

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
MC-056 – Setor: Virologia/Desenvolvimento de estratégias para
prevenção e controle de viroses emergentes e reemergentes de
importância em saúde humana – Departamento de Virologia –
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes – CCS – UFRJ.

PROVA ESCRITA

CANDIDATO: 502875

A prova será respondida seguindo a ordem abaixo
das pontas selecionadas: a) primeiramente será discutido o
tópico 3 (~~que~~) onde será abordado os conceitos de vi-
rus emergente e reemergente assim como os fatores gené-
ticos e evolutivos relacionados, exemplificando as duas
classes de vírus; b) para melhor compreensão e relaciona-
mento do conteúdo será abordado o tópico 4, onde será
apresentada a replicação dos vírus com genoma de DNA
e suas (~~partes~~) peculiaridades; c) por fim será abordado
o tópico 6, onde serão apresentados os principais trata-
mentos antivirais e seus mecanismos de resistência dos
principais vírus causadores de doenças em humanos.

Tópico 3: Genética e evolução das doenças emergentes
e reemergentes

Doenças emergentes são aquelas em que um
novo vírus surge e causa problemas de saúde no
seu hospedeiro. Enquanto doenças reemergentes são
aquelas em que o vírus estava controlado / monito-
rado na população e volta a causar surtos e epi-
demias.

Diferentes fatores estão relacionados com o

MM
①

desenvolvimento de doenças emergentes. Esses fatores podem estar relacionados ao hospedeiro, ao vírus ou a condições ambientais.

Ho que se refere aos fatores virais, o tipo de genoma que o vírus apresenta vai ditar diferenças genéticas importantes. Assim, vírus com genoma de RNA são mais instáveis, com menos mecanismos de controle da replicação e transcrição e também estão mais sujeitos a mutações genéticas, deriva gênica, formação de quasi-espécies e mais propensos a ultrapassar a barreira interespecie. Ou seja, vírus de RNA sofrem mais mutações do que os vírus de DNA, geralmente na ordem de 10^4 a 10^5 , enquanto os vírus de DNA ficam na ordem de 10^7 a 10^9 . Isso favorece (que) o surgimento de vírus novos, que podem ser selecionados positivamente, caso a mutação resultante lhe confira vantagens na relação com o hospedeiro, seja na transmissão, na biossíntese viral, no escape do sistema imunológico do hospedeiro, na liberação do vírus das células infectadas, dentre outras. Além disso, as mutações também podem favorecer o "cruzamento" com outros tipos de vírus, formando uma nova espécie ou uma variante genômica, que por ser nova no ambiente não irá encontrar barreiras para a sua instalação. Diferentes vírus causadores de doenças em humanos apresentam alterações genéticas que levaram a variantes gênicas, como por exemplo, o SARS-CoV-2, causador da doença coronavírus 2019, que tem as variantes omicron, delta, entre outras, mesmo sendo um vírus emergente novo, com poucos anos desde o seu surgimento. Um grave problema dessas mutações, além da formação de um novo vírus, é a

perda da capacidade de proteção de vacinas que tenham sido desenvolvidas. Nesse sentido, é fundamental que as políticas de saúde pública incorporem as novas variantes nas campanhas de vacinação. A vacinação anual para o vírus influenza é um excelente exemplo dessa política pública, onde a cada ano a vacina é repensada e reformulada ~~em~~ incluindo as novas variantes do vírus, com potencial para epidemias e surtos.

Com respeito aos fatores ambientais é muito importante frisar que diversas doenças surgiram ou resurgiram devido a mudanças nas condições ambientais, desastres ambientais e mudanças de população do seu local.

Assim, a migração populacional que surgiu com os avanços tecnológicos e nos transportes, além da situação de deslocamento devido a guerras, fez com que diferentes populações habitassem regiões diferentes, sendo expostas a condições ambientais diferentes, animais diferentes, vetores diferentes. Situações de guerra, onde os países deixaram de lado as políticas públicas de saúde, como por exemplo a vacinação, agravando a dificuldade de se obter alimentos, acaba forçando a população a se alimentar de animais e plantas diferentes, tendo contato com novos vírus e provocando o surgimento de novas espécies de vírus, ou ^{outra} reemergência. O surgimento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um excelente exemplo dessa condição, onde o contato com uma população que se alimentava de carne de chimpanzé acabou levando a mutação do vírus, até então símio, para os humanos. O vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, também parece ter surgido do contato com populações chinesas que se alimentavam de morcegos.

Além disso, os desastres ambientais que se tornaram cotidianos, alguns em função do aquecimento

MM
③

global desemprego observado nos últimos anos, acabam forçando a migração de diferentes animais do seu habitat de origem. Vários desses animais são reservatórios de ~~de~~ diferentes vírus, que podem ser propagados com os com diásporas do novo habitat.

Os vírus também podem ultrapassar a barreira interespecie, por conta dessas mudanças ou mudanças de habitat do seu hospedeiro, levando ao desenvolvimento de novas doenças.

