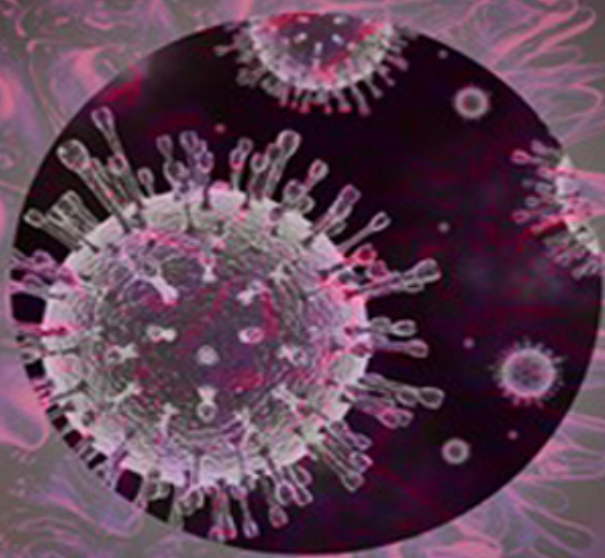
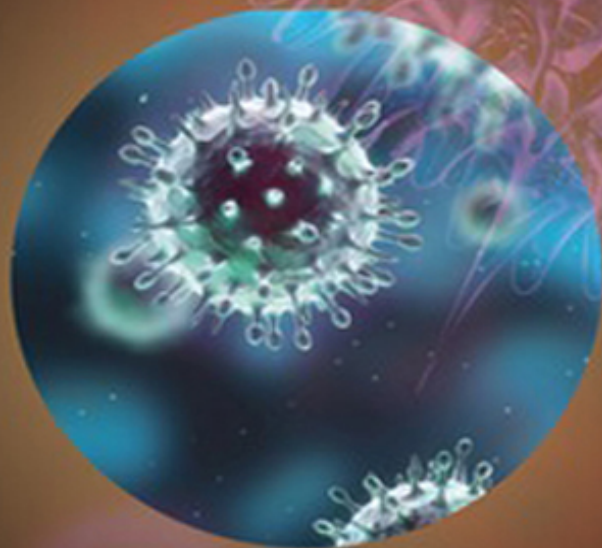


Virologia

Stephen N. J. Korsman
Gert U. van Zyl
Louise Nutt
Monique I. Andersson
Wolfgang Preiser



CHURCHILL
LIVINGSTONE



Virologia

Stephen N.J. Korsman, MMed FCPATH

*Pathologist, Groote Schuur Hospital, National Health Laboratory Service;
Senior Lecturer, Division of Medical Virology, University of Cape Town,
Cape Town, South Africa*

*Extraordinary Lecturer, Division of Medical Virology, Stellenbosch
University, Tygerberg, South Africa*

Gert U. van Zyl, MMed FCPATH

*Pathologist, Tygerberg Hospital, National Health Laboratory Service;
Senior Lecturer, Division of Medical Virology, Stellenbosch University,
Tygerberg, South Africa*

Louise Nutt, MMed

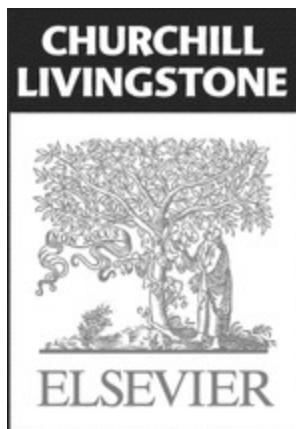
Pathologist, Ampath Laboratories, Port Elizabeth, South Africa

Monique I. Andersson, MRCP FRCPATH

*Senior Researcher, Division of Medical Virology, University of
Stellenbosch, Tygerberg, South Africa*

Wolfgang Preiser, MRCPATH

*Professor and Head of Division of Medical Virology, University of
Stellenbosch/National Health Laboratory Service, Tygerberg, South Africa*



OceanofPDF.com

Sumário

Capa

Folha de rosto

Copyright

Revisão Científica e Tradução

Agradecimentos

Prefácio

Vírus

Capítulo 1: Vírus – características e estrutura

Capítulo 2: Multiplicação dos vírus

Capítulo 3: Classificação dos vírus

 O futuro da classificação

Capítulo 4: Os vírus e seus sistemas/hospedeiros

Infecção viral e doença viral

Capítulo 5: Transmissão viral

Capítulo 6: Suscetibilidade e resistência à doença viral

Resistência ou suscetibilidade inata

Resistência genética a determinadas infecções virais

Infecções que levam à imunodeficiência

História médica, fármacos, nutrientes, luz solar, estresse e hormônios

Idade e sexo

Condições socioeconômicas e densidade populacional

Aleitamento materno

O estudo da resistência e suscetibilidade

Capítulo 7: Mecanismos de imunidade antiviral

Fatores não específicos

A resposta natural ou inata

A resposta imunológica adquirida

Escapando do sistema imunológico

Imunidade ativa e passiva

Capítulo 8: Infecções localizadas e sistêmicas

Introdução

Infecção localizada

Infecção sistêmica

Capítulo 9: Infecções agudas, crônicas e latentes

Infecção aguda primária

Infecção aguda secundária

Infecção crônica, reativação e progressão da doença

Infecção latente e reativação

Capítulo 10: Epidemiologia

Definição

Padrão de ocorrência das doenças

Padrões de disseminação

Reservatório viral

Epidemias em solo virgem

Ferramentas de trabalho: estudos epidemiológicos

Capítulo 11: Infecções virais emergentes e reemergentes

Princípios do diagnóstico viral

Capítulo 12: O diagnóstico laboratorial das infecções virais – introdução e princípios

Microscopia eletrônica

Cultura celular/isolamento do vírus

Deteção dos antígenos virais

Capítulo 13: O diagnóstico laboratorial das infecções virais – detecção da imunidade específica antivírus

Métodos de teste para a presença de anticorpos específicos

Capítulo 14: O diagnóstico laboratorial das infecções virais – detecção do ácido nucleico viral

Para que o teste de ácido nucleico (NAT) está sendo utilizado rotineiramente?

Prevenção e tratamento de infecções virais

Capítulo 15: Desinfecção e esterilização

Introdução

Definições

Controle de infecção

Capítulo 16: Transfusão e segurança nos transplantes

Capítulo 17: Fármacos antivirais – história e obstáculos

História

Fármacos antivirais – desenvolvimento de resistência

Capítulo 18: Fármacos antivirais – mecanismos de ação

1 Anticorpos neutralizantes contra vírus livres (pré-replicação)

2 Receptores chamarriz

3 Inibidores de penetração viral: bloqueio/inibição da fusão ou adsorção

4 Inibidores de penetração viral: inibição da fusão

- 5 Bloqueio/inibição do desnudamento
- 6 Inibição da replicação: vírus de DNA
- 7 Inibição da replicação: retrovírus
- 8 Inibição da replicação: vírus de RNA
- 9 Inibição da transcrição
- 10 Bloqueio/inibição da tradução/síntese de proteínas
- 11 Bloqueio/inibição da maturação
- 12 Inibidores da liberação viral

Capítulo 19: Imunoterapia e imunoprevenção – imunidade passiva e ativa

- Introdução
- Usos clínicos para as vacinas
- Imunização passiva
- Imunização ativa
- A história das vacinas
- Tipos de vacinas
- Desenvolvimento
- Agendamento das vacinas

Capítulo 20: Profilaxia das infecções virais pós-exposição

- Introdução
- Princípio da profilaxia pós-exposição
- Vírus para os quais a PPE está disponível
- HIV
- Hepatite B
- Hepatite A

Raiva

Varicela

Herpes simples

Vírus específicos

Vírus de DNA

Capítulo 21: Adenovírus

Patogênese

Diagnóstico laboratorial

Capítulo 22: Herpes simples e varicela-zoster

Herpes-vírus

Vírus da varicela-zoster

Herpes simples

Capítulo 23: Citomegalovírus

Introdução

O vírus

Capítulo 24: Vírus Epstein-Barr

Capítulo 25: Herpes-vírus humanos 6, 7 e 8

HHV-6 e HHV-7

HHV-8/herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (HHV-8/HVSK)

Capítulo 26: Poxvírus

Varíola

Vacínia

Varíola dos Macacos

Molusco contagioso

Capítulo 27: Poliomavírus

Epidemiologia

Patogênese

Quadro clínico

Diagnóstico virológico

Tratamento

Prevenção

Capítulo 28: Papilomavírus humanos

Epidemiologia

Patogênese

Quadro clínico

Diagnóstico virológico

Tratamento específico

Prevenção

Capítulo 29: Parvovírus humanos

Genoma e proteínas

Epidemiologia

Patogênese

Quadro clínico
Diagnóstico virológico
Tratamento específico
Prevenção

Capítulo 30: Hepadnavírus

Estrutura e replicação
Epidemiologia
Patogênese
Quadro clínico
Diagnóstico virológico
Tratamento específico
Prevenção

Vírus de RNA

Capítulo 31: Retrovírus

Retrovírus endógenos
Classificação dos retrovírus exógenos
Estrutura e replicação
Vírus linfotrópico T humano

Capítulo 32: Reovírus que causam doença humana

Rotavírus
Epidemiologia
Patogênese

Quadro clínico

Diagnóstico virológico

Tratamento específico

Prevenção

Coltivirus

Capítulo 33: Bunyavírus

Capítulo 34: Orthomixovírus

Capítulo 35: Paramixovírus

Paramixovírus que causam infecções respiratórias comuns: vírus sincicial respiratório, vírus da parainfluenza 1 a 4, metapneumovírus humano

Sarampo

Caxumba

Henipavírus

Capítulo 36: Rhabdoviridae

Classificação: Família Rhabdoviridae, gênero Lyssavirus

Estrutura

Epidemiologia

Patogênese

Quadro clínico em animais

Quadro clínico nos seres humanos

Diagnóstico virológico

Tratamento da raiva

Prevenção/profilaxia

Capítulo 37: Filovírus

Capítulo 38: Arenavírus

O vírus

Replicação

Lassa

Transmissão

Apresentação clínica

Diagnóstico

Tratamento

Prevenção

Vírus da coriomeningite linfocítica

Diagnóstico

Tratamento

Vírus Junin e Machupo

Diagnóstico

Tratamento

Capítulo 39: Calicivírus

Estrutura e replicação

Epidemiologia

Patogênese

Quadro clínico

Diagnóstico virológico

Tratamento específico

Prevenção

Capítulo 40: Astrovírus

Estrutura e replicação

Epidemiologia

Patogênese

Quadro clínico

Diagnóstico sorológico

Tratamento específico

Prevenção

Capítulo 41: Picornavírus

Enterovírus

Rinovírus

Hepatovírus

Outros picornavírus

Capítulo 42: Coronavírus humanos

História

Coronavírus dos grupos 1 e 2

Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

Capítulo 43: Flavivírus

Estrutura e replicação

Epidemiologia

Patogênese

Quadro clínico

Diagnóstico virológico

Tratamento específico

Prevenção

Capítulo 44: Togavírus

Rubivirus – Rubéola

Alphavirus

Agentes subvirais

Capítulo 45: Vírus da hepatite D

Introdução

Epidemiologia

Patogênese

Quadro clínico

Diagnóstico laboratorial

Tratamento

Prevenção

Capítulo 46: Doenças de príons

Introdução e classificação

Patogênese

Epidemiologia

Manifestações clínicas

Diagnóstico

Tratamento específico

Prevenção

Doenças virais e cenários clínicos

Capítulo 47: Doença neurológica com etiologia viral

Termos importantes e definições

Patogênese da doença do sistema nervoso central

Espectro da doença

Diagnóstico

Tratamento

Capítulo 48: Doença gastrintestinal

Introdução

Rotavírus

Calicivírus humanos

Astrovírus humanos

Adenovírus entéricos humanos (adenovírus 40 e 41)

Diagnóstico laboratorial das diarreias virais

Prevenção da diarreia viral

Tratamento da diarreia viral

Capítulo 49: Vírus respiratórios

Introdução

Espectro da doença

Agentes causadores individuais: epidemiologia, patogênese e quadro clínico

Adenovírus

Diagnóstico das infecções virais do trato respiratório

Tratamento

Prevenção

Capítulo 50: Vírus da hepatite

Introdução

Características clínicas das hepatites virais agudas

Hepatite crônica ativa

Tratamento da hepatite viral

Capítulo 51: Infecções virais da pele e membranas mucosas

Definições

Sarampo

Rubéola

Parvovírus B19

Herpes-vírus humano 6

Enterovírus

Vírus do herpes simples 1 e 2

Vírus da varicela-zoster

Poxvírus

Papilomavírus humano

Outros vírus

Capítulo 52: Infecções virais e gravidez

Introdução

Infecções fetais

Infecções do recém-nascido

Infecções da mulher grávida

Capítulo 53: Os vírus e o câncer

Vírus de DNA

Capítulo 54: Vírus da imunodeficiência humana

Vírus

Epidemiologia do HIV

Quadro clínico

Diagnóstico

Tratamento

Transmissão e prevenção

Vacinas

Capítulo 55: Febres hemorrágicas virais

Virologia

Epidemiologia

Transmissão

Apresentação clínica

Tratamento

Controle

Armas biológicas

Capítulo 56: Doenças virais sexualmente transmissíveis

Introdução

Infecções virais específicas

Prevenção

Capítulo 57: Infecções virais oportunistas

Herpes-vírus humano 8

Vírus JC

BK

HHV-6, 7

Capítulo 58: A erradicação das doenças virais

Varíola

Poliomielite (Fig. 2)

Sarampo

Conclusão

Índice

OceanofPDF.com

Copyright

© 2014 Elsevier Editora Ltda.

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Churchill Livingstone – um selo editorial Elsevier Inc.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-7476-9

ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-7977-1

ISBN (plataformas digitais): 978-85-352-7979-5

Copyright © 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

This edition of Virology, 1st edition by Stephen N. J. Korsman, Gert U. van Zyl, Monique I. Andersson and Wolfgang Preiser is published by arrangement with Elsevier Churchill Livingstone, Elsevier Limited.

ISBN: 9780443073670

Capa

Mello & Mayer Design

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

V811

Virologia / Stephen N. J. Korsman ... [et al.] ; ilustrações Robert Britton ;
tradução Edda

M. Palmeiro. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2014.

il.

Tradução de: Virology

ISBN 978-85-352- 7476-9

1. Virologia. I. Korsman, Stephen N. J. II. Britton, Robert.

14-11907 CDD: 616

CDU: 578.7

Revisão Científica e Tradução

Revisão Científica

Dolores Ursula Menhert

Biomédica formada pela Escola Paulista de Medicina, atual UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo) e com Mestrado e Doutorado pela mesma instituição.

Professora Doutora do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas - USP.

Tradução

Edda M. Palmeiro

Médica formada pela Faculdade de Medicina da UFRJ.

Alergia & Imunologia na Creighton University, Nebraska, USA.

