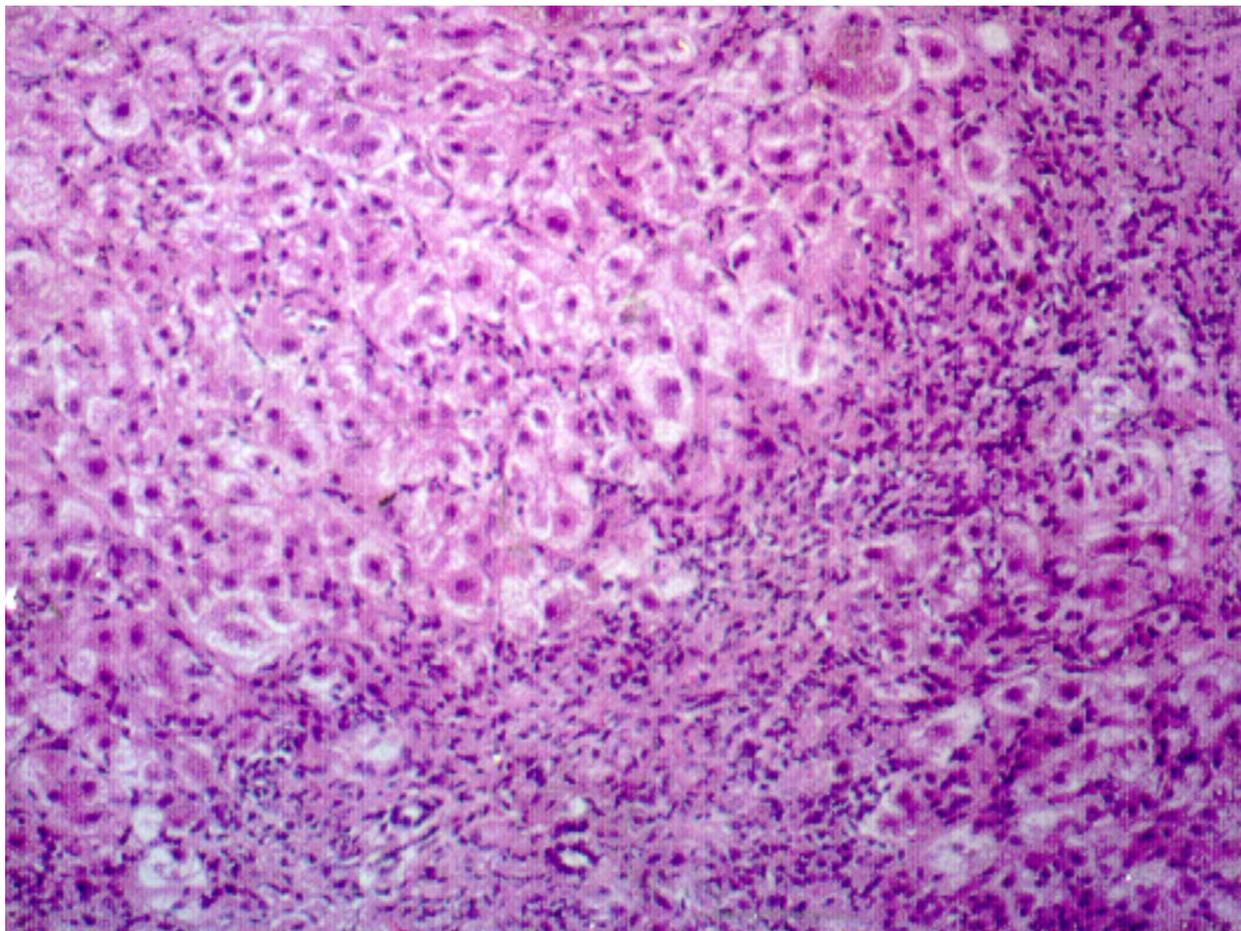
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Lesão Hepatocitária – Indução de Apoptose



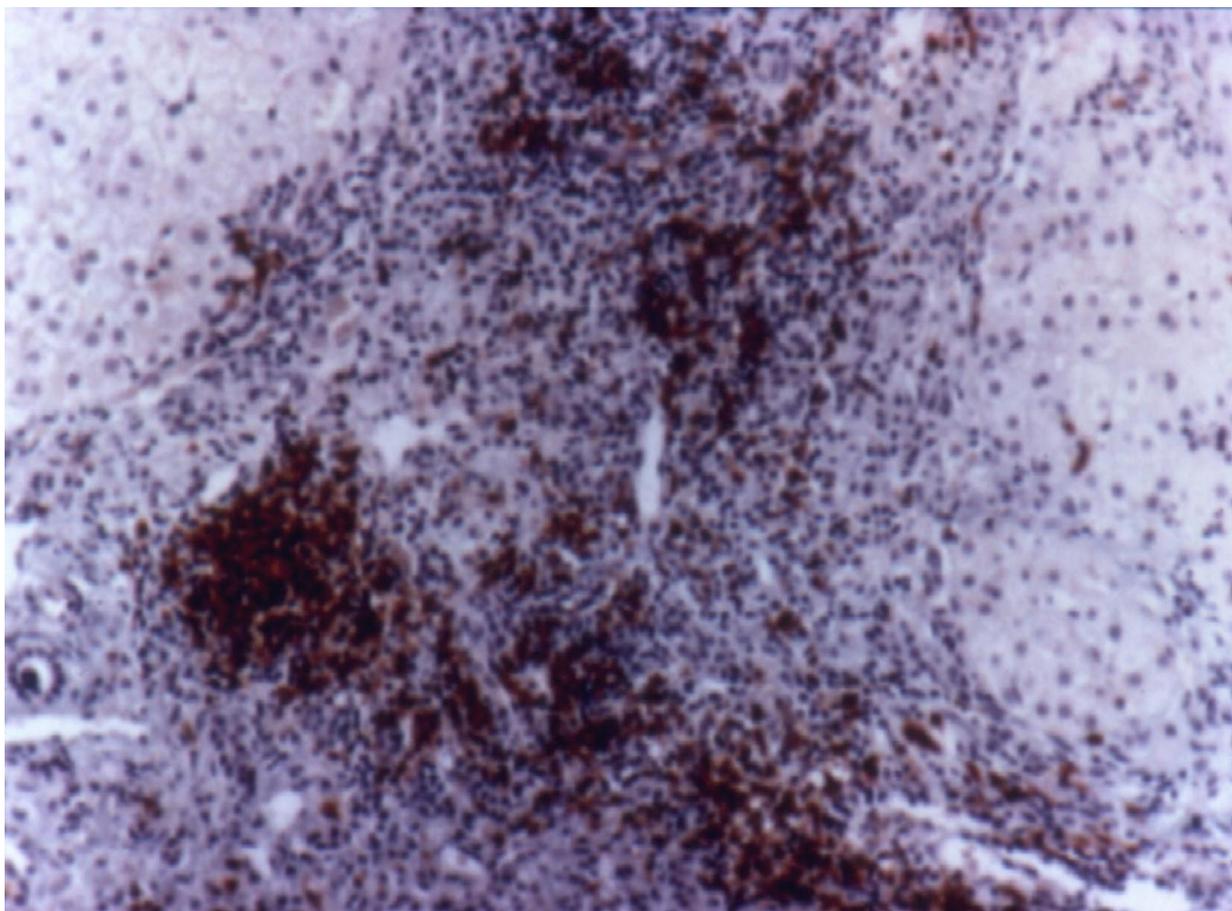