Além disso, o contato com um novo ambiente pode levar ao contato com vetores, como mosquitos, carrapatos, roedores, e favorecer a disseminação de doenças existentes em outras localidades. Esse caso pode ser exemplificado com a ampliação das áreas geográficas de diferentes arboviroses, como a dengue e a febre amarela. Inclusive, em algumas regiões a espécie de mosquito vetor foi modificada, como pode ser observado com a espécie de Anopheles spp que passaram a transmitir a dengue, que até então era realizada apenas pelo Aedes aegypti.

Com relação aos fatores associados ao hospedeiro pode-se citar a mudança de comportamento. Assim, por exemplo, ^{uso} abuso de preservativo, ou possuir mais de um parceiro sexual favorece a disseminação de diferentes vírus presentes no sangue, como o HIV, o vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV), dentre outros. A epidemia de uso de drogas ilícitas injetáveis, observada atualmente em diferentes países, como os Estados Unidos, vem aumentando a transmissão dos vírus citados e pode favorecer o contato de diferentes vírus num mesmo hospedeiro, facilitando o surgimento de novos vírus selecionados positivamente.

Com relação a reemergência de vírus, a falta ou a mudança de políticas públicas é um fator importante. Além da situação de países em conflito explicada inicialmente, se não existir um departamento que realize vigilância epidemiológica, acaba em evidência o ressurgimento de doenças já controladas. Recentemente, foi observado no Brasil e em outros países, a perda do "status" de erradicação do sarampo, principalmente devido a grande quantidade de imigrantes de guerra recebidos no país, mas também devido a baixa cobertura vacinal para essa doença. Indisfarçavelmente, a baixa cobertura vacinal observada em diferentes países, tem sido motivo de preocupação das autoridades sanitárias internacionais. O movimento anti-vacina tem crescido mundialmente afetando países que possuem o controle ou a erradicação de diferentes doenças.

Todos esses fatores associados colocam as populações atuais em risco para o desenvolvimento de novas doenças por vírus emergentes ou a ampliação da área de atuação de doenças reemergentes, podendo surgir novos surtos, epidemias ou pandemias em qualquer momento.

Tópico 4: replicação de vírus com genoma de DNA

Como dito anteriormente, a maioria dos vírus apresentam genoma de RNA, que são mais instáveis, com mais taxas de erro de replicação (10^4 a 10^5) e mais sujeitos a mutações e geração de novos vírus ou variantes. Já os vírus com genoma de DNA, são mais estáveis, com uma taxa de erro de replicação menor (10^7 a 10^9) e, por isso

estão menos sujeitos a mutações, mas isso não faz desses vírus, ~~mais~~ menos patogênicos. Inclusive, vírus de doenças importantes, como o HBV e os vírus da família Herpesviridae são ~~envelopados~~ vírus com genoma de DNA.

O processo de replicação desses vírus inicia-se com a etapa de adsorção onde o vírus encontra as células suscetíveis, ou seja, com os receptores que facilitam e permite a entrada na célula. Essa entrada pode ocorrer por fusão (onde geralmente o vírus ~~envol~~ pode misturar a membrana do envelope com a membrana da célula do hospedeiro); por endocitose, muitas vezes facilitada por clatrina; ou por penetração direta (que é mais comum em vírus não ~~envol~~ ~~pod~~). Esse processo de entrada na célula hospedeira denomina-se desnudamento.

Uma vez na célula hospedeira, os vírus com genoma de DNA tendem a se dirigir para o núcleo, onde irão se integrar ao genoma da célula, ou podem se apresentar de forma episomal, ou seja, dentro do núcleo, mas ~~de~~ de forma independente, sem se integrar ao genoma celular. Uma exceção são os poxvírus que apesar de apresentarem genoma de DNA, sua replicação ocorre no citoplasma celular. Essa característica torna esse grupo de vírus mais independente da maquinaria celular.

De acordo com a classificação de Baltimore, os ^{vírus com} genoma de DNA estão nas classes I (vírus de DNA fita simples); classe II (vírus de DNA fita dupla - DNA ds) e classe VII (vírus que possuem fragmentos de DNA).

De uma maneira geral, após entrarem na célula hospedeira e se dirigirem para o núcleo

MU
6

será realizada a cópia da fita de DNA complementar e utilizam a polimerase II celular para esse processo de replicação e transcrição. Os vírus das famílias Herpesviridae e Hepadnaviridae realizam estratégias de circularização do DNA antes de realizarem a replicação. Os demais vírus de genoma de DNA utilizam as estratégias de capeamento da ponta 5', onde adicionam o cap* (fragmento de aproximadamente 14 nucleotídeos do ~~RNA~~ ribossomo celular) ao seu genoma para permitir o reconhecimento do ribossomo e enzimas da maquinaria celular. A sobreposição de fases de leitura (ORF) e o "splicing" são outras estratégias utilizadas pelos vírus de DNA para realizarem a replicação e transcrição. Adicionar o cauda poli A fosforilada na ponta 3' é outra estratégia que alguns vírus de DNA utilizam para aproveitar a maquinaria celular para produzir novas moléculas virais.