OceanofPDF.com

Agradecimentos

Capítulo 5, figura 6 – A fotografia é uma cortesia do CDC/James Gathany, tirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, identificação da fotografia 9258; Capítulo 8, figuras 2 e 5 & Capítulo 9, figura 5 – As fotografias são uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, Dermatology, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch; Capítulo 11, figura 1 – Adaptada de Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD: Emerging infectious diseases of wildlife – threats to biodiversity and human health, Science 287(5452):443-449, 2000; Capítulo 11, figura 2 – Adaptado de Wolf ND, Dunavan CP, Diamond J: Origins of major human infectious diseases, Nature 447(7142):279-283, 2007; Capítulo 11, Quadro 1 – Adaptado de Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J, editors: Microbial threats to health: emergence, detection, and response, Washington DC, 2003, National Academies Press; Capítulo 13, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do Prof. M. Taylor, Virology, University of Pretoria and National Health Laboratory Service; Capítulo 15, figura 5 – O relatório de resistência é uma cortesia do Prof. Robert Shafer, Stanford University HIV Drug Resistance Database, Stanford University, <http://hivdb.stanford.edu/>; Capítulo 16, figura 1 – A fotografia é uma cortesia do Prof. S. Mehtar, Public Health, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch; Capítulo 16, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do CDC na Wikipedia, http://en.wikipedia.org/wiki/File:Disinfection_with_mop.jpg; Capítulo 16, figura 4 – A fotografia é uma cortesia do Prof. S. Mehtar, Public Health, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch; Capítulo 18, figura 1 – Reproduzida com permissão do Prof. Prusoff, Yale University; Capítulo 20, figura 1 – A fotografia é uma cortesia do CDC/Stafford Smith, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 2584; Capítulo 20, figura 2 – Fotografia de Louis Pasteur (1822-1895) tirada em 1878 por Gaspard-Félix Tournachon,

na Wikimedia Commons em
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Louis_Pasteur.jpg; Capítulo 20, figura 3 – A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 11263; Capítulo 21, figura 1 – A fotografia é uma cortesia do CDC/Joel G. Breman, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 6926; Capítulo 21, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do CDC/Jim Gathany, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 6233; Capítulo 21, figura 3 – A fotografia é uma cortesia do CDC/ Jim Gathany, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 5186; Capítulo 22, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do Prof. M. Taylor, Virology, University of Pretoria and National Health Laboratory Service; Capítulo 24, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do CDC, de Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. Emerging Infectious Diseases 2003;9:294-303. Disponível na internet em <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol9no3/02-0327.htm>; Capítulo 24, figura 3 – A fotografia é uma cortesia do CDC/Cheryl Tyron, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 3; Capítulo 24, figura 4 – Modificado do diagrama original cortesia do CDC, <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/images/smpxman1.gif>; Capítulo 25, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do CDC/Erskine Palmer, retirada do site do NIH Office of Science Education na internet, <http://science.education.nih.gov/home2.nsf/Educational+Resources/Resource+Formats/Photos,+Images,+&+Graphics/Microbiology+&+Infectious+Diseases/DNA+Viruses/BD81D0193B7B330D85256EA2006008BF>; Capítulo 26, figuras 2 e 3 – As fotografias são uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, Dermatology, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch; Capítulo 27, figura 1 – A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 5618; Capítulo 27, figura 4 - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4509; Capítulo 27, figura 5 - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public

Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4511; **Capítulo 28, figura 2** - A fotografia é uma cortesia do CDC/Betty Partin, retirada e modificada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 10229; **Capítulo 29, figura 3** - A fotografia é uma cortesia de Haematology, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch and National Health Laboratory Service/ **Capítulo 30, figura 1** - A fotografia é uma cortesia do Prof. M. Taylor, Virology, University of Pretoria and National Health Laboratory Service; **Capítulo 31, figura 1** - A fotografia é uma cortesia do National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C.; **Capítulo 31, figura 2** - Adaptado de: a) Organização Mundial da Saúde (OMS). Crimean-Congo haemorrhagic fever. Fact sheet No 208. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/index.html>; b) Organização Mundial da Saúde (OMS). Rift Valley fever. Fact sheet No 207. Revisado em maio de 2010. <http://www.who.int/mwdiacentre/factsheets/fs207/en/index.html>; c) Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical Microbiology Reviews* 2010;23(2):412-41. Mapa original de Douglas Goodin, Kansas State University; **Capítulo 33, figura 1** - A fotografia é uma cortesia do CDC/E. L. Palmer, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 2175; **Capítulo 33, figura 3** - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4498; **Capítulo 33, figura 4** - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4491; **Capítulo 33, figura 5** - Imagem de <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Kalong-drawing.jpg>; **Capítulo 34, figura 4** - A fotografia é uma cortesia de sanofi pasteur; **Capítulo 34, figura 2** - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Fred Murphy, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 5611; **Capítulo 35, figura 1** - A fotografia é uma cortesia do CDC/F. A. Murphy, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 10814; **Capítulo 35, figura 2** - A fotografia é uma cortesia do CDC/Joel Breman/Lyle

Conrad, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 7189; **Capítulo 35**, **figura 3** – Dados do Global Alert and Response Dept., OMS: http://who.int/csr/disease/ebola/Global_EbolaOutbreakRisk_20090510.png e http://who.int/csr/disease/marburg/GlobalMarburgOutbreakRisk_20090510.png; **Capítulo 36**, **figura 3** – A fotografia é uma cortesia de Marek Herman, em Wikimedia Commons em <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mastomys.jpg>. A fotografia está licenciada sob o Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Licença não adaptada, visível em <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>; **Capítulo 37**, **figura 1**, **Capítulo 38**, **figura 1** & **Capítulo 39**, **figura 1** – As fotografias são uma cortesia do Prof.. M. Taylor, Virology, University of Pretoria and National Health Laboratory Service; **Capítulo 40**, **figura 3** - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Fred Murphy, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4814; **Capítulo 42**, **figura 1** - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Fred Murphy/Sylvia Whitfield, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 1868; **Capítulo 42**, **figura 3** - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4514; **Capítulo 42**, **figura 5** - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4284; **Capítulo 47**, **figura 1** – A fotografia é uma cortesia de sanofi pasteur; **Capítulo 49**, **figura 1** - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4499; **Capítulo 49**, **figura 2** - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Heinz Eichenwald, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 3187; **Capítulo 49**, **figura 3** - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 712; **Capítulo 49**, **figura 4** - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4510; **Capítulo 49**, **figura 5** - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 4482; **Capítulo**

49, figuras 6 e 7 – As fotografias são uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, Dermatology, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch; Capítulo 49, figura 8 - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Sol Silverman, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 6064; Capítulo 50, figura 1 - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 713; Capítulo 52, figura 4 - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Sol Silverman, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 6058; Capítulo 52, figura 5 - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Sol Silverman, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 6053; Capítulo 53, figura 1 - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. B. E. Henderson, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 2315; Capítulo 53, figura 2 - A fotografia é uma cortesia do CDC/Ethleen Lloyd, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 12737; Capítulo 54, figuras 1, 2 e 3 – As fotografias são uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, Dermatology, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch; Capítulo 55, figura 1A - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Sol Silverman, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 6071; Capítulo 55, figura 1B - A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Steve Kraus, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 6434; Capítulo 55, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do Department of Radiology, Tygerberg Hospital, Cape Town; Capítulo 56, figura 1 - A fotografia é uma cortesia do CDC/Jean Roy, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 10660; Capítulo 56, figura 2 - A fotografia é uma cortesia do CDC, retirada do CDC Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov>, número de identificação da fotografia 5578; Capítulo 23A, figura 1A – A fotografia é uma cortesia do Dr. David Hirst, Health Protection Agency, Bristol; Capítulo 23A, figura 3 – A fotografia é uma cortesia do Dr. James Heilman, CCFP-EM, Clinical Assistant Professor, University of Saskatchewan, Clinical Instructor, University of British Columbia; na Wikipedia em

<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Herpeticwhitlow.JPG>. A fotografia está licenciada sob o Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Licença não adaptada que pode ser vista em <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>.); Capítulo 23B, figura 1 – A fotografia é uma cortesia do Dr. J. Dampers, Forensic Pathology, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch; Capítulo 23B, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do National Eye Institute, National Institutes of Health, EUA, ref. EDA07. Fonte: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fundus_photograph-CMV_retinitis_EDA07.JPG; Capítulo 23D, figura 1A – A fotografia é uma cortesia de Emiliano Burzagli em Wikimedia Commons no endereço <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sestamalattia.JPG>; Capítulo 23D, figura 1B – A fotografia é uma cortesia de Emiliano Burzagli em Wikimedia Commons no endereço http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sestamalattia_%282%29.JPG; Capítulo 23D, figura 2 – A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordan, Dermatology, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch.

Prefácio

A virologia clínica pode ser um assunto misterioso, o reino de organismos que são muito pequenos para serem vistos, intangíveis que, diariamente, nos afetam e aqueles que nos cercam. Do resfriado comum a surtos de vômitos e diarreia em hospitais e em cruzeiros, ao câncer, os vírus afetam nossas vidas de várias maneiras.

Compreender aquilo que não conseguimos ver é, para muitos, o mesmo que tentar entender o desconhecido. Talvez isso explique por que, historicamente, os vírus tenham sido considerados insignificantes e sem importância. Entretanto, na última década, diversos fatores aumentaram o interesse pela virologia como uma disciplina médica. A virologia tem estado na vanguarda das aplicações médicas da tecnologia molecular, e as infecções virais têm sido uma causa importante de mortalidade e morbidade em pacientes tratados com novas terapias imunossupressoras, incitando o interesse no diagnóstico e no desenvolvimento de agentes antivirais; enquanto epidemias de desenvolvimento rápido, como a SARS e a gripe aviária, e epidemias de desenvolvimento mais lento, mas devastadoras, como o HIV, dominaram a literatura médica e popular nos últimos anos.

O propósito deste livro é fornecer uma introdução atraente e concisa à virologia médica para todos que têm interesse em saber mais – de estudantes e profissionais de saúde a especialistas de outras áreas que querem ampliar seu conhecimento nesse assunto. Tópicos sistemáticos e clínicos dão ao leitor uma compreensão tanto da perspectiva da virologia básica quanto da perspectiva clínica/sindrômica. Descrições concisas com predominância de ilustrações claras e simples permitem que esse assunto seja acessível a todos, enquanto fornece uma base sólida para aqueles que pretendem se aprofundar neste campo fascinante.

Vírus

OUTLINE

Capítulo 1: Vírus – características e estrutura

Capítulo 2: Multiplicação dos vírus

Capítulo 3: Classificação dos vírus

Capítulo 4: Os vírus e seus sistemas/hospedeiros

OceanofPDF.com

Vírus – características e estrutura

A origem dos vírus

Existem três teorias principais sobre a origem dos vírus. A hipótese **regressiva**, ou de redução, sugere que os vírus começaram como pequenas células que, semelhante às bactérias, como a *Chlamydia*, infectam células maiores. Essas células pré-virais perderam suas habilidades metabólicas e a maior parte da sua habilidade reprodutora, tornando-se inertes fora de um ambiente celular, dependente das vias celulares para se reproduzirem. A hipótese do **escape**, ou da origem celular, sugere que elementos móveis, como retrotranspósons, obtiveram genes que codificam as proteínas do capsídeo e enzimas e, semelhante aos plasmídeos que conhecemos atualmente, foram capazes de escapar de seu ambiente celular original e se moveram para outras células, onde se replicaram. A última hipótese é a da **coevolução**, ou do primeiro vírus, em que células e vírus se desenvolveram ao mesmo tempo.

As hipóteses regressiva e do escape preveem alguma similaridade entre os genes para proteínas estruturais virais e os genes celulares, apesar de não haver tal similaridade, exceto para os genes celulares que foram incorporados nos vírus existentes. Entretanto, todos os genes de replicação apresentam uma relação distante, enquanto todas as células modernas compartilham genes relacionados. A hipótese da coevolução prevê que os vírus para os três domínios da vida – **Archaea**, **Bacteria** e **Eucaryota** – teriam alguma similaridade genética com seus hospedeiros, diferindo dos vírus que infectam outros domínios. Isso também não corresponde à evidência genética. De fato, existem evidências de infecções virais considerando a forma de incorporação nos genomas celulares nas formas mais primitivas de vida.

O mais provável é que a vida tenha se iniciado na forma de RNA, desenvolvendo-se em ambientes semelhantes a células. No reino do RNA, existia o **último ancestral universal comum** (LUCA, *last universal common ancestor*) de toda a vida celular, sendo provável que vírus de RNA tenham existido lado a lado com o RNA nesse reino. As hipóteses de regressão e escape podem ser apresentadas nesse reino, antes do LUCA, e antes do desenvolvimento do DNA, que limitou a diversificação rápida devido a sua maior estabilidade. Quando as células modernas dos três domínios surgiram, os vírus já eram parte do ambiente.

Entretanto, a primeira prova da existência dos vírus foi descoberta em 1892 e, novamente, seis anos depois, quando um cientista russo, Dmitri Ivanovski, e um botânico holandês, Martinus Beijerinck, fizeram experiências com a doença do mosaico do tabaco, uma doença que afeta as plantas. Durante essas experiências, ficou claro que os culpados no “fluido vivo contagioso” não eram as bactérias (ou suas toxinas), mas agentes menores que conseguiam passar por filtros ([Tabela 1](#)). Esses agentes filtráveis foram chamados de vírus, que em latim significa veneno.

Tabela 1

Vírus vs. bactérias

	Bactérias	Vírus
☐ Tamanho	Maior	Menor (20–400 nm)
☐ Visualizado pela microscopia óptica	Sim	Não, exceto os poxvírus/mimivírus
☐ Crescimento em meio artificial	Sim	Não
☐ Contém DNA e RNA	Sim	Não
☐ Divisão por fissão binária	Sim	Não
☐ Ribossomos presentes	Sim	Não
☐ Contém ácido murâmico	Sim	Não
☐ Sensível a antibióticos	Sim	Não
☐ Motilidade	Sim/Não	Não

Um vírus pode ser definido como uma pequena associação organizada de macromoléculas dependente de um sistema vivo para se multiplicar. Os vírus podem ser considerados parasitas que necessitam de hospedeiros

adequados para sustentar seu ciclo de vida. São pequenos, com tamanhos que variam de 20 até aproximadamente 400 nm (Fig. 1). Exceto pelos poxvírus e mimivírus, os vírus não podem ser visualizados pela microscopia óptica (com resolução de $>0,25\ \mu\text{m}$).

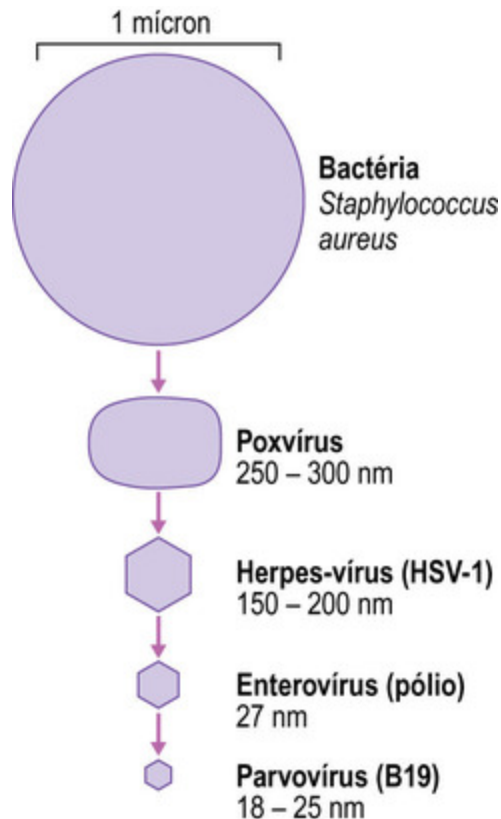


FIG. 1 Dimensões.

