



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.

P R O V A E S C R I T A

CANDIDATO: 389529

DD

* Ponto 1 - Patogênese das Infecções Virais

Os Determinantes de Patogênese Viral são complexos e diversos, variando entre as espécies e famílias virais.

Basicamente, com base em fatores como tempo e dinâmica de infecção, podemos classificar as Infecções Virais como:

- Agudas - Infecções com tempo de Resolução curto (10 a 20 dias), nas quais ocorre montagem de uma resposta imune adaptativa eficiente que restringe e elimina o vírus.
- Crônicas - observada para vírus que apresentam mecanismos de persistência e não são efetivamente eliminados pela ação da imunidade adaptativa. Entre as infecções crônicas, podemos ainda identificar padrões decorrentes da eficiência da resposta montada após o estabelecimento viral. Caso uma resposta restritiva eficiente seja montada, alguns vírus induzem latência e a produção de novos partículas virais fica restrita a momentos de imunossupressão, como se observa para os Herpesvírus. Para casos como o do HIV, ~~a~~ a infecção crônica é caracterizada por uma replicação constante que não é suprimida pelo sistema imune. Nesse caso, o controle do vírus na fase crônica necessita da administração de antiretrovirais.

Outros padrões que ajudam a caracterizar os processos de Patogênese são aqueles decorrentes do sucesso da infecção viral na célula hospedeira. Num contexto ideal, os vírus são capazes de concluir seu ciclo replicativo e produzir novos vírus, caracterizando a infecção produtiva. No entanto, a presença de mutações deletérias no genoma ou a interrupção da biossíntese em etapas precoces podem levar a infecções abortivas, as quais impedem a formação de novos vírus viáveis. Apesar de caracterizadas por uma restrição na disseminação do vírus, a infecção abortiva também é importante para a patogênese viral.

P1.2

pois sustentam a produção de proteínas vitais, que podem estimular o sistema imune e deflagrar respostas inflamatórias, ou de fatores de virulência, que podem prejudicar a resposta imunológica ou interferir na homeostase celular. Um exemplo da influência das infecções não produtivas ou abortivas pode ser observada para o HIV, visto que a frequência de vírus integrados defeituosos chegou a 90%, e, apesar de tais vírus nunca produzirem partículas vitais viáveis, a produção de proteínas como a gp120 por esses induz a ativação imune e atua como combustível para a imunopatologia associada à infecção.

Nesse contexto, a imunopatologia exemplifica como a patogênese das infecções vitais decorre de interações complexas entre o vírus e o hospedeiro. Cabe dizer aqui que, considerando que os vírus necessitam do hospedeiro para viabilizar sua replicação, a manifestação de doença não é interessante para qualquer parasita. Dessa forma, a infecção viral mais eficiente decorre de vírus capazes de eludir as respostas imunes do hospedeiro causando dano mínimo à célula infectada e a homeostase do hospedeiro. Exemplos da viabilidade desse contexto podem ser encontrados em casos como a da infecção por SIV em modelos primatas não patogênicos como os macacos verdes africanos. Nesses casos, há grande prevalência de infecção por SIV nesses animais, sem que eles desenvolvam imunodeficiência.

Em infecções que levam a manifestação de doença, os sintomas podem ser atribuídos a diferentes mecanismos. O mais simples deles é a morte celular, decorrente do efeito citopático viral, a qual é necessária para a efetiva replicação de vírus que ~~de~~ necessitam da lise celular para liberação de novas partículas vitais.

Este mecanismo pode ser observado nas infecções por Herpes-Vírus e Poxvírus, cuja sintomatologia é caracterizada pela formação de pustulas e feridas decorrente da morte das células infectadas. A morte celular também pode decorrer da expressão de fatores de virulência que induzam apoptose na célula infectada.

Outros sintomas mais generalizados, como a febre e mialgia, são um efeito colateral da ação do sistema imune contra o vírus, a qual ativa mecanismos inflamatórios que levam ao recrutamento de células imunes e produção de fatores imunológicos, como os interferons. Tal resposta é essencial para a restrição do vírus, mas a sua exageração leva a mecanismos imunopatológicos, através dos quais a desregulação da resposta imune leva a doença.