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Distribuição da lesão



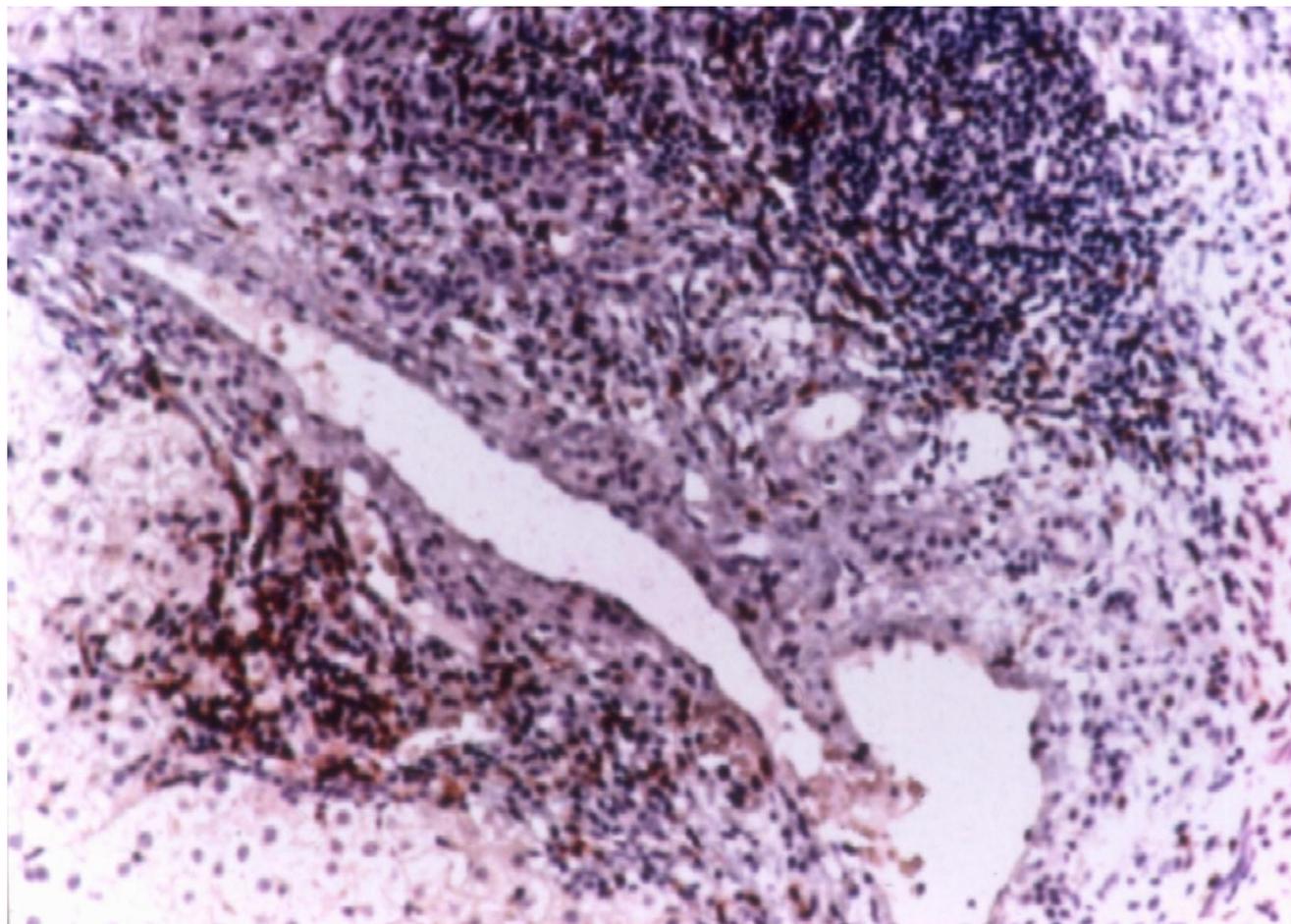
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Perfil de resposta – Linfócito B