Os vírus podem infectar praticamente todas as formas de vida, incluindo os vertebrados, invertebrados, fungos, plantas e até mesmo bactérias. A suscetibilidade das células do hospedeiro a vírus específicos depende principalmente da presença de proteínas de ligação localizadas na superfície viral capazes de reconhecer receptores específicos das células do hospedeiro, assim como do maquinário celular apropriado necessário para a replicação viral nas células do hospedeiro.

Os componentes básicos do vírus incluem um genoma (consistindo em ácido nucleico; DNA **ou** RNA) e uma capa proteica (capsídeo). Uma membrana ou envoltório está presente em alguns vírus (que o obtêm quando são liberados por brotamento através de membranas das células do

hospedeiro) (Fig. 2). Alguns vírus codificam e carregam suas próprias enzimas necessárias para a replicação do seu genoma (Fig. 3).

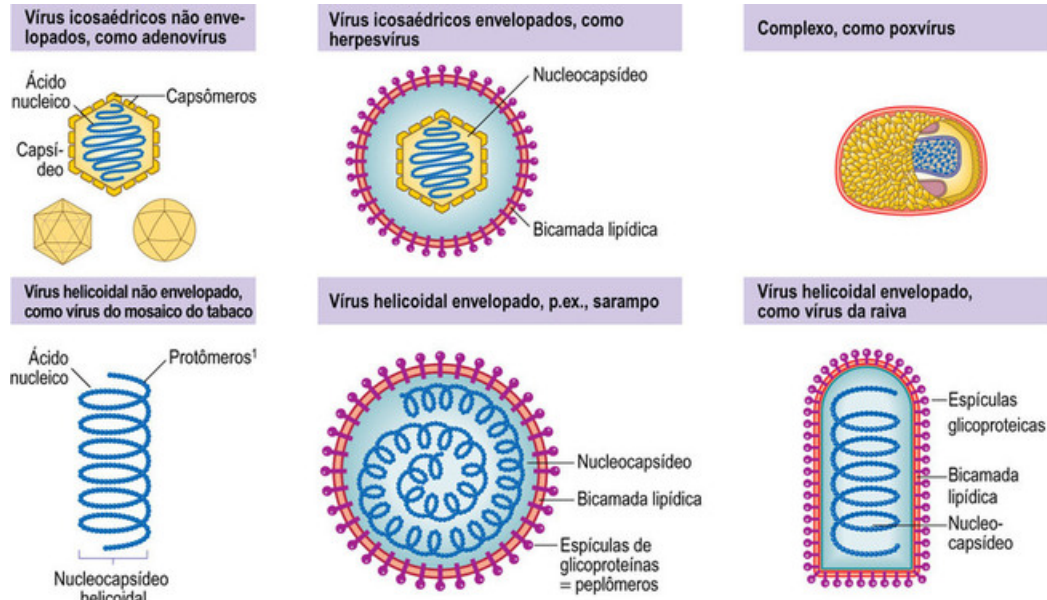


FIG. 2 Tipos básicos de simetria viral.

¹ **Nota da revisão científica:** O protômero é um monômero de proteína que constitui a subunidade básica de um capsídeo. Nos vírus icosaédricos, os protômeros se agrupam em conjuntos de cinco ou seis subunidades originando os capsômeros que, por sua vez, se agrupam originando o capsídeo com formato icosaédrico. No caso dos capsídeos helicoidais, os protômeros se posicionam um ao lado do outro e, devido a sua estrutura tridimensional, levam naturalmente ao surgimento da espiral.

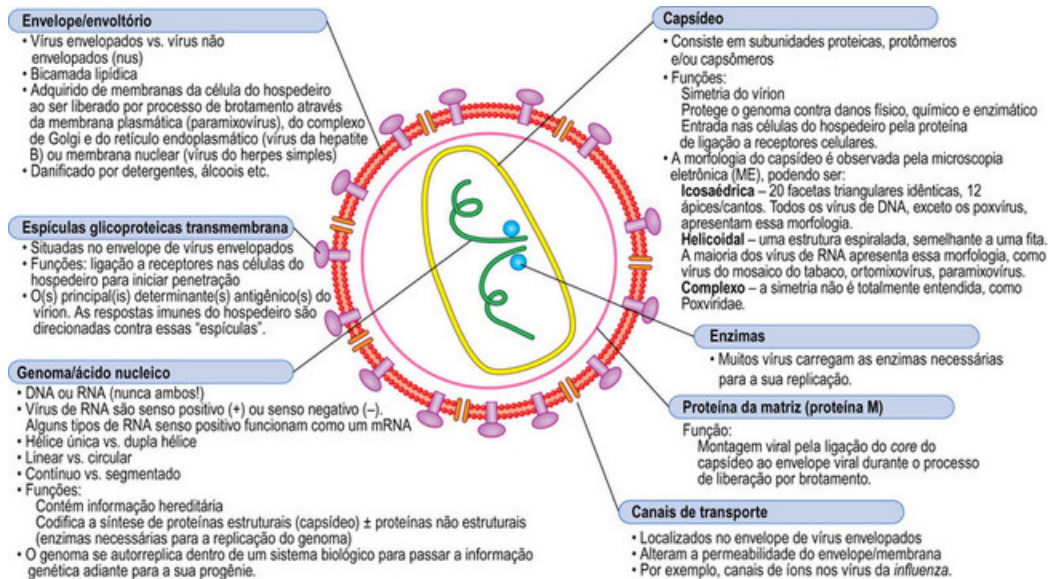


FIG. 3 A estrutura dos vírus.

Multiplicação dos vírus

Os vírus, da mesma maneira que outros organismos, precisam se multiplicar para continuar seu ciclo infeccioso e se disseminar para novos hospedeiros ([Fig. 1](#)). Todos os vírus necessitam de uma célula viva que forneça pelo menos parte do maquinário necessário para esse processo.

Nos diagramas na [Figura 2](#), podem-se ver etapas extras que dependem do tipo de vírus que infecta a célula. Vírus, como o adenovírus ou vírus da

influenza, que entram na célula por endocitose, devem ser liberados dos endossomos. Alguns vírus codificam um genoma que pode ser usado diretamente como mRNA, e proteínas iniciais são traduzidas, permitindo os passos posteriores da replicação e, portanto, não precisam incorporar a enzima polimerase no seu vírion – por exemplo, enterovírus. Outros vírus, como o herpes-vírus, possuem uma cascata complexa de genes imediatamente precoces (IP), precoces (P) e tardios (T) que são transcritos e traduzidos antes das etapas de replicação do genoma. Essas etapas podem ser acentuadas ou inibidas por vários produtos gênicos para otimizar a replicação viral. Os retrovírus incluem a **integração** no genoma do hospedeiro como parte do seu ciclo de replicação. Alguns vírus, por exemplo, a maioria dos vírus de DNA, precisam se replicar no núcleo, enquanto a maioria dos vírus de RNA se replica no citoplasma.

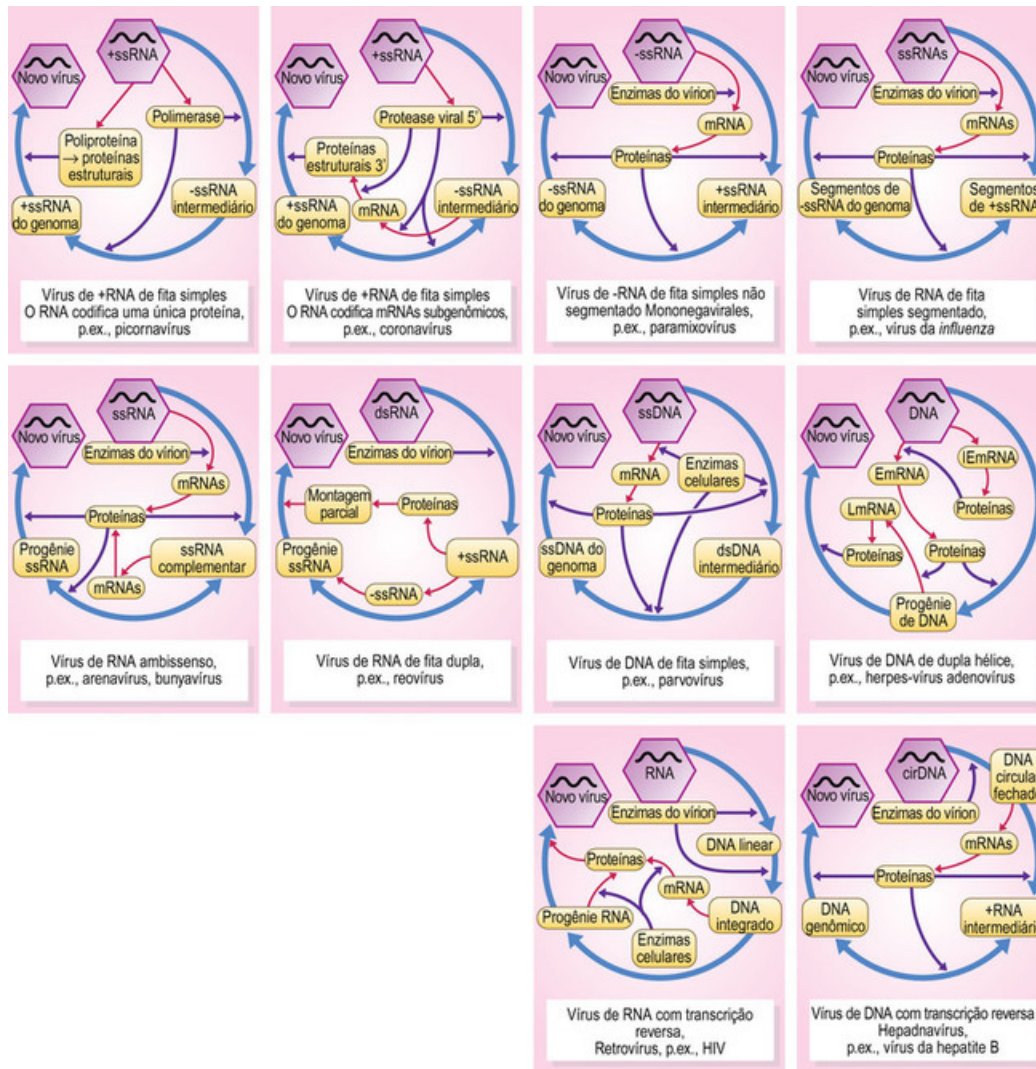


FIG. 2 Dez estratégias de replicação diferentes para grupos de vírus diferentes.

O processamento do mRNA pode ser tão simples quanto a transcrição de uma **poliproteína**, com propriedade de autoclivagem, ou pode incluir estratégias complexas como excisão de sequências (*splicing*), estágios múltiplos de formação de mRNA sob controle de outros produtos gênicos virais, sobreposição de **fases de leitura** que produzem proteínas diferentes da mesma área do genoma, e **mudanças de fase**, em que o ribossomo muda para uma fase de leitura diferente devido a sinais encontrados em parte do gene.

Após a infecção, o ciclo de multiplicação viral entra em uma fase de **eclipse** na qual a identidade física e a infectividade geralmente estão

perdidas, enquanto a replicação está ativa no nível molecular intracelular. Após essa replicação inicial local, os vírus são liberados das células, podendo infectar mais células ou infectar outros hospedeiros. Esse estágio é conhecido como a fase **produtiva**.

Pontos principais

- As etapas básicas no ciclo de replicação incluem a adsorção à célula, penetração na célula, desnudamento, transcrição do genoma, tradução de novas proteínas, montagem e liberação da célula.
- Os vírus requerem enzimas da célula do hospedeiro para se replicar.
- Métodos diferentes de replicação têm implicações diferentes para a patogênese e tratamento.
- Durante a fase de eclipse, o paciente está assintomático, podendo não estar ciente da infecção.

Classificação dos vírus

O futuro da classificação

A classificação tradicional

Tradicionalmente, os vírus foram classificados fenotipicamente, ou seja, pela estrutura, tamanho, tipo de genoma, estratégia de replicação, hospedeiro e doenças causadas. São usados dois sistemas principais de classificação – a classificação do International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) e a classificação de Baltimore.

A classificação de Baltimore divide os vírus em sete grupos baseados em uma combinação de tipo de genoma e estratégia de replicação, especificamente como o mRNA é formado a partir do genoma original. Subdivisão nesse sistema é possível, podendo ser visto nos dez diagramas que mostram ciclos de replicação diferentes no [Capítulo 2, Figura 2](#).

A classificação do ICTV é semelhante à classificação de organismos celulares em gênero e espécie. O ICTV usa ordem (*-virales*), famílias (*viridae*), subfamílias (*-virinae*), gênero (*-virus*) e espécies. As relações são determinadas pelo tipo de genoma e similaridade na sequência. Já que a combinação do tipo de genoma, estratégia de replicação, presença de um envelope e morfologia frequentemente se correlacionam com as relações genéticas, existe uma sobreposição considerável entre os sistemas de classificação. Os vírus mais relevantes para os seres humanos estão listados na [Tabela 2](#).

A sequência de nucleotídeos do genoma viral é capaz de dar informações sobre relações gênicas entre os vírus, indicando suas origens e evolução. A relação entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e seu correlato símio, o SIV, foi bem estudada. As relações genéticas e evolucionárias ([Fig. 1](#)) entre os vírus são, atualmente, importantes na sua classificação e de seus

subtipos. A sequência de DNA (Fig. 2) é determinada e comparada a de outros vírus semelhantes definindo, assim, uma relação. Um grupo de vírus mais intimamente relacionados se agrupará em um **clado** com um **nó** ancestral comum. Dependendo de como esse clado difere de outros vírus relacionados, ele pode ser classificado como uma espécie separada ou um subtipo viral (Tabela 1).

Tabela 1

Classificação dos vírus Historicamente, os vírus foram classificados de acordo com uma combinação de propriedades

Tipo de ácido nucleico	Genoma de DNA ou RNA, transcrição reversa, genoma de fita simples ou dupla, genoma circular ou linear
Morfologia	Envelope presente/ausente, simetria icosaédrica/helicoidal/complexa, tamanho, número de capsômeros, estrutura da superfície
Epidemiologia	Distribuição geográfica, disseminação sazonal, grupos etários, tipos de transmissão, por exemplo, sexual, perinatal, respiratória
Doenças e patologia causadas	Hepatite, vírus respiratórios; corpos de inclusão e sincício
Propriedades antigênicas	Neutralização por determinados anticorpos – tipo/subtipo viral
Sensibilidade a vários agentes	Luz ultravioleta, cloro, éter, formaldeído etc.