O HIV é um ótimo exemplo nesse contexto. A maior parte dos eventos patogênicos que culminam na AIDS não são resultado da morte de linfócitos T-CD4 por ação citopática do vírus, mas pela ação crônica da ativação imune e da inflamação em resposta ao vírus. Essa hiperativação leva a diferentes fenômenos:

- Desbalanço nas populações de células T, com favorecimento de fenótipos efetores, os quais não podem reverter a fenótipos Naive e morrem em decorrência
- Aumento na circulação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , levando a uma inflamação crônica
- Indução de Piroptose decorrente da ativação do Inflamassoma em células infectadas e não infectadas (via IL-1 β)
- Indução de perfis de exaustão e senescência precoce em Linfócitos B e T
- Dano de mucosa, principalmente no intestino, levando a translocação microbiana

- Aumenta a ativação de células T-Reguladoras, que induzem a imunossupressão.

No conjunto, a ativação imune e a inflamação crônicas na infecção pelo HIV ativam mecanismos que perpetuam a hiperativação (como a ativação de citocinas), ao mesmo tempo que ativam mecanismos de supressão imunológica (como a exaustão e as Tregs). Sem nunca conseguir eliminar o vírus totalmente, transformando o sistema imune em um indutor de doença.

Outros exemplos de imunopatologia são:

- SRAG na COVID-19, associada a tempestade de citocinas no ápice da infecção

- ADE na dengue, em virtude da ação de anticorpos há neutralizantes de correntes de infecções anteriores

Ponto 2 - Replicação de Vírus de DNA

Existem variedades de Vírus de DNA, sendo basicamente divididos em Vírus de fita simples (SSDNA) e fita dupla (DSDNA). No geral, a grande maioria apresenta ciclos replicativos caracterizados pela entrega do genoma viral ao núcleo celular, o qual é transcrito pelas RNAs polimerases ~~celulares~~ para produzir mRNAs que sirvam de molde a síntese proteica no citoplasma. ~~A principal exceção a esse padrão são os Poxvírus.~~

A principal exceção a esse padrão são os Poxvírus. Esses vírus apresentam um genoma grande (>20 kb) que codifica todas as enzimas necessárias para a biossíntese, incluindo DNA e RNA polimerases, e, por tal motivo, realizam seu ciclo inteiramente no citoplasma, culminando na liberação de partículas virais montadas em regiões delimitadas fabricas virais. Dentre os genes codificados pelo genoma viral, está uma série de fatores virais responsáveis por evadir de sensores de PAMPs virais no citoplasma.

Fora os Poxvírus, os mecanismos de replicação de vírus de DNA podem ser caracterizados por:

- Origem de Replicação - Enquanto alguns vírus apresentam uma única origem de replicação, outros tem múltiplas. A existência de múltiplas origens favorece maiores velocidades de replicação e pode ser um ~~outro~~ mecanismo de redundância, favorecendo a replicação mesmo no caso de mutações que inutilizem uma origem.
- Indução - O início da síntese de novas fitas pode ser sinalizado ~~ou~~ e demarcado pelo uso de primers, como na replicação de DNA de eucariotos, ou por estruturas

Secundárias formadas por regiões complementares nas extremidades do genoma, estratégia observada para alguns Vírus ssDNA. No caso dos Adenovírus, o vírus codifica um Terminal Protein, que fornece uma hidroxila livre para ancorar a síntese.

- Conservação genética - O emprego de DNAs Polimerases com mecanismo de checagem e correção diminui a taxa de mutação.

- Direção da Síntese - Para Vírus com uma única origem de replicação, a replicação pode ser UNI ou BIDIRECIONAL no caso de genomas circulares. A síntese, no geral, também pode admitir padrões contínuos e descontínuos. Para genomas circulares, alguns Vírus, ~~como os~~ como os ~~Adenovírus~~ Adenovírus, empregam uma estratégia de rolamento do círculo rolante, caracterizada pela síntese contínua do genoma circular formando concatâmeros, os quais posteriormente são separados. Uma estratégia semelhante é observada nos Hepesvírus.

Vírus de DNA também se destacam por apresentarem 3 etapas de transcrição:

- 1) Precoce ~~Precoce~~ Precoce ~~Precoce~~ Precoce, que serve para produção de proteínas importantes ao estabelecimento viral,
- 2) Precoce, levando a produção de ~~proteínas~~ proteínas que preparam o ambiente para a replicação do genoma,
- 3) Tardia, produzindo proteínas usadas nas etapas de montagem de novas partículas virais.

Ponto 3 - Estratégias de Prevenção e Controle

Existam estimativas de que 60% das Infecções Virais que acometem Humanos tem origem zoonótica e a grande maioria dos surtos, epidemias e Pandemias surgidos no último século decorrem de zoonoses. Nesse contexto, a abordagem de Saúde Única ~~po~~ entende que a saúde humana está intimamente ligada à saúde dos animais, os quais atuam como reservatórios e fonte de diferentes patógenos de potencial perigo aos humanos, e ao equilíbrio ambiental. Dessa forma estratégias de controle e prevenção de vírus focados em humanos, como a administração e desenvolvimento de antivirais e vacinas preventivas e terapêuticas, devem-se aliar a estratégias de tratamento e vigilância ~~po~~ epidemiológica focadas em hospedeiros não humanos de infecções já conhecidas e a vigilância de patógenos com potencial zoonótico.