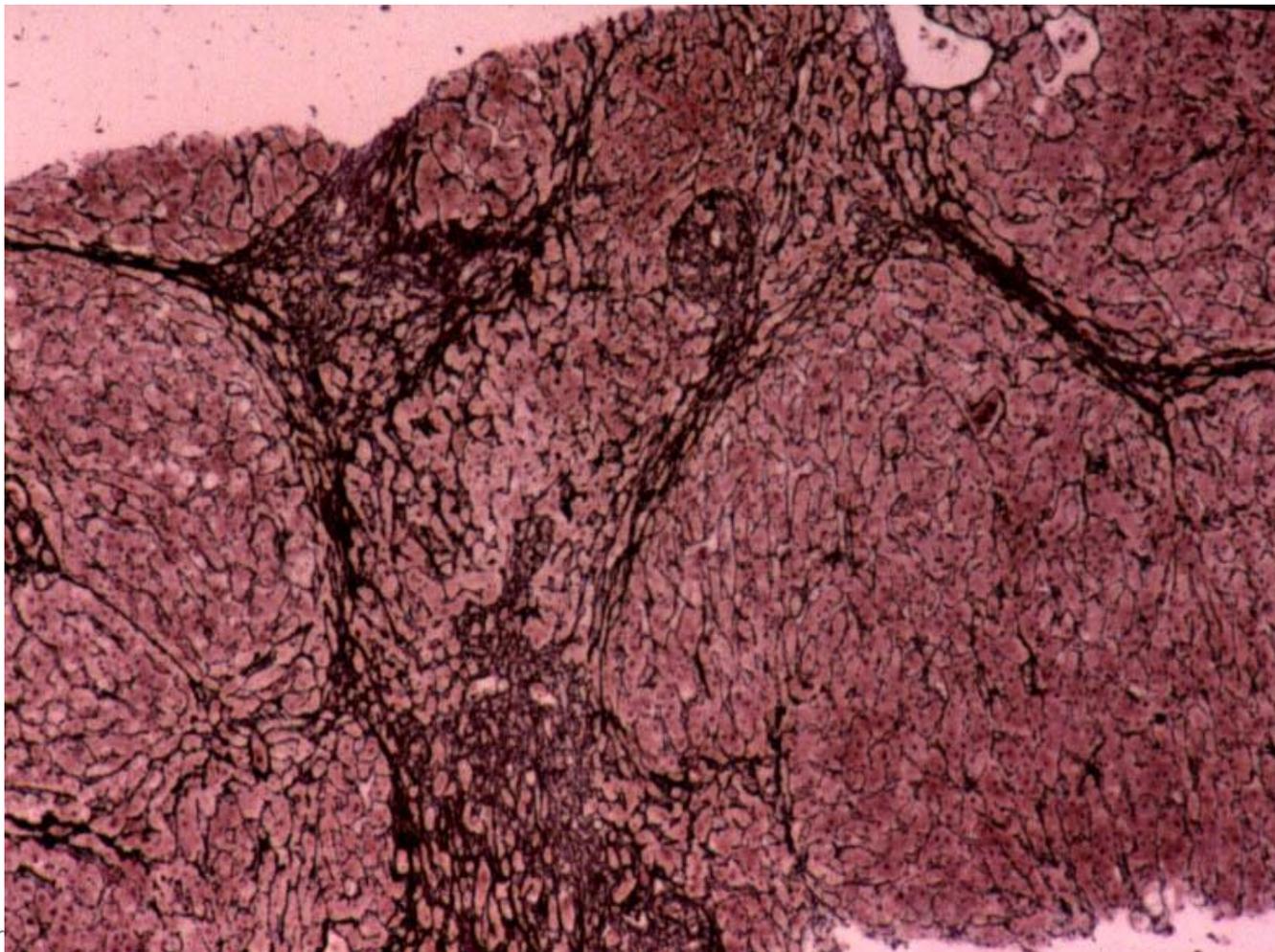
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Perfil de resposta – Linfócito T CD8



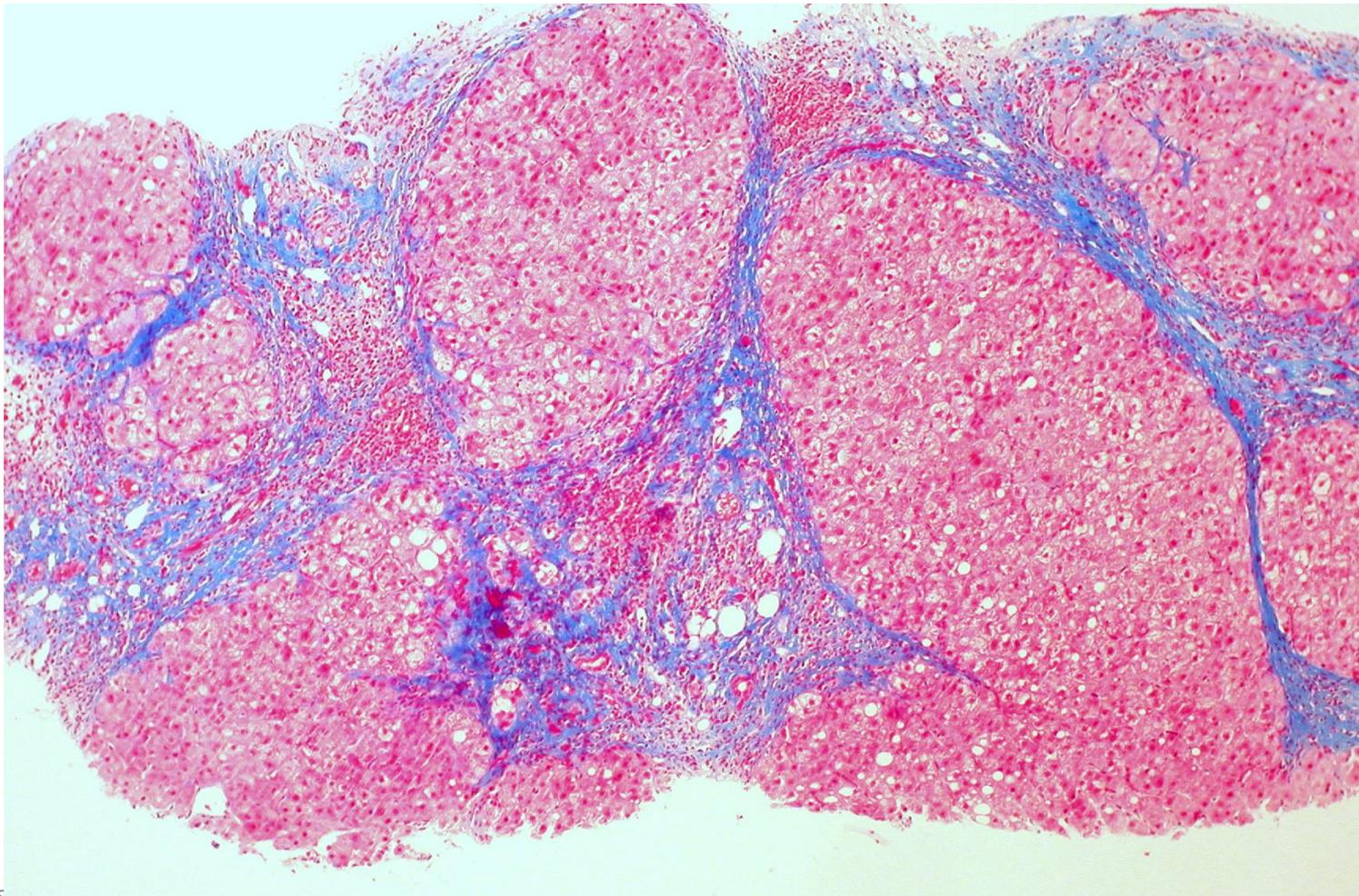
# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

- Alteração arquitetural – a agressividade da resposta



# A combinação de tudo... o exemplo da hepatite

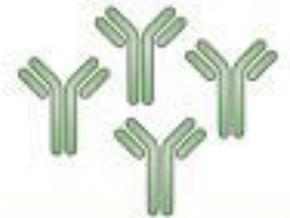
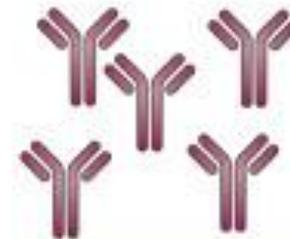
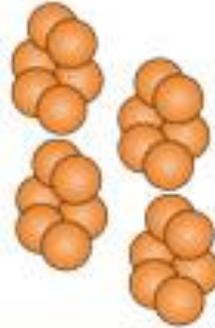
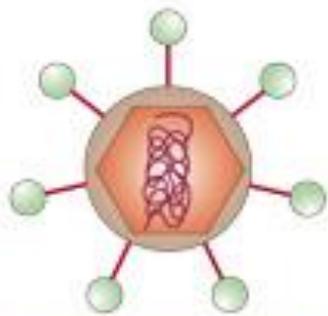
- Alteração arquitetural – a agressividade da resposta



# 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