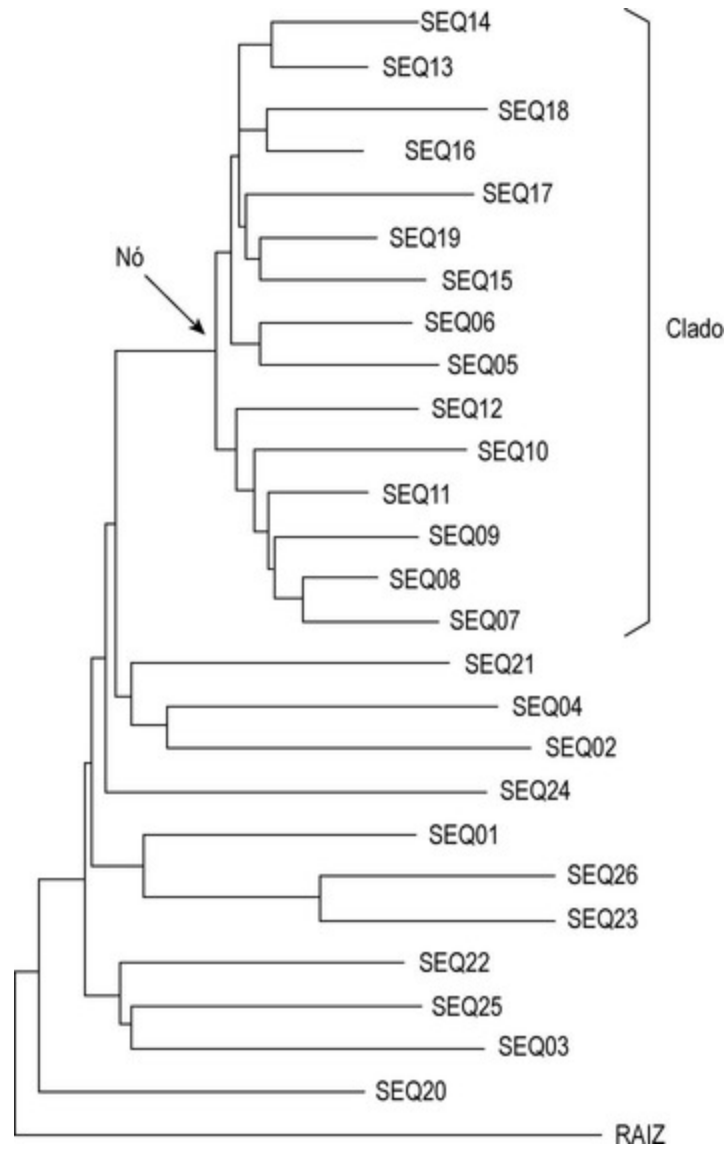


FIG. 1 Classificação filogenética.



FIG. 2 Sequência de DNA.

Pontos principais

- Organismos, incluindo os vírus, são classificados, atualmente, mais pela sua sequência gênica e menos por aspectos fenotípicos (Fig. 3).

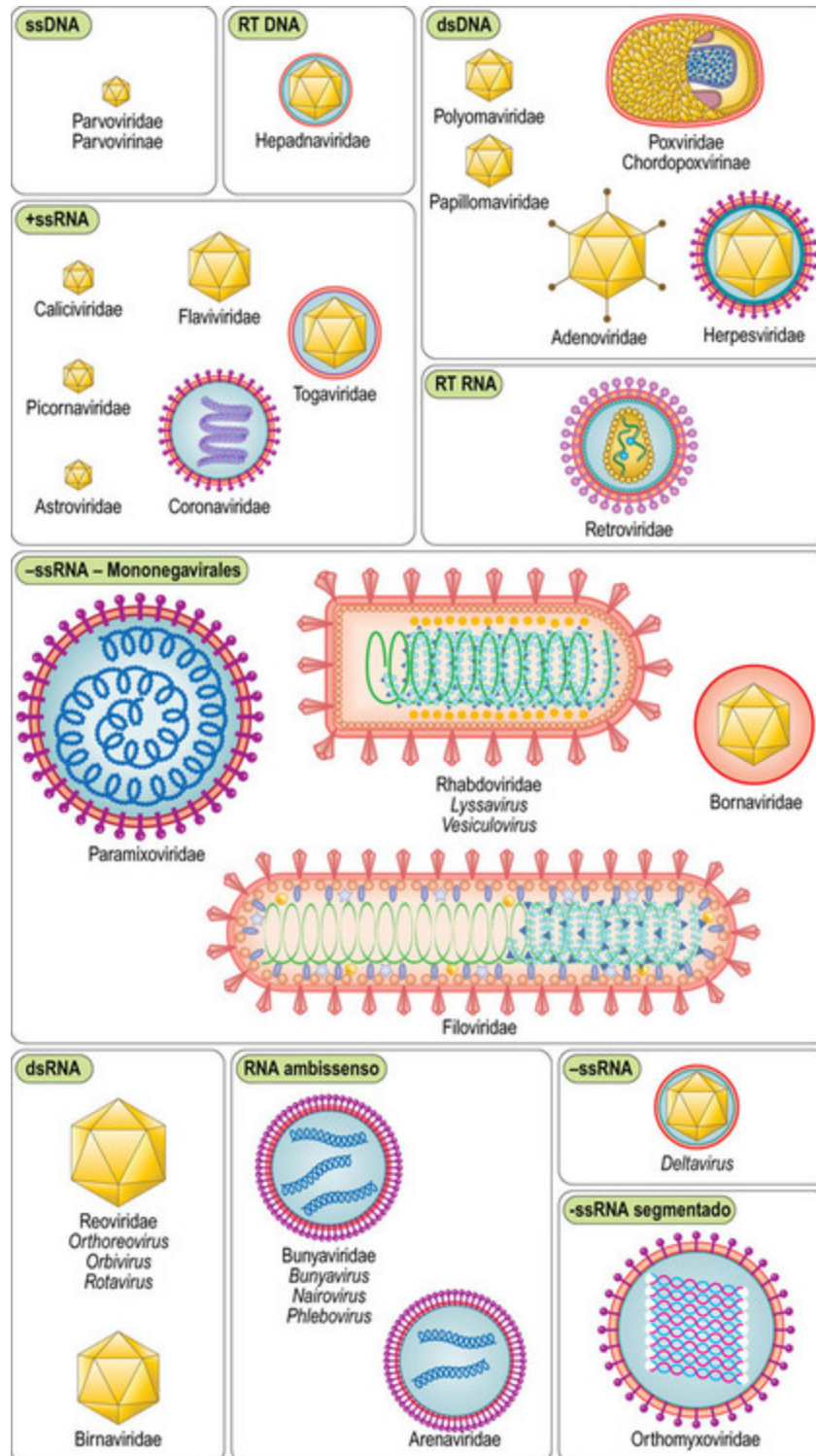


FIG. 3 Vírus e famílias de vírus agrupados pelo tipo de genoma.

Tabela 2

Classificação dos vírus – Lista de grupos importantes de vírus				
Vírus de DNA				
Família	Subfamília	Gênero	Espécies de vírus	
Vírus de DNA de fita simples				
Ordem: não classificada				
Parvoviridae	Parvovirinae	Erythrovirus	Parvovirus B19	
		Bocavirus	Bocavirus humano	
Vírus de DNA de fita dupla				
Ordem: Herpesvirales				
Herpesviridae	Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Herpes-vírus humano 1 (HHV1) (Vírus do herpes simples 1)	
			HHV-2 (vírus herpes simples 2)	
		Varicellovirus	HHV-3 (vírus da varicela-zoster)	
	Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	HHV-5 (citomegalovírus)	
		Roseolovirus	HHV-6	
			HHV-7	
	Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	HHV4 (vírus Epstein-Barr)	
		Rhadinovirus	HHV-8 (herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi)	
Ordem: não classificada				
Poxviridae	Chordopoxvirinae	Orthopoxvirus	Vírus da varíola	
			Vaccinia vírus	
			Vírus da varíola bovina	
			Vírus da varíola do macaco	
	Parapoxvirinae	Parapoxvirus	Vírus Orf	
		Molluscipoxvirus	Vírus do molusco contagioso	
		Yatapoxvirus	1.Vírus do tumor do macaco de Yaba 2.Tanapox	
Adenoviridae	Mastadenovirus		Adenovírus humano A: -12, 18, 31	
			Adenovírus humano B: 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34 - 35, 50, 55	
			Adenovírus humano C: 1 - 2, 5 - 6	
			Adenovírus humano D: 8 - 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22 - 30, 32 - 33, 36 - 39, 42 - 49, 51, 53 - 54	
			Adenovírus humano E: 4	
			Adenovírus humano F: 40, 41	
			Adenovírus humano G: 52	
Polyomaviridae	Polyomavirus	Poliomavírus BK		
		Poliomavírus JC		
Papillomaviridae	Alphapapillomavirus		Papilomavírus humano (HPV): 2, 6, 7, 10, 16, 18, 26, 32, 34, 53, 54, 61, 71, candid90	
			HPV: 5, 9, 49, candid92, candid96	
			HPV: 4, 48, 50, 60, 68	
			HPV: 1, 63	
			HPV: 41	
Vírus de DNA de fita dupla que realizam transcrição reversa				
Ordem: não classificada				
Hepadnaviridae		Orthohepadnavirus	Vírus da hepatite B: A-H	

Classificação dos vírus – Lista de grupos importantes de vírus				
Vírus de RNA				
Família	Subfamília	Gênero	Espécies de vírus	
Vírus de RNA de fita simples senso negativo				
Genomas lineares não segmentados				
Ordem: Mononegavirales				
Bornaviridae		Bornavirus	Vírus da doença de Borna	
Rhabdoviridae	Lyssavirus		Vírus da raiva	
			Aravan vírus	
			Lyssavirus do morcego australiano	
			Vírus Duvenhage	
			Lyssavirus 1 do morcego europeu	
			Lyssavirus 2 do morcego europeu	
			Inkut vírus	
			Khujand vírus	
			Vírus de morcegos de Lagos	
			Vírus de Mokola	
			Vírus do morcego do Cáucaso ocidental	
Filoviridae		Marburgvirus	Vírus do Lago Vitória Vírus Marburg	
		Ebolavirus	Ebola vírus de Reston	
			Ebola-Sudão	
			Ebola vírus da floresta tailandesa	
			Ebola-Zaire	
Paramyxoviridae	Paramyxovirinae	Respirovirus	Vírus da parainfluenza humana do tipo 1	
			Vírus da parainfluenza humana do tipo 3	
		Morbillivirus	Vírus do sarampo	
			Vírus da cinomose canina	
			Vírus da peste bovina	
	Rubulavirinae	Rubulavirus	Caxumba	
			Vírus da parainfluenza humana tipo 2	
			Vírus da parainfluenza humana tipo 4	
		Henipavirus	Hendra vírus	
			Nipah vírus	
	Pneumovirinae	Avulavirus	Vírus da doença de Newcastle	
		Pneumovirus	Vírus sincicial respiratório humano	
		Metapneumovirus	Metapneumovírus humano	
Genomas segmentados lineares				
Ordem: não classificada				
Orthomyxoviridae		Influenzavirus A	Vírus da influenza A	
		Influenzavirus B	Vírus da influenza B	
		Influenzavirus C	Vírus da influenza C	
Arenaviridae	Arenavirus		Vírus Lassa	
			Vírus Chapare	
			Vírus Guanarito	
			Vírus Ippy	
			Vírus Junin	
			Vírus Lassa	
			Vírus Lulo	
			Vírus da coriomeningite linfocítica	
			Vírus Machupo	
			Vírus Mobala	
			Vírus Mopeia	
			Vírus Sabia	

Classificação dos vírus – Lista de grupos importantes de vírus										
Vírus de RNA										
Família	Subfamília	Gênero	Espécie de vírus							
Bunyaviridae		Orthobunyavirus	Vírus Bunyamwera Vírus da encefalite da Califórnia							
		Hantavirus	Vírus Hantaan Vírus Puumala Vírus Sin Nombre							
		Nairovirus	Vírus da febre hemorrágica Crimeia-Congo							
		Phlebovirus	Vírus da febre do Vale do Rift							
		Genomas circulares								
		Ordem: não classificada								
Deltavirus		Vírus da hepatite delta (Hepatite D)								
Vírus de RNA de fita simples sentido positivo										
Ordem: Picornavirales										
Picornaviridae	Enterovirus	Enterovirus humano A: Enterovirus humano 71 Coxsackievirus humano A: 2 - 8, 10, 12, 14, 16								
		Enterovirus humano B: Coxsackievirus humano B1 - 6 Coxsackievirus humano A9 Enterovirus humano 69 Echovirus humano 1 - 7, 9, 11 - 21, 24 - 27, 29 - 33								
		Enterovirus humano C: Coxsackievirus humano A1: 1, 11, 13, 15, 17 - 22, 24 Poliovirus 1 - 3								
		Enterovirus humano D: Enterovirus humano 68, 70								
		Enterovirus humano E: Rinovirus humano A, B, C (3 espécies)								
		Cardiovirus Vírus da encefalomiocardite								
		Aphovirus Vírus da febre aftosa								
		Hepatovirus Vírus da hepatite A								
		Parvovirus Parvovirus humano Vírus Luigan								
		Ordem: não classificada								
Caliciviridae	Norovirus	Vírus de Norwalk Vírus Desert Shield Vírus de Lordsdale Vírus do México Vírus de Southampton Vírus Hawaii Vírus Snow Mountain								
		Sapovirus Vírus Sapporo								
		Mamastrovirus Astrovirus humano								
		Hepevirus Vírus da Hepatite E								
		Classificação dos vírus – Lista dos grupos de vírus mais importantes								
		Vírus de RNA								
Família	Subfamília	Gênero	Espécie de vírus							
Vírus de RNA de fita simples sentido positivo										
Ordem: não classificada										
Flaviviridae	Flavivirus	Vírus da doença da floresta de Kaysamur Vírus da febre hemorrágica de Omsk Vírus da dengue Vírus da encefalite japonesa Vírus da encefalite de St. Louis Vírus do Nilo Ocidental Vírus da febre amarela								
		Hepacivirus Vírus da hepatite C								
		Togaviridae	Alphavirus	Vírus Chikungunya Vírus de Middelburg Vírus O'nyong-nyong Vírus do Rio Ross Vírus da floresta de Semliki Vírus Sindbis Vírus da encefalite equina do leste Vírus da encefalite equina do leste Vírus da encefalite equina do oeste						
				Rubivirus Rubéola						
				Ordem: Nidovirales						
				Coronaviridae	Coronavirinae	Alphacoronavirus	Coronavírus humano 229E Coronavírus humano NL63 Coronavírus humano HKU1 Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave			
							Torovirinae		Torovirus	Torovirus humano
							Vírus de RNA de fita simples que realizam transcrição reversa			
							Ordem: não classificada			
							Retroviridae	Deltaretrovirus	Vírus linfotrópico T de primatas tipo 1 (HTLV-1) Vírus linfotrópico T de primatas tipo 2 (HTLV-2)	
Lentivirus	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 Grupo M: subtipos A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J, K, formas recombinantes circulantes (CRF) 1 - 48 Grupo N Grupo O Grupo P Vírus da imunodeficiência humana tipo 2 Grupos A - G, um CRF									
	Vírus de RNA de fita dupla									
	Ordem: não classificada									
	Reoviridae	Sedoreovirinae	Rotavirus	Rotavirus A - E						
Spinareovirinae			Colivirus Vírus da febre do carrapato do Colorado							