O conceito de Saúde Única não é novo, porém a aplicação dele como estratégia de abordagem ~~na~~ na concepção de Políticas de manejo, controle e vigilância epidemiológica se faz crucial diante das consequências das mudanças climáticas, que altera os padrões de dispersão, disseminação, e Ciclos de Vida de Vetores (Principalmente insetos) e altera os padrões de sazonalidade de alguns vírus. Exemplo disso foi a recente epidemia de DENV no Brasil, caracterizada por uma dispersão atípica de casos para estados que normalmente são pouco afetados e que foi potencializada pelos efeitos do El Niño, o qual gerou condições propícias ao crescimento de Aedes Aegypti.

Além disso, fatores como a globalização e o crescimento populacional favorecem a dispersão de zoonoses. No Brasil, por exemplo, a diminuição dos limites entre a área Urbana e Silvestre, em virtude da ocupação de regiões adjacentes

DR

as matas, favorece o contato com a fauna silvestre e o contágio com Patógenos normalmente Restritos ao ambiente silvestre.

Atualmente, a abordagem "One Health" vem sendo aplicada para a Vigilância e controle de Vírus como: Mayaro, Oropouche, Dengue, Vírus da Febre Amarela, Influenza, West Nile, Coronavírus em geral e outros. Para alguns, como Oropouche, Mayaro e outros Vírus relacionados à Região amazônica, a Vigilância epidemiológica se tornou muito mais intensa após a pandemia de SARS-CoV-2, a qual alertou para a possibilidade e necessidade de se prever qual será o próximo Vírus causador de uma epidemia de larga escala.

Dentre as estratégias de Prevenção e Controle, que posso destacar, nesses contextos, estão:

- Ampliação das Políticas de Vacinação para zoonoses Vírais em todos os possíveis Hospedeiros, a exemplo das Vacinações Contra o Vírus da Raiva.
- Estabelecimento de um fluxo de notificações para doenças com sintomas compatíveis com doença Víral em áreas de circulação ~~de vírus~~ aumentada de Vírus Emergentes ou com potencial zoonótico.
- Vigilância de alimentos de origem animal, a exemplo dos Programas de avaliações de qualidade em abatedouros.
- Incentivo à extensão de Vigilância e Investigação em regiões silváticas, permitindo caracterizar o Vírus de Hospedeiros animais com potencial zoonótico.
- Desenvolvimento de Vacinas com efeito em múltiplas espécies. Por exemplo, existem ~~certos~~ testes clínicos de Vacinas que utilizam Rhabdovirus como Vetor Víral para prevenção de outros Vírus, permitindo

uma interação dupla que previne Raiva e outras
infecções cohabitantes

→ Estabelecimento de um fluxo de comunicação entre
os órgãos federais, Estaduais e Municipais que atuam
no controle de zoonoses

RASCUNHO

Ponto 1 - Patogênese de Infecções Virais

Os Determinantes da Patogênese de uma determinada espécie viral são influenciados pela dinâmica e consequências dos mecanismos de resposta imune do hospedeiro, levando muitas vezes a um quadro de imunopatologia, e os mecanismos de evasão e virulência do próprio vírus.

Embora Parasitas intracelulares obrigatórios, os vírus necessitam de modular a homeostase celular, interferindo em processos básicos que podem levar a disfunção celular. Os seguintes mecanismos de patogênese podem ser destacados:

- Morte direta por ação viral: Embora boa parte dos vírus tenham evoluído para concluir seu ciclo replicativo preservando a célula hospedeira, alguns induzem a lise celular para permitir a liberação de novos vírus, resultando na morte da célula infectada e na manifestação de Rashs cutâneos e feridas nos tecidos atingidos, como nas infecções por Poxvírus e Herpesvírus.
- Imuno-supressão - Vírus que infectam células do sistema imune, como o HIV e HTLV, levam ao desequilíbrio da resposta imunológica e a indução de imunodeficiência, levando a susceptibilidade a infecções oportunistas.

Ponto 2 -

- Origem de replicação
- Transmissão
-

~~Rasguño~~

- 1) Patogénesis inmunio tipo Colateral
- Mecanismos de escape de virus
 - Mecanismos de Respuesta Inmunológica

Tipos de infección

Aguda