* estratégia denominada de "cap snatching"

As partículas virais montadas vão para o citoplasma, inclusive o núcleo capsídeo para que ocorra a montagem de novas partículas virais completas, denominadas de vírion. ~~Os~~ Vírus HBV (hepadnavírus) denomina-se partícula de Dane as novas vírion formado.

Uma vez montados, os vírions são liberados da célula hospedeira por lise celular; como ocorre com os hepadnavírus, que fazem com que o envelope apresente pedregos da membrana plasmática da célula hospedeira; ou por exocitose como é comum com os Flavivírus. Na exocitose o vírus apresenta pedregos da membrana de orga-

nelas e não da membrana plasmática da célula hospedeira.

Os vírus da classe VII apresentam a enzima transcriptase reversa para formar os intermediários de DNA durante a replicação, como observado no HIV, HBV. Ao realizar a montagem do vírion, esses vírus empacotam junto com o genoma a enzima transcriptase reversa.

Uma vez liberados da célula hospedeira, os vírions formados irão invadir novas células num mesmo hospedeiro, ou retornar ao local onde entraram para serem transmitidos a novos hospedeiros. Assim, vírus transmitidos pelo trato respiratório serão liberados pela mesma via. Inclusive, a pele e as diferentes mucosas (mucosa do trato respiratório, mucosa do trato gastrointestinal, conjuntiva, sistema genital) são as principais vias de transmissão viral. A exceção são os vírus que penetram diretamente o hospedeiro através de agulhas contaminadas ou doação de sangue e tecidos.

Além disso, a replicação dos vírus pode ~~ocorrer~~ ocorrer no local da infecção e não se disseminar, que é comum no vírus influenza. Ele pode se disseminar para outros tecidos, como o sangue, onde continuará a se replicar.

Tópico 6: anti-virais e seus mecanismos de resistência

Após realizada a replicação, montagem e liberação dos novos vírus, será realizada a sua transmissão e o desenvolvimento da doença viral.

A melhor forma de evitar a doença viral é através da prevenção e, nesse sentido, existem diferentes tipos de vacina para diferentes vírus como, por exemplo, vírus HAV (hepatite A); HBV (hepatite B); vírus FLUV (influenza) entre outros.

Os anti-virais são fármacos desenvolvidos para tratar alguns grupos de vírus. E vários vírus não possuem anti-virais específicos que possam ser utilizados no seu tratamento. É o caso dos vírus ~~que~~ que infectam o sistema ~~digestivo~~ gastrointestinal como o rotavírus, adenovírus, astrovírus; diferentes arbovírus, como dengue, Zika, febre amarela. nesses casos, o tratamento é de suporte baseado na sintomatologia do paciente. Uso de reidratação oral ou venosa, de anti-eméticos, anti-piréticos, analgésicos e anti-inflamatórios.

Existe o caso ~~de~~ de doenças onde, apesar de existir anti-virais específicos, só devem ser utilizados em casos graves, como por exemplo, o ganciclovir para pacientes com herpesvírus 5.

No grupo dos herpesvírus 1 e 2, os anti-virais mais utilizados são o foscarnet, valaciclovir e o aciclovir. Nos casos de resistência deve ser utilizado o foscarnet.

No grupo dos herpesvírus 3, para tratar a varicela utiliza-se os mesmos anti-virais citados anteriormente: foscarnet, valaciclovir e o aciclovir. Porém para tratar o herpes-zoster, o fármaco

de primeira escolha é o Valaciclovir.
(~~Devido ao risco de~~)

Vírus que provocam doenças congênitas, porque são transmitidos verticalmente da gestante para o feto, (via placentária, ou células do sistema imune infectadas, ou durante o parto pelo contato com o sangue ou lesões ricas no vírus ou até mesmo pelo leite) como a rubéola, o citomegalovírus muitas vezes não provocam doença na mãe imunocompetente, ou fazem frequentemente de forma assintomática; Desta maneira, necessitam ser monitorados na gestante em diferentes momentos da gestação. No entanto, não apresentam antivirais específicos e muitas vezes o tratamento se limita a administração de imunoglobulinas. A prevenção com a vacina é a única forma de evitar a doença e é muito eficaz.

A hepatite A e E também apresentam tratamento de suporte. No entanto a hepatite B possui um amplo espectro de antivirais, utilizados em terapia combinada como o tenofovir, lamivudina, entecavir, dentre outros. Geralmente os 1 a 0,2 doses fármacos são administrados junto com o interferon α - peguilado com o objetivo de reverter o HBsAg em anti-HBs. No entanto, devido a formação de DNAccc capaz de ficar estocada em alguns tecidos em quantidades muito pequenas, pode ocorrer a reativação da doença quando o hospedeiro é submetido a traumas ou situações de estresse.

Atualmente, os pacientes com HIV são submetidos a uma terapia multi drogas.

combinada, chamada de terapia anti-retroviral (TARV) que consiste na administração de 2 inibidores da transcriptase reversa e um inibidor nucleosídico, como o *doletogvir*.

Essa doença não tem cura e a utilização do tratamento antiviral consiste no adiamento da instalação da doença (AIDS/SIDA) fornecendo um melhor prognóstico e qualidade de vida ao paciente HIV positivo.