4

Os vírus e seus sistemas/hospedeiros

Tabela 1

Associações clínicas com os vírus significativos para a medicina humana

Vírus ou tipo de vírus	Algumas das associações clínicas
Adenovírus	Conjuntivite, queratite, otite média, rinite, resfriado comum, faringite, pneumonia/pneumonite (adultos e lactentes), meningite, encefalite/meningoencefalite, gastrite, gastroenterite, intussuscepção, miocardite, nefrite, cistite hemorrágica, hepatite
Arbovírus	Meningite, encefalite, meningoencefalite, artrite, artralgia, exantema, hemorragia
Astrovírus	Gastroenterite
Vírus BK	Infecção renal persistente, nefropatia pós-transplante, cistite hemorrágica
Calicivírus	Gastroenterite
Citomegalovírus	Catarata (congenita), retinite, amigdalite, parotidite, meningite, encefalite, meningoencefalite, mielite transversa, pneumonia, pneumonite em lactentes, esofagite, enterite/colite hemorrágica, proctite, hepatite aguda, hepatoesplenomegalia, pancreatite, nefrite, infecção renal persistente, trombocitopenia, pancitopenia, células mononucleares atípicas, linfadenopatia localizada, esplenomegalia, imunossupressão, infecções sexualmente transmissíveis, defeitos congênitos, danos intrauterinos, icterícia neonatal, infecção intrauterina, transmissão através do leite, polirradiculoneurite (pós-infecciosa), adrenalite, defeitos no ouvido interno
Coronavírus	Rinite, resfriado comum, bronquite, bronquiolite, pneumonia, pneumonite, síndrome respiratória aguda grave (SARS)
Febre hemorrágica Crimeia-Congo	Febre hemorrágica, exantema
Febre hemorrágica da dengue	Exantema/enantema eritematoso, artrite, artralgia, febre hemorrágica
Vírus Epstein-Barr	Infecção de dutos e glândulas lacrimais, conjuntivite, retinite, oftalmoplegia, carcinoma nasofaríngeo, amigdalite, meningite, mielite, miocardite, hepatite aguda, anemia, pancitopenia, células mononucleares atípicas, linfadenopatia localizada, esplenomegalia, linfoma de Burkitt, linfomas intracerebrais, polirradiculoneurite (pós-infecciosa)

Vírus ou tipo de vírus	Algumas das associações clínicas
Enterovírus	Infecção de dutos e glândulas lacrimais, retinite, gengivostomatite, conjuntivite, rinite, otite média, parotidite, meningite, encefalite, meningoencefalite, mielite, poliomielite, resfriado comum, laringite, faringite, bronquite, bronquiolite, pneumonia/pneumonite nos lactentes, pleurodinia, enantema/exantema eritematoso, doença de mão, pé e boca, herpangina, mialgia, miosite, miocardite, pericardite, enterite, leucopenia, linfopenia, células mononucleares atípicas, infecção intrauterina, dano intrauterino, septicemia neonatal, adrenalite
Filovírus	Faringite, adrenalite, enantema oral, mielite, enantema/exantema eritematoso, descamação, artrite, artralgia, bradicardia, esplenomegalia, febre hemorrágica, hidropsia fetal
Hantavírus	Meningite, síndrome respiratória aguda, artrite, artralgia, mialgia/miosite, miocardite, nefrite, febre hemorrágica
Hepatite A	Hepatite aguda, mialgia/miosite
Hepatite B	Hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose, carcinoma hepatocelular, artrite, artralgia, infecção sexualmente transmissível, infecção perinatal, icterícia neonatal, infecção intrauterina, glomerulonefrite, vasculite
Hepatite C	Hepatite, aguda, hepatite crônica, petéquias/púrpura, cirrose, carcinoma hepatocelular, doença por crioaglutininas, infecção sexualmente transmitida, glomerulonefrite, icterícia neonatal, infecção intrauterina, manifestações oculares, porfiria cutânea tardia
Hepatite D	Hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose
Hepatite E	Hepatite aguda, icterícia neonatal, hepatite crônica
HHV6, HHV7	Meningite, exantema/enantema eritematoso
HHV8	Sarcoma de Kaposi, linfoma em cavidade corporal, linfoma de efusão primária (PEL), síndrome de Castleman
HIV	Imunossupressão, infecção sexualmente transmissível, infecção intrauterina, infecção perinatal, transmissão através do leite, rinite, oftalmoplegia, paresia central, paresia periférica, exantema/enantema eritematoso, eczema seborreico, mialgia/miosite, esofagite, leucopenia, linfopenia, linfadenopatia generalizada, amigdalite, meningite, encefalite, meningoencefalite, encefalite/encefalopatia crônica, mielite, polirradiculoneurite (pós-infecciosa)
Papilomavírus humano	Verrugas, tumores benignos, tumores malignos, carcinoma cervical, carcinoma vulvar, carcinoma peniano, epidermodisplasia verruciforme, papilomas orais, carcinoma orofaríngeo

Vírus ou tipo de vírus	Algumas das associações clínicas
Vírus do herpes simples	Uretrite, herpes labial, herpes genital, vesículas, polirradiculoneurite (pós-infecciosa), infecção da glândula e duto lacrimais, conjuntivite, queratite, retinite necrotizante aguda, uveíte, gengivostomatite, meningite, encefalite, meningoencefalite, mielite transversa, pneumonia, pneumonite em lactentes, eczema herpético, esofagite, proctite, hepatite aguda, prostatite, doença vesicular, defeitos congênitos, icterícia neonatal, septicemia neonatal, infecção intrauterina, infecção perinatal
Bocavírus humano	Bronquite, bronquiolite, pneumonia, pneumonite em lactentes
Metapneumovírus humano	Traqueíte, traqueobronquite, pneumonia, pneumonite em lactentes, resfriado comum
Vírus linfotrópico humano de células T	Leucemia de células T do adulto, paraparesia espástica tropical, encefalite, meningoencefalite, mielopatia, paresia periférica, linfoma de células T, linfadenopatia generalizada, infecção sexualmente transmissível, infecção intrauterina
<i>Influenza</i>	Conjuntivite, faringite, laringite, traqueíte, traqueobronquite, bronquite, bronquiolite, pneumonia, pneumonite, pericardite, otite média, polirradiculoneurite (pós-infecciosa), resfriado comum, síndrome de Reye, mialgia/miosite
Vírus JC	Encefalite/encefalopatia crônica, infecção renal persistente
Lassa vírus	Febre hemorrágica, encefalite, meningoencefalite, pericardite, faringite, dano intrauterino, defeitos no ouvido interno
Vírus da coriomeningite linfocítica	Meningoencefalite, leucopenia, trombocitopenia
Sarampo	Faringite, exantema/enantema eritematoso, descamação, traqueíte, traqueobronquite, bronquite, bronquiolite pneumonia, pneumonite em lactentes, conjuntivite, queratite, otite média, enantema oral, meningite, encefalite, meningoencefalite, encefalite/encefalopatia crônica, infecção de glândulas e dutos lacrimais, vasculite, leucopenia, linfopenia, imunossupressão
<i>Molluscipoxvirus</i>	Molusco contagioso, conjuntivite
Caxumba	Parotidite, orquite/ooforite (adnexite), infecção da glândula e duto lacrimais, conjuntivite, queratite, defeitos no ouvido interno, tireoidite, meningite, paresia facial, artrite, artralgia, miocardite, pancreatite, esplenomegalia, polirradiculoneurite (pós-infecciosa)
Vírus Orf	Pápulas

Vírus ou tipo de vírus	Algumas das associações clínicas
<i>Parainfluenza</i>	Conjuntivite, otite média, resfriado comum, laringite, faringite, traqueíte, traqueobronquite, bronquite, bronquiolite, pneumonia, pneumonite em lactentes
Parvovírus B19	Exantema/enantema eritematoso, artrite, artralgia, anemia hidropsia fetal, infecção intrauterina, miocardite, vasculite, pancitopenia, células mononucleares atípicas
Poliovírus	Poliomielite, oftalmoplegia, encefalite, meningoencefalite, paresia central, artrite, artralgia, síndrome pós-poliomielite
Príons	Encefalite/encefalopatia crônica
Raiva	Encefalite, meningoencefalite, oftalmoplegia
Vírus sincicial respiratório	Otite média, renite, resfriado comum, laringite, faringite, traqueíte, traqueobronquite, bronquite, bronquiolite, pneumonia/pneumonite em lactentes e idosos
Rinovírus	Rinite, resfriado comum, bronquite, bronquiolite, pneumonia/pneumonite em lactentes
Febre do Vale do Rift	Febre hemorrágica, retinite
Rotavírus	Gastrenterite, intussuscepção
Rubéola	Exantema/enantema eritematoso, linfadenopatia localizada, queratite, catarata congênita, glaucoma congênito, meningite, encefalite/encefalopatia crônica, faringite, artrite, artralgia, defeitos cardíacos congênitos, outros defeitos congênitos, infecção intrauterina, defeitos no ouvido interno
Febre amarela	Febre hemorrágica, hepatite aguda, artrite, artralgia, bradicardia
Varicela	Doença vesicular, pneumonia/pneumonite em lactentes e adultos, zoster óptico, defeitos congênitos, dano intrauterino, icterícia neonatal, septicemia neonatal, infecção intrauterina, infecção perinatal, infecção de glândulas e dutos lacrimais, conjuntivite, queratite, catarata (congênita), retinite aguda necrotizante, oftalmoplegia, meningite, encefalite, meningoencefalite, síndrome de Reye, mielite transversa, paresia facial, artrite, artralgia
Febres hemorrágicas virais	Hemorragia, petéquias/púrpura, mialgia/miosite, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, linfadenopatia generalizada

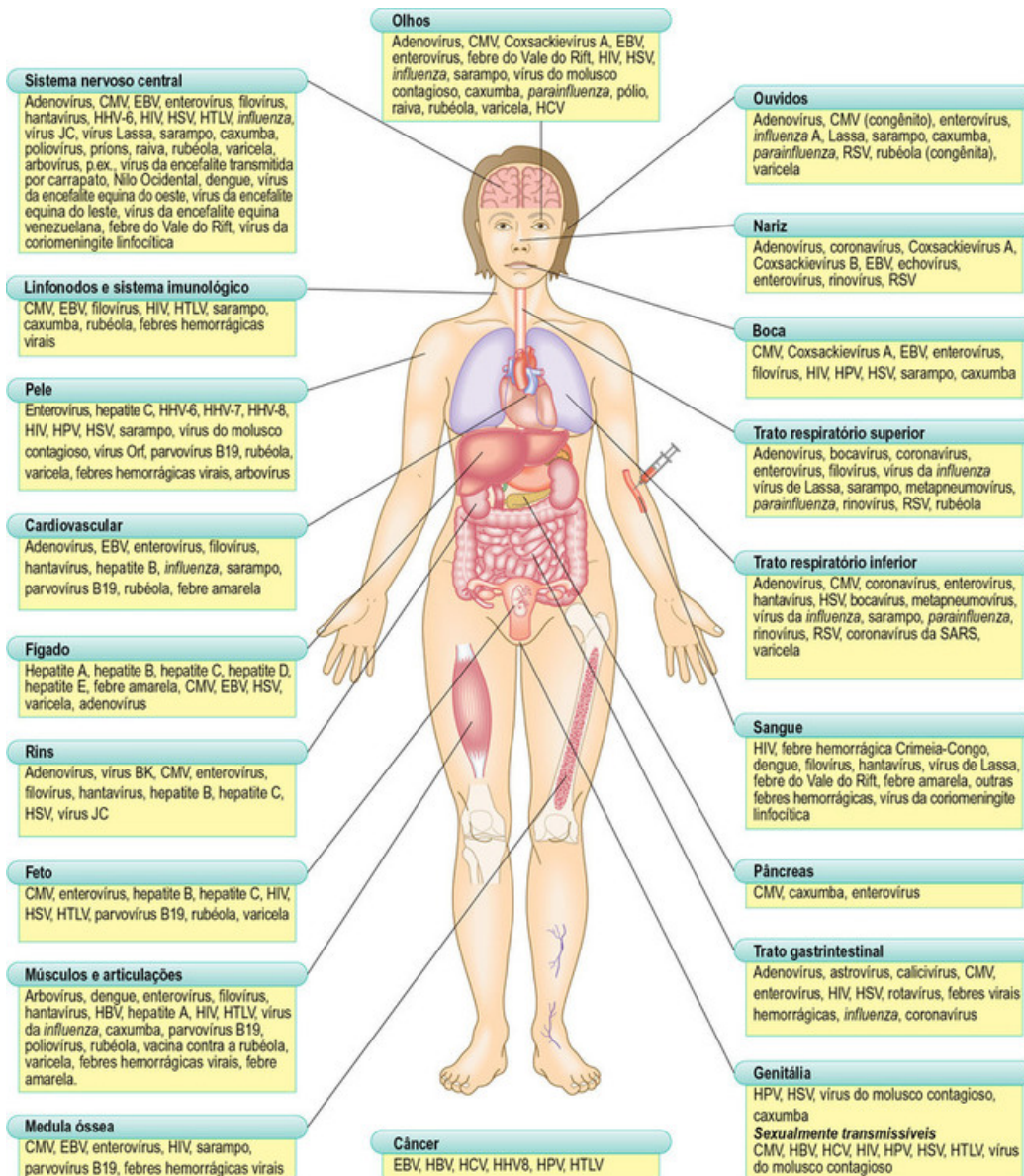


FIG. 1 Diagrama do corpo humano mostrando órgãos e sistemas juntamente com os vírus que os infectam.

Infecção viral e doença viral

OUTLINE

Capítulo 5: Transmissão viral

Capítulo 6: Suscetibilidade e resistência à doença viral

Capítulo 7: Mecanismos de imunidade antiviral

Capítulo 8: Infecções localizadas e sistêmicas

Capítulo 9: Infecções agudas, crônicas e latentes

Capítulo 10: Epidemiologia

Capítulo 11: Infecções virais emergentes e reemergentes

Transmissão viral

Os vírus precisam ser capazes de se disseminar de um hospedeiro a outro para sobreviverem. As propriedades dos vírus influenciam a sua maneira de transmissão. Alguns vírus, como os rotavírus, da hepatite A e enterovírus, excretados nas fezes humanas, são muito resistentes, podendo sobreviver várias semanas no meio ambiente. Outros vírus, como o HIV e diversos paramixovírus, são prontamente inativados pelo ressecamento, necessitando de contato de proximidade entre os seres humanos para serem transmitidos. O segundo fator que influencia o modo de transmissão é o local de multiplicação viral e a quantidade de vírus em um determinado compartimento: o HIV é encontrado no sangue, no tecido linfóide e nas secreções genitais, enquanto os paramixovírus são encontrados nas secreções e gotículas respiratórias – explicando seus métodos diferentes de transmissão. O terceiro fator inclui as adaptações específicas que permitem que os vírus alcancem seus locais de entrada ou o local da multiplicação inicial. Muitas vezes, os vírus excretados nas fezes são ingeridos novamente quando as pessoas consomem alimentos contaminados, comem com as mãos contaminadas ou bebem água contaminada. Esses vírus têm capas resistentes (capsídeos) que permitem que sobrevivam ao ambiente muito ácido do estômago e à bile, muito alcalina, e alcancem o intestino delgado, infectando os enterócitos, onde se multiplicam. Outro exemplo é o vírus da *influenza* que possui uma enzima em sua superfície – a neuraminidase – que pode destruir os receptores nas células respiratórias que poderiam prender os vírus à célula-mãe após brotarem dela. Essa enzima também pode liquefazer o muco que impediria o vírus de se disseminar pelo trato respiratório.

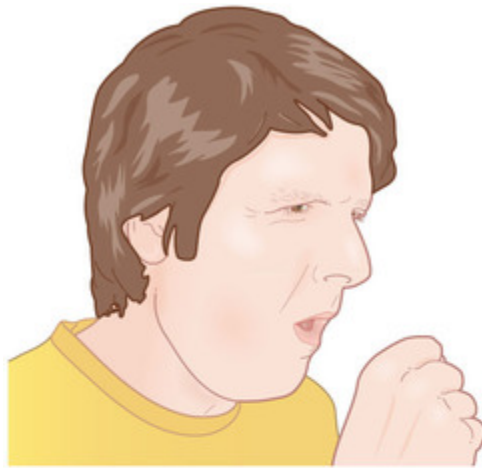
Os vírus que são adaptados para terem parte do seu ciclo de multiplicação em hospedeiros vertebrados e outra parte em um artrópode são chamados de arbovírus. Esses vírus se multiplicam tanto no artrópode

(geralmente nas glândulas salivares) quanto no hospedeiro vertebrado, sendo que os artrópodes (insetos ou aracnídeos, como os carrapatos) transmitem esses vírus entre hospedeiros vertebrados. Alguns arbovírus também são transmitidos para os ovos dos artrópodes (transmissão transovariana). Portanto, esses vírus estão adaptados para se multiplicarem em condições muito diferentes, geralmente infectando uma ampla gama de hospedeiros.

Existem várias vias de transmissão, que estão listadas na [Tabela 1](#). As principais vias de transmissão incluem a transmissão direta entre seres humanos, por exemplo, pelas gotículas de saliva durante a tosse ([Fig. 1A](#)) e o espirro ([Fig. 1B](#)); da mãe para o filho (transmissão vertical) ([Fig. 2](#)) e transmissão pelo sangue ([Fig. 3](#)), que são casos especiais de transmissão entre seres humanos; animal-ser humano: contato direto, por exemplo, mordida de cachorro ([Fig. 4](#)); ser humano-meio ambiente-ser humano, por exemplo, transmissão fecal-oral ([Fig. 5](#)); ou animal-ser humano por meio de um vetor-ser humano ([Fig. 6](#)).

Tabela 1**Vias de transmissão dos vírus para os seres humanos**

Via	Natureza da transmissão	Exemplos
Transmissão entre seres humanos	Contato de proximidade pelo beijo	Herpes simples bucal e vírus Epstein-Barr
	Gotículas respiratórias grandes	Paramixovírus (caxumba), rubéola
	Sangue e derivados	HIV, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C
	Contato sexual	Herpes genital, HIV, verrugas genitais
	Abrasões	Verrugas cutâneas, molusco contagioso
	Mãos contaminadas – vírus excretado nas fezes	Vírus da hepatite A, rotavírus
	Mãos contaminadas – vírus nas secreções respiratórias	Rinovírus
Transmissão vertical (mãe-filho)	Intrauterina	Rubéola, HIV
	Durante o parto	Vírus da hepatite B, HIV
	Aleitamento materno	HIV, HTLV
Humano-meio ambiente-humano	Vírus excretado nas fezes: comida, superfícies, água contaminadas	Vírus da hepatite A, enterovírus, rotavírus, calicivírus
	Superfícies contaminadas com secreções respiratórias	Rinovírus
	Vírus aerossolizados de secreções respiratórias	Vírus da <i>influenza</i>
Animal-humano por meio de um vetor para humanos: arbovírus	Por mosquitos	Febre amarela, Nilo Ocidental
	Por carrapatos	Encefalite transmitida por carrapatos, febre hemorrágica Crimeia-Congo
Transmissão direta animal-humano	Mordidas de animais	Raiva



A



B

FIG. 1 Transmissão de vírus por tosse (A) e espirro (B).

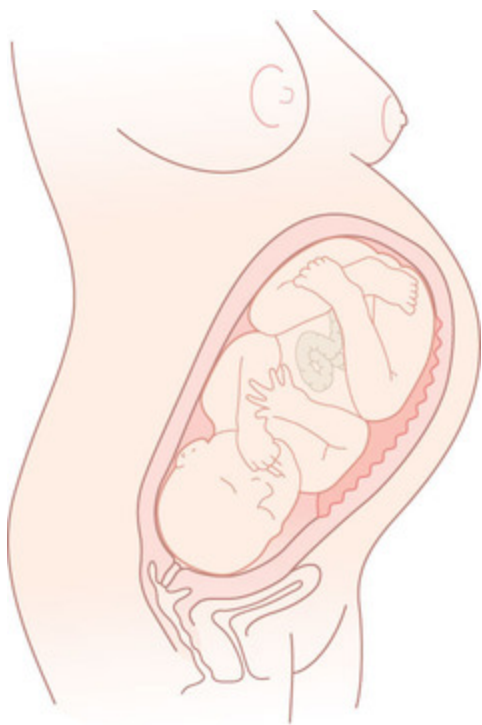


FIG. 2 Transmissão intrauterina da mãe para o filho (vertical).

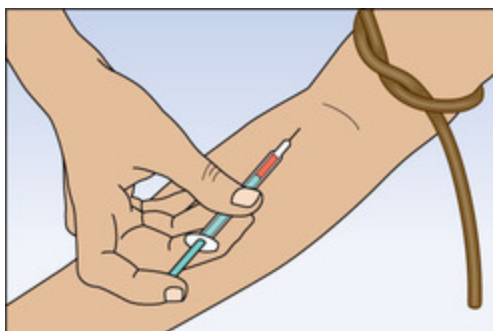


FIG. 3 Transmissão direta do vírus pelo sangue.



FIG. 4 Transmissão do animal para o ser humano diretamente de um cachorro, por exemplo, a raiva.



FIG. 5 Transmissão humana-meio ambiente-humana, por exemplo, hepatite A, por mãos sujas para manipular a comida.



FIG. 6 Transmissão por meio de um vetor, o mosquito *Aedes* (a fotografia é uma cortesia do CDC/James Gathany).

Pare e pense

- Quais as características necessárias para que os vírus sejam transmitidos de maneira eficaz no meio ambiente?
- A transmissão sexual é benéfica para a sobrevivência viral?
- Os vírus que são transmitidos por gotículas da tosse ou espirro caem geralmente em superfícies ou nas mãos das pessoas. As pessoas frequentemente tocam seus próprios olhos. Levando esses fatores em consideração, o que pode ser feito para reduzir o risco de contrair essas infecções?

Pontos principais

- As características dos vírus influenciam sua capacidade de sobreviver em ambientes diferentes e, portanto, sua via de transmissão.
- Os vírus são transmitidos por contato direto entre humanos, entre humanos-meio ambiente-humanos, de animais para humanos e de animais para humanos por meio de um vetor.
- Alguns vírus são extremamente específicos para o hospedeiro, mas os arbovírus precisam ser promíscuos para sobreviverem e serem transmitidos eficazmente.

OceanofPDF.com

Suscetibilidade e resistência à doença viral

Sabe-se que as pessoas não são igualmente suscetíveis a uma determinada infecção. Este capítulo fornece uma ampla revisão dos fatores que afetam a suscetibilidade às doenças virais, enquanto o papel do sistema imunológico na defesa contra as infecções virais é discutido mais detalhadamente no próximo capítulo. Há muitos fatores que podem influenciar a facilidade com que alguém pode ser infectado e a gravidade da doença, caso a infecção ocorra. Os seres humanos diferem em relação a sua carga genética, meio ambiente, história médica, sexo e idade. De modo geral, a suscetibilidade ou resistência à infecção pode ser classificada como inata/primária (todas as causas genéticas) ou adquirida, relacionada a todas as outras causas.

Resistência ou suscetibilidade inata

Existem diversas maneiras pelas quais os genes afetam a nossa suscetibilidade a infecções. Algumas pessoas apresentam condições genéticas inatas que as tornam suscetíveis a uma vasta gama de situações. Isso é chamado de imunodeficiência congênita. Determinados estados de imunodeficiências congênitas que afetam as células T, a produção de anticorpos ou ambas estão fortemente associadas a aumento de risco ou suscetibilidade a desenvolver determinadas infecções virais, enquanto defeitos nos fagócitos ou deficiências do complemento são mais relevantes para outros patógenos. As condições congênitas associadas a esse risco aumentado são apresentadas na [Tabela 1](#).

Tabela 1

Condições congênitas associadas a maior suscetibilidade a infecções virais

Déficit	Condições	Suscetibilidade a infecções virais
Células T	Candidíase mucocutânea crônica	Herpes simples, varicela-zoster (recorrência)
	Síndrome de DiGeorge	Suscetibilidade aumentada a infecções virais
Células T e B	Ataxia telangiectasia	Infecções respiratórias virais recorrentes
	Imunodeficiência combinada grave (IDCG)	Altamente suscetível à maioria das infecções virais
	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Infecções respiratórias, herpes simples recorrente
	Síndrome linfoproliferativa ligada ao X	A infecção pelo vírus Epstein-Barr leva à doença com risco de morte
Anticorpos (devido ao déficit de células B)	Imunodeficiência comum variável	Infecções respiratórias e gastrointestinais (como o rotavírus)
	Deficiência seletiva de anticorpo (IgA)	Excreção prolongada de poliovírus
	Agamaglobulinemia ligada ao X	Infecções respiratórias e gastrointestinais (incluindo infecções virais)

Resistência genética a determinadas infecções virais

O fato de haver diferenças genéticas entre os indivíduos com frequências alélicas distintas em várias populações implica na existência de diferenças de resistência a infecções específicas entre os indivíduos e grupos. Um exemplo bem conhecido envolve pessoas que são homozigotos para determinado polimorfismo no receptor CCR5 (um correceptor usado pelo HIV), a deleção $\Delta 32$, que as torna altamente resistentes à infecção por HIV (Fig. 1). Esse polimorfismo é especialmente comum em determinadas

populações europeias. Outro exemplo envolve pessoas do Haiti e África Ocidental que são resistentes a complicações pelo vírus da dengue, uma associação que é provavelmente genética, ainda que os polimorfismos particulares não tenham sido identificados. Muitas estirpes de norovírus podem causar diarreia, mas qualquer cepa em particular causa diarreia em determinados pacientes com receptores teciduais que permitem a infecção – outros indivíduos são resistentes. A resistência viral específica de espécies de hospedeiro pode ser fornecida por fatores de restrição celular: a proteína TRIM5 α (TRIM5 α) é uma proteína intracelular que se liga a capsídeos retrovirais, prevenindo a replicação, provavelmente tornando esses capsídeos virais alvos de degradação intracelular por proteassomos. Um retrovírus em particular (do gênero *Lentivirus*) e a TRIM5 α do seu hospedeiro parecem ter coevoluído. Portanto, uma TRIM5 α em particular restringiria a replicação de lentivírus que se adaptaram a outras espécies hospedeiras, enquanto seus próprios lentivírus se adaptaram para escapar da ação da TRIM5 α do seu hospedeiro. Outros fatores de restrição, como APOBEC3G e APOBEC3F, limitam a replicação viral por meio da hipermutação da fita simples de DNA formada durante a transcrição reversa. A proteína vif codificada pelo HIV-1 evoluiu para que ele escapasse das ações da APOBEC3G/F. Portanto, a TRIM α e APOBEC3G/F conferem resistência natural, espécie-específica ao hospedeiro contra a infecções retrovirais.

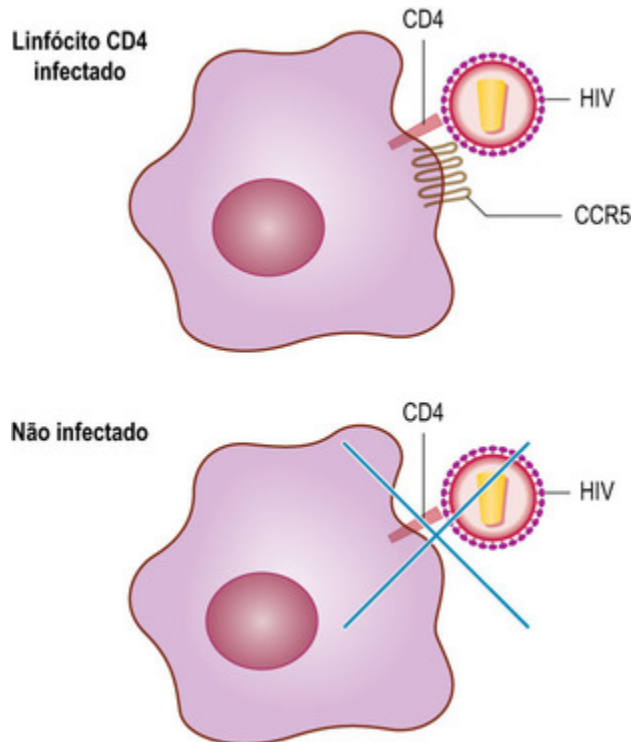


FIG. 1 O HIV transmitido geralmente precisa do correceptor CCR5 para infectar os linfócitos CD4. Quando esses receptores estão ausentes devido à homozigose $\Delta 32$, os indivíduos são altamente resistentes à infecção por HIV.

Infecções que levam à imunodeficiência

Causas adquiridas de imunodeficiência podem ser infecciosas ou não infecciosas. A causa infecciosa na qual as pessoas geralmente pensam é o HIV, o qual, sem tratamento, causa imunodeficiência crônica progressiva. O HTLV-1 também causa imunodeficiência crônica ao afetar as populações de células T. Outros vírus podem causar imunodeficiência temporária na fase aguda da infecção ou nas semanas seguintes, por exemplo, o vírus do sarampo que aumenta a suscetibilidade a doenças diarreicas e respiratórias. Outros vírus associados à imunodeficiência temporária após uma infecção aguda incluem o vírus Epstein-Barr e o citomegalovírus.

Pare e pense

- Qual é o efeito da migração humana sobre a suscetibilidade à infecção?

■ Por que existe tanta variação na suscetibilidade à infecção entre os seres humanos?

História médica, fármacos, nutrientes, luz solar, estresse e hormônios

Existem também diversas causas não infecciosas de imunodeficiência adquirida que podem estar relacionadas a condições médicas, ao tratamento médico ou ao meio ambiente. O diabetes melito está associado a aumento da suscetibilidade a determinadas doenças fúngicas e bacterianas, assim como a maior risco de desenvolver casos graves de *influenza*. Pacientes com doenças hematológicas malignas estão mais propensos a desenvolver herpes-zoster ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) do que os indivíduos normais. O tratamento imunossupressor para evitar a rejeição de órgãos em pacientes transplantados ou com doenças alérgicas, autoimunes ou do tecido conjuntivo pode torná-los suscetíveis a uma variedade de infecções, incluindo determinadas infecções virais. Um exemplo comum é o citomegalovírus em pacientes com transplante renal. A nutrição também tem um papel importante na resistência a infecções. Demonstrou-se que a deficiência de vitamina A está associada à infecção grave pelo vírus do sarampo e ao aumento do risco de dano à córnea (queratite), que leva à cegueira, enquanto a suplementação com doses elevadas de vitamina A pode ser usada para limitar as complicações do sarampo. Crianças com desnutrição proteico-calórica são mais suscetíveis a diversas condições, incluindo o herpes simples disseminado. Associou-se a suplementação de vitaminas do complexo B e vitaminas C e E a uma progressão levemente mais lenta do HIV em pacientes na Tanzânia e nos Estados Unidos. Outros fatores ambientais, como a exposição excessiva a raios ultravioleta do sol, aumentam o risco da reativação do herpes simples orolabial, enquanto a exposição moderada ao sol resulta na síntese aumentada de vitamina D, podendo aumentar a resistência ao vírus da *influenza* e, provavelmente, outros patógenos respiratórios. O estresse emocional ou físico está associado a maior gravidade do resfriado comum. O exercício físico extenuante também está associado à recrudescência do vírus da hepatite A ou à maior gravidade da poliomielite. Alterações

hormonais, como durante o ciclo menstrual, influenciam a reativação do herpes simples e a gravidez está associada a aumento de risco de pneumonia pelo vírus da varicela e à infecção mais grave pelo vírus da hepatite E.

Idade e sexo

Os recém-nascidos são mais suscetíveis a desenvolver doença sistêmica grave causada por enterovírus. Doenças comuns na infância podem causar doença grave nos adultos não imunes. O vírus do sarampo demonstrou ter uma taxa de mortalidade elevada ao ser introduzido em áreas em que os adultos não eram imunes. A varicela também é mais grave em adultos saudáveis do que em crianças saudáveis. O vírus da hepatite A geralmente é assintomático em crianças com menos de dois anos de idade, mas pode causar hepatite grave em adultos, especialmente em idosos. A idade avançada também torna os idosos mais suscetíveis a infecções graves do trato respiratório causadas por vírus, como o da *influenza* e o sincicial respiratório (VSR), e está associada à reativação da varicela, levando ao zoster.

O sexo pode afetar a suscetibilidade aos vírus que são transmissíveis sexualmente. No caso de alguns vírus, como o HTVL-1, cuja transmissão é sexual, as mulheres têm maior probabilidade de serem infectadas pelos seus parceiros. O mesmo se aplica ao HIV, mas em menor extensão.

Condições socioeconômicas e densidade populacional

Em áreas com poucas condições socioeconômicas ou densidade populacional elevada, a infecção por diversos vírus ocorre precocemente. Não sabemos se isso se deve a uma exposição maior ou se o estresse físico ou emocional os torna mais suscetíveis.

Aleitamento materno

Em áreas de recursos limitados, as crianças que são amamentadas no peito têm menos propensão a ter diarreia do que aquelas que são alimentadas com mamadeira. Isso é, provavelmente, consequência do aumento da exposição a alimentos contaminados, nas crianças alimentadas com mamadeiras, e ao papel protetor de fatores presentes no leite materno, como a IgA.

O estudo da resistência e suscetibilidade

Os fatores discutidos aqui são alguns dos que podem ajudar a explicar por que um determinado indivíduo seria suscetível ou resistente a uma determinada infecção ou doença. Esses fatores também apresentam uma interação complexa, dificultando o estudo e a quantificação do risco. Os dados reunidos como parte do Projeto Genoma Humano e grandes estudos, além de ferramentas epidemiológicos bem planejados, como modelos epidemiológicos, podem, no futuro, ajudar a elucidar um número muito maior de fatores de resistência e suscetibilidade. Entender quais são as pessoas com risco aumentado de desenvolver uma determinada infecção ou doença grave é clinicamente útil na determinação de medidas de prevenção.

Pontos principais

- Fatores genéticos, idade, sexo, história médica, infecções atuais e fatores comportamentais e ambientais podem afetar a suscetibilidade a uma determinada infecção viral.
- Alguns fatores associados à resistência ou suscetibilidade a determinadas infecções são conhecidos, mas o papel de outros fatores ainda precisa ser elucidado.
- O estudo de fatores de suscetibilidade (ou resistência) é complexo, requerendo estudos epidemiológicos bem planejados.

Mecanismos de imunidade antiviral

Fatores não específicos

O corpo humano está bem adaptado a permanecer saudável ou a recuperar a saúde após uma infecção. Essas adaptações protetoras fazem parte de um sistema complexo de manutenção da saúde. A primeira camada de defesa inclui fatores não específicos: as secreções gordurosas na nossa pele e substâncias nas lágrimas e saliva com propriedades anti-infecciosas; o muco, nas nossas superfícies mucosas, retêm vírus e microrganismos, enquanto os cílios os exportam para a garganta e para o nariz, onde são expulsos pela tosse, e o ácido estomacal destrói diversos vírus e bactérias para proteger o trato gastrintestinal.

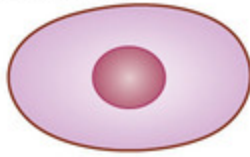
A resposta natural ou inata

A segunda camada de defesa é representada pela resposta imune natural ou inata. Essa resposta consiste em células, como neutrófilos, macrófagos, células *natural killer*, e substâncias, como o complemento e citocinas. Macrófagos e células dendríticas, também chamadas de células apresentadoras de antígenos, capturam e processam agentes estranhos, secretam citocinas, que estimulam a resposta natural e adquirida, e apresentam peptídeos curtos associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade da classe II (MHC II) para estimular as células T auxiliares. Portanto, as células dendríticas são importantes na ligação das respostas imunes natural e adquirida já que as células dendríticas imaturas são recrutadas para as áreas de infecção, onde capturam e processam antígenos estranhos, amadurecem e migram para os linfonodos, onde apresentam os antígenos às células T auxiliares, que organizam a resposta imunológica adquirida. As células *natural killer* são particularmente

importantes nos estágios iniciais de uma infecção viral já que reconhecem, não especificamente, células infectadas por vírus. Esse reconhecimento leva à ativação de vias que estimulam uma resposta, destruindo as células infectadas. A resposta natural também se liga à resposta imune adquirida por meio da secreção de citocinas. Diversas citocinas secretadas pelas células das respostas imunes natural e adquirida atuam como mediadores químicos, estimulando e recrutando linfócitos T auxiliares e citotóxicos para a área de infecção. A [Figura 1](#) ilustra células importantes no sistema imunológico natural e adquirido e suas principais funções. Apesar de a resposta imune natural não ser específica para o patógeno no mesmo grau da resposta imune adquirida, receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) conferem alguma especificidade ao reconhecer a presença de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Os mais bem conhecidos são os receptores *toll-like* (TLRs). TLRs diferentes reconhecem proteínas virais, DNA ou RNA e, por meio de vias moleculares complexas, iniciam uma resposta inflamatória imediata que limita a multiplicação viral nos estágios iniciais da infecção. São diferenças importantes entre as respostas imunes natural e adquirida a falta relativa de especificidade da resposta natural, sua atuação imediata e a ausência de memória.

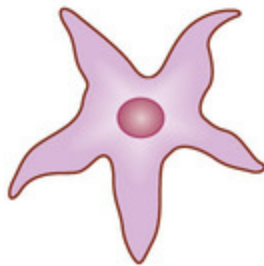
Resposta imune natural

Célula *natural killer*



- Reconhecimento inespecífico de infecção viral
- Destruição de células infectadas por vírus
- Secreção de citocinas

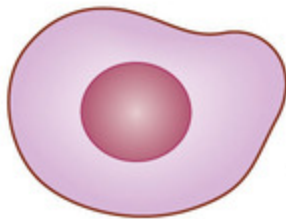
Macrófago e célula dendrítica



- Fagocitose e processamento de antígenos estranhos
- Apresentação de peptídeos antigênicos às células B e T
- Secreção de citocinas

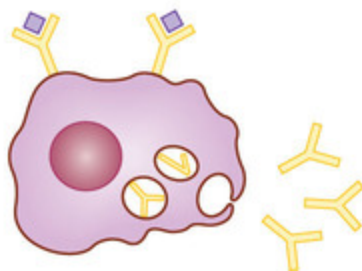
Resposta imune adquirida

Célula T citotóxica



- Reconhecimento específico de células infectadas por vírus
- Destruição de células infectadas por vírus

Célula B e plasmócito



- Reconhecimento e endocitose de antígenos conformacionais
- Apresentação de peptídeos antigênicos às células B e T
- Produção de anticorpos

FIG. 1 Respostas imunológicas natural e adquirida

A resposta imunológica adquirida

A última barreira da defesa é a resposta imunológica adquirida, que envolve dois processos: as respostas imunes humoral e celular.

Os anticorpos são os efetores da resposta humoral; eles são produzidos por linfócitos B estimulados e plasmócitos. As células B contêm receptores na superfície, chamados de receptores de células B, que são semelhantes

aos anticorpos que essas células irão produzir. Esses receptores reconhecem epítomos conformacionais em agentes estranhos. As células B também endocitam esses antígenos, atuando como células apresentadoras de antígenos para as células T auxiliares. No caso de infecções por vírus, as células B geralmente necessitam da ajuda dessas células T auxiliares, que fornecem coestimulação, resultando na ativação das células B. Essa ativação ocorre nos linfonodos onde as células B ativadas amadurecem, tornando-se plasmócitos produtores de anticorpos. Essas células produzem diferentes classes de anticorpos. Durante uma infecção primária, a IgM é produzida inicialmente, sendo depois substituída pela IgG, que é o anticorpo predominantemente associado à imunidade. A IgA é produzida pelos linfócitos do tecido linfoide associado à mucosa (MALT), participando da proteção das superfícies mucosas. Os anticorpos têm ação antiviral, neutralizando os vírus pela ligação de proteínas específicas na sua superfície, prevenindo sua ligação a receptores na superfície celular. Os anticorpos também podem auxiliar a destruição de células infectadas por vírus unindo-se a antígenos na superfície celular – essas células com anticorpos ligados a elas são reconhecidas por macrófagos e células *natural killer*, as quais secretam substâncias que matam as células infectadas. Isso é conhecido como citotoxicidade celular mediada por anticorpo (ADCC, *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*).

Pare e pense

- Como o hospedeiro humano compensa o fato de que agentes infecciosos, como os vírus, apresentam um tempo de regeneração muito menor, podendo, portanto, evoluir mais rapidamente do que o hospedeiro humano?
- Por que a imunidade celular é especialmente importante para a proteção contra agentes, como os vírus, que causam infecção intracelular?

Os linfócitos T citotóxicos são os efetores na resposta mediada por células. Essas células reconhecem e destroem células infectadas por vírus ao reconhecerem os peptídeos associados ao complexo principal de histocompatibilidade da classe I (MHC I, *major histocompatibility complex*

I) na superfície das células infectadas. As células T auxiliares também são necessárias para a ativação efetiva das células citotóxicas.

Portanto, é evidente que as células T auxiliares são importantes para estimular tanto a resposta imune humoral quanto a celular. São reconhecidos dois tipos de células T auxiliares. As células Th1 direcionam a resposta imune na direção da resposta celular, que geralmente é necessária no caso de infecção viral ou qualquer outra infecção intracelular. A resposta Th2 direciona a resposta imune para uma resposta humoral, especialmente antiparasitária. A resposta Th2 é frequentemente ineficaz, ou até mesmo prejudicial, no caso de infecções virais.

A resposta imunológica adquirida difere da resposta natural pelo fato de ser altamente específica para um determinado antígeno. Em segundo lugar, ela também sofre um atraso de alguns dias já que células imunes específicas para um antígeno primeiro precisam ser ativadas e devem proliferar. A produção de determinadas citocinas e a alteração da população de receptores ocorre após a ativação das células B ou T, resultando na proliferação e diferenciação de clones de células que reconhecem e respondem a antígenos específicos. Essa proliferação fornece mais células que reconhecem e respondem a esse antígeno – acentuando a resposta imune específica. Aqui temos a terceira diferença – a resposta adquirida tem uma memória. Durante a diferenciação e expansão das células T e B ativadas, uma determinada população se transforma em células de memória de vida longa que se ativarão e proliferarão rapidamente se forem estimuladas pelo mesmo agente ou um agente semelhante.

Escapando do sistema imunológico

Através dos tempos, os vírus desenvolveram diversas estratégias para escapar e sobreviver na presença de um sistema imune ativo. Alguns vírus sofrem mutações rapidamente, alterando suas proteínas de superfície para escapar da pressão dos anticorpos. Outros vírus se escondem do sistema imunológico se tornando latentes ou infectando locais imunologicamente privilegiados, como o cérebro. Vários vírus codificam proteínas que interferem nas respostas imunes natural e adquirida.

Imunidade ativa e passiva

Os bebês, ao nascerem, têm uma grande quantidade de IgG materna que foi transferida pela placenta durante a gestação. Anticorpos IgA também são transferidos pelo aleitamento materno. Preparações de anticorpos também podem ser aplicadas por meio de injeções para prevenir ou tratar determinadas infecções. Já que esses anticorpos não foram produzidos pela resposta imunológica do indivíduo, é chamada de imunidade passiva. A imunidade ativa é a resposta imune após uma infecção natural ou vacinação (veja a seção sobre vacinas).

Pontos principais

- A pele, os tratos respiratório e gastrointestinal contêm determinados fatores inespecíficos que previnem infecções.
- A resposta imunológica natural é a primeira linha de resposta contra um patógeno invasor. Ela é relativamente inespecífica e não tem memória. A resposta imunológica adquirida ocorre alguns dias depois, é específica para o patógeno e, devido à memória, se torna mais forte após exposição prévia.
- A resposta adquirida tem dois componentes: a humoral, ou mediada por anticorpos, e a celular, ou medida por células. As células T auxiliares desempenham um papel complexo na facilitação tanto da resposta humoral quanto da celular.
- Os vírus estão adaptados para escapar do sistema imunológico usando diversos mecanismos.

Infecções localizadas e sistêmicas

Introdução

O quadro clínico produzido por uma infecção viral depende de diversos fatores, dentre os quais a localização do vírus é importante, podendo influenciar o tratamento e a prevenção. Algumas infecções estão limitadas a um determinado local, geralmente o local de entrada, enquanto outras infecções se disseminam pelo corpo.

Infecção localizada

Nas infecções localizadas, os vírus infectam as células no local de entrada, replicando-se e disseminando-se para as células vizinhas, mas não para o sangue e nem para o resto do corpo. Entretanto, pode haver reinoculação em que os vírus de um sítio de infecção podem ser transferidos para outros locais do corpo, por exemplo, ao coçar uma lesão de molusco contagioso. Não ocorre viremia, sendo detectados pouquíssimos ou nenhum anticorpo no sangue.

Nas infecções respiratórias e intestinais, a multiplicação é rápida e o período de incubação é curto, pois não é necessária a disseminação para outros sistemas como parte da patogênese da doença. Essas infecções também são controladas rapidamente pelo sistema imunológico. Em locais imunologicamente privilegiados, como a pele, os vírus, como os papilomavírus, podem produzir um quadro clínico de evolução lenta enquanto evitam, com sucesso, serem eliminados pelo sistema imune.

Implicações clínicas

Uma infecção localizada exige uma abordagem diferente da infecção sistêmica em relação ao diagnóstico, tratamento e vacinação. Frequentemente, o diagnóstico requer amostras do local da infecção – fezes, e não sangue, são necessárias para diagnosticar a infecção por rotavírus, enquanto a sorologia não é confiável para investigar a infecção pelo papilomavírus, não obstante, para algumas infecções localizadas, como o herpes simples, a sorologia pode ser útil. O tratamento geralmente requer medidas locais, como remoção cirúrgica, aplicação local de fármacos ou substâncias químicas, embora, no caso de doença grave, como na infecção por rotavírus, medidas sistêmicas sejam necessárias, apesar de a infecção não ser sistêmica. As vacinas contra infecções localizadas são mais complexas. Uma vacina local contra o papilomavírus não é prática e uma vacina intramuscular deveria fornecer imunidade local.

Exemplos

Exemplos de infecções localizadas incluem a infecção pelo rinovírus, que se multiplica localmente no trato respiratório, mas não sistemicamente. O papilomavírus causa infecção localizada nas células epidérmicas. O rotavírus causa infecção local no trato gastrointestinal ([Fig. 1](#)), mas não se dissemina. A [Figura 2](#) mostra lesões papilomatosas e de molusco contagioso – a disseminação localizada pode ocorrer, resultando em várias lesões.

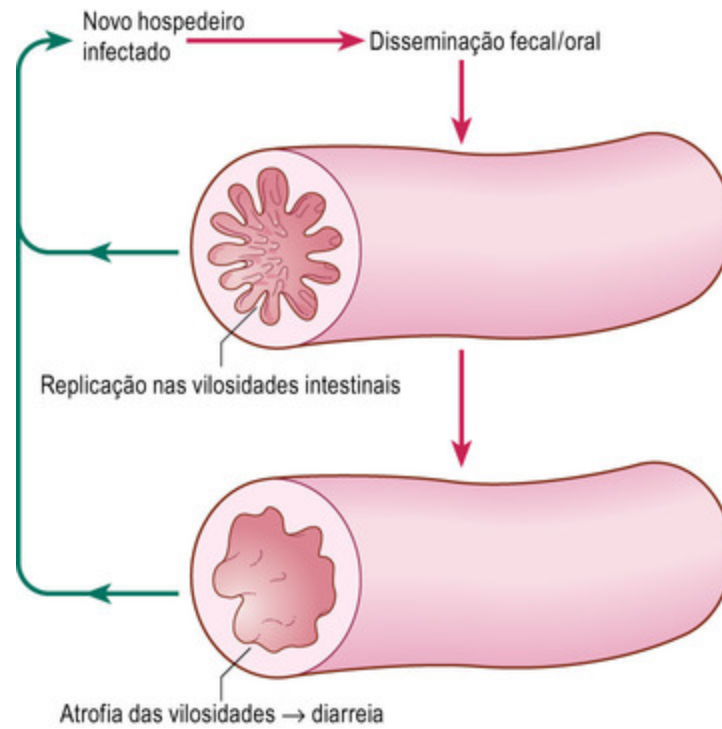


FIG. 1 Diagrama representando a infecção dos intestinos pelo rotavírus.

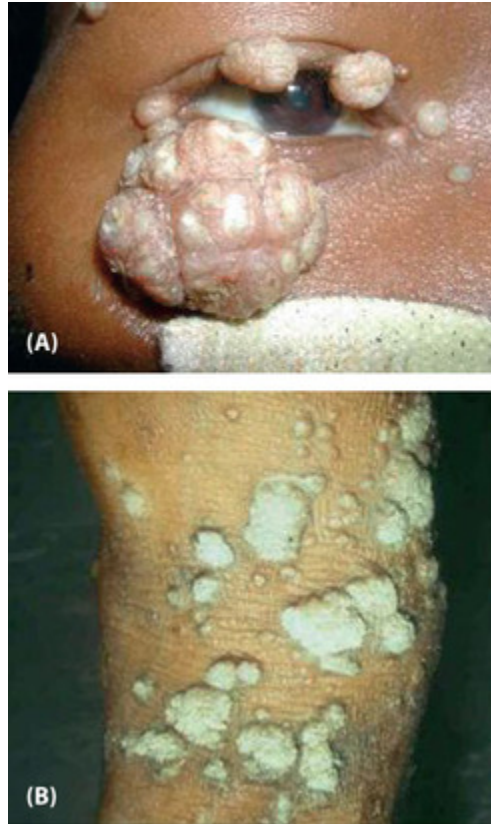


FIG. 2 A, Molusco contagioso. B, Verruga vulgar. (As fotografias são uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch).

Infecção sistêmica

Em uma infecção sistêmica ([Fig. 3](#)), em geral o vírus se multiplica localmente nas membranas mucosas durante vários dias, drenando, depois, para os linfonodos regionais através do sistema linfático. Neste, ele se multiplica novamente, e em seguida é liberado no sangue. Essa é a viremia primária. A seguir, ele se dissemina pelo corpo, multiplicando-se em órgãos e tecidos permissivos. Isso permite que seja produzida uma alta concentração de vírus, que entra no sangue, causando a viremia secundária. Então eles se disseminam para órgãos-alvo, como a pele, no caso da varicela, e nesse período o quadro clínico típico da doença geralmente se manifesta. A viremia secundária desencadeia uma resposta imune significativa, que tenta controlar a infecção. No caso de caxumba e rubéola, isso geralmente é eficaz; no caso do HIV, o sistema imunológico não elimina o vírus do corpo. Já na varicela ([Fig. 4](#)), o vírus fica latente,

podendo se reativar mais tarde, em geral, limitado a uma infecção local, disseminando-se para a pele pelos neurônios, apesar de, em indivíduos imunodeprimidos, a infecção sistêmica ser significativa.

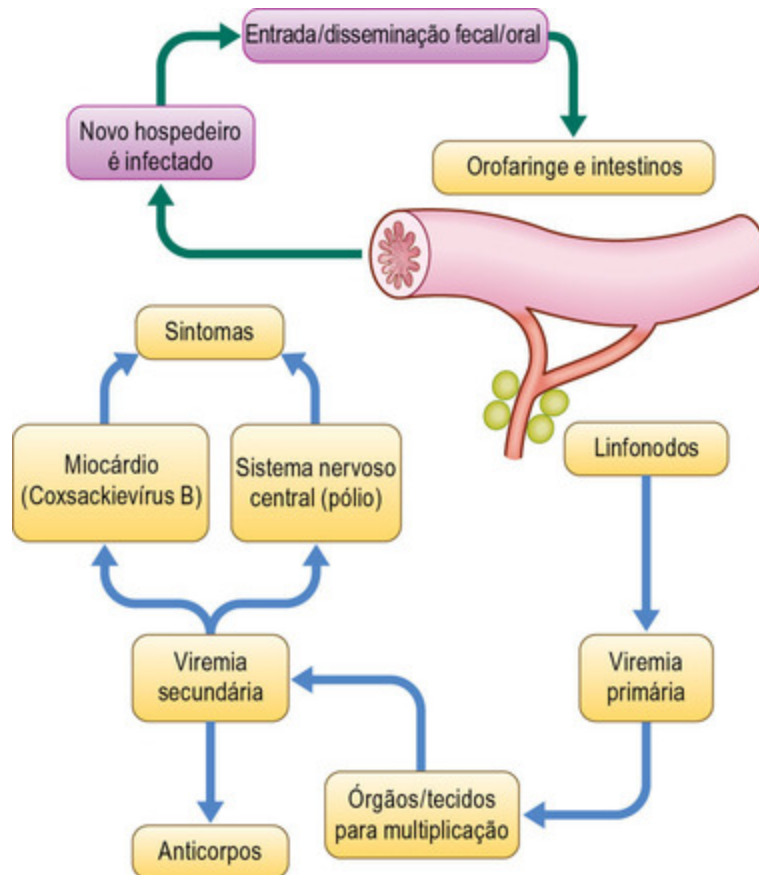


FIG. 3 Diagrama representando um enterovírus causando uma infecção sistêmica.

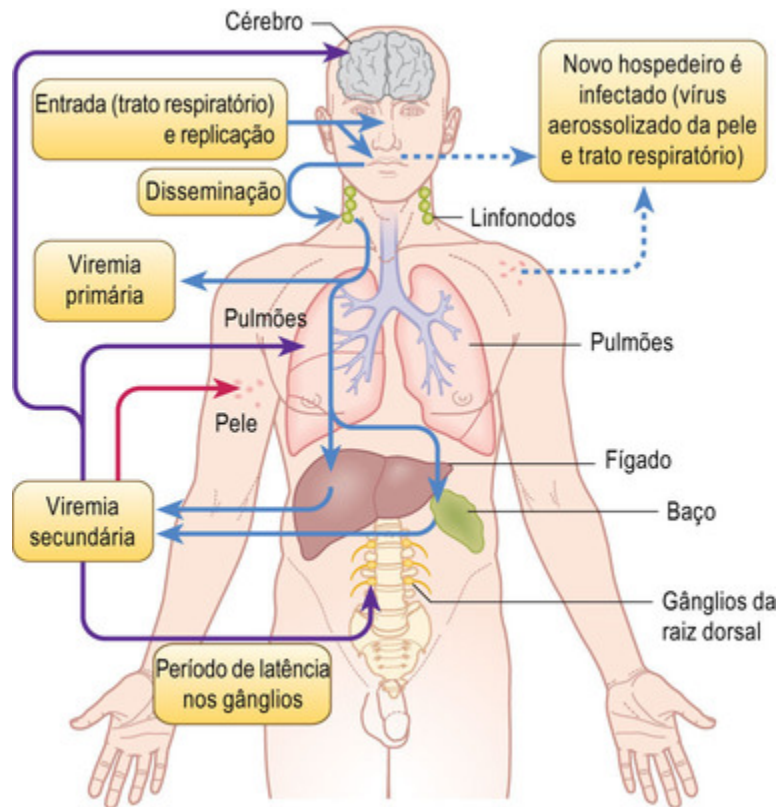


FIG. 4 Diagrama representando o vírus da varicela causando uma infecção sistêmica.

O período no qual o vírus ainda está se multiplicando na mucosa local é conhecido como período de eclipse ou eclipse viral.

Implicações clínicas

O diagnóstico de uma infecção sistêmica leva em consideração os locais de multiplicação e não apenas os locais de manifestação dos sintomas. Por exemplo, a rubéola e o citomegalovírus são excretados na urina, todavia o trato urinário é assintomático. O poliovírus pode causar doença neurológica, mas tanto o líquido cefalorraquidiano quanto as fezes têm valor para o diagnóstico, já que a multiplicação primária ocorre no trato intestinal. Uma infecção sistêmica resulta em uma resposta de anticorpos mais consistente, tornando a sorologia uma ferramenta muito mais útil. O tratamento específico, se existir, geralmente é sistêmico. Medidas preventivas podem ser direcionadas ao local da multiplicação primária, por exemplo, com o uso da vacina contra a pólio com vírus vivo atenuado, ou ser direcionado para

uma resposta imune sistêmica, como ocorre com as vacinas contra a rubéola e a pólio com vírus morto.

Exemplos

Infecções virais como a *influenza*, sarampo, caxumba, rubéola e varicela causam infecção sistêmica. A [Figura 5](#) mostra as manifestações das infecções pelo vírus Epstein-Barr e da varicela.

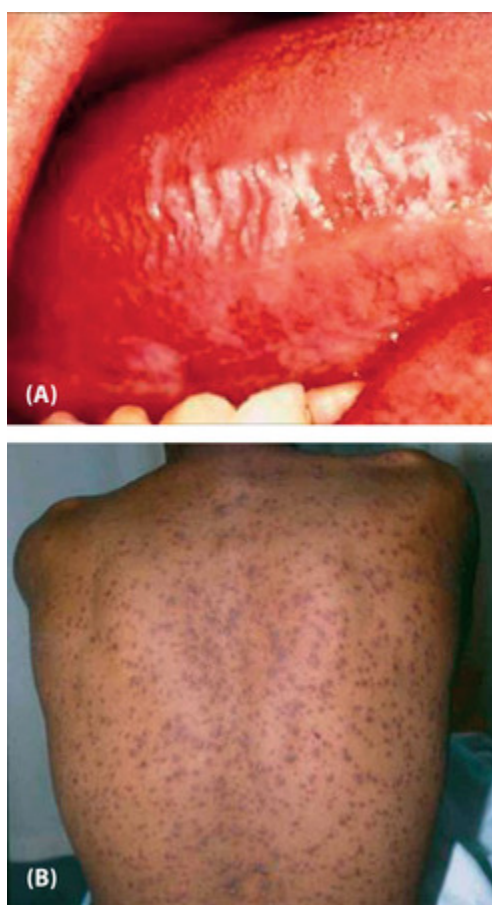


FIG. 5 A, Leucoplasia pilosa na língua, uma manifestação da infecção sistêmica pelo vírus Epstein-Barr. B, Varicela. (As fotografias são uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)

Infecções agudas, crônicas e latentes

Este capítulo lida com as infecções agudas, crônicas e latentes, dando exemplos de vírus para demonstrar esses princípios. Está além do escopo deste capítulo dar detalhes sobre como cada infecção viral é única.

Infecção aguda primária

Em uma infecção viral aguda ([Fig. 1](#)) o vírus se multiplica sem que o sistema imunológico tenha qualquer memória dos antígenos desse vírus. Portanto, inicialmente, o corpo precisa contar com a resposta imune natural, e o vírus se multiplica no local de entrada mas, dependendo do vírus, ele se dissemina para os linfonodos regionais e depois para os outros órgãos pelo sangue, por exemplo, o vírus da varicela. Alguns vírus, como o papilomavírus humano, só se multiplicam localmente, apesar de ocorrer uma resposta sistêmica de anticorpos.

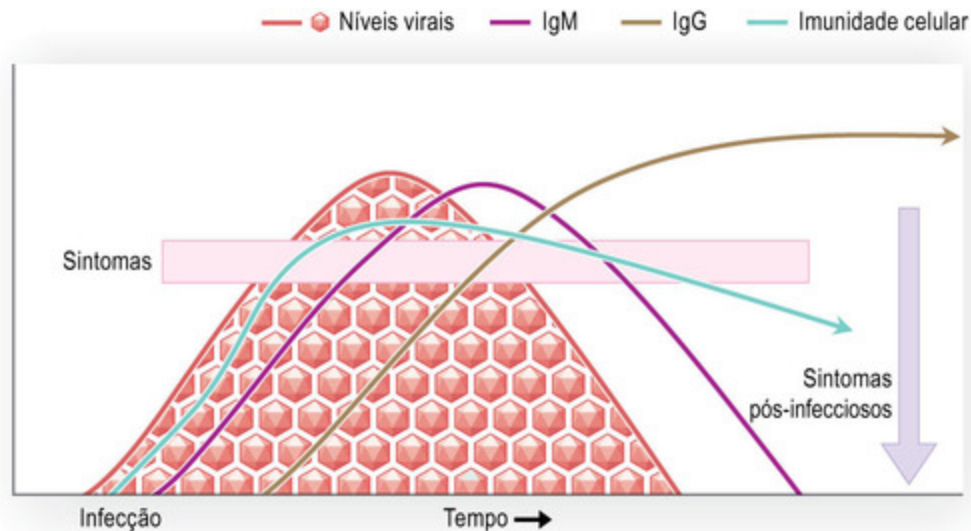


FIG. 1 Infecção aguda – infecção primária.

Logo após a infecção, conforme os níveis virais estejam aumentando, o sistema imune desenvolve uma resposta, desencadeando tanto uma resposta imune celular como humoral. A IgM geralmente aparece primeiro, desaparecendo após a infecção aguda; a IgG aparece após a IgM, podendo continuar presente por longos períodos, às vezes, a vida toda. Dependendo do local, outras imunoglobulinas, como a IgA nas superfícies mucosas, podem ser significativas no controle da infecção e na prevenção da reinfecção.

Em geral, os sintomas coincidem com o período de multiplicação viral, e geralmente desaparecem depois que o vírus foi eliminado. A seta indica a possibilidade de sintomas pós-infecção – frequentemente devido às respostas imunes, por exemplo, determinados exantemas ou na síndrome de Guillain-Barré. A varicela é mostrada na Figura 6 do [Capítulo 49](#) como exemplo.

Infecção aguda secundária

Quando uma reinfecção ocorre ([Fig. 2](#)) com o mesmo vírus, o sistema imune é capaz de responder rapidamente devido à memória imunológica. A multiplicação viral é suprimida mais rapidamente do que na infecção primária e seus níveis geralmente não se tornam significativos. Muitas

vezes, o sintomas estão ausentes e, se ocorrerem, eles serão muito mais leves do que na infecção primária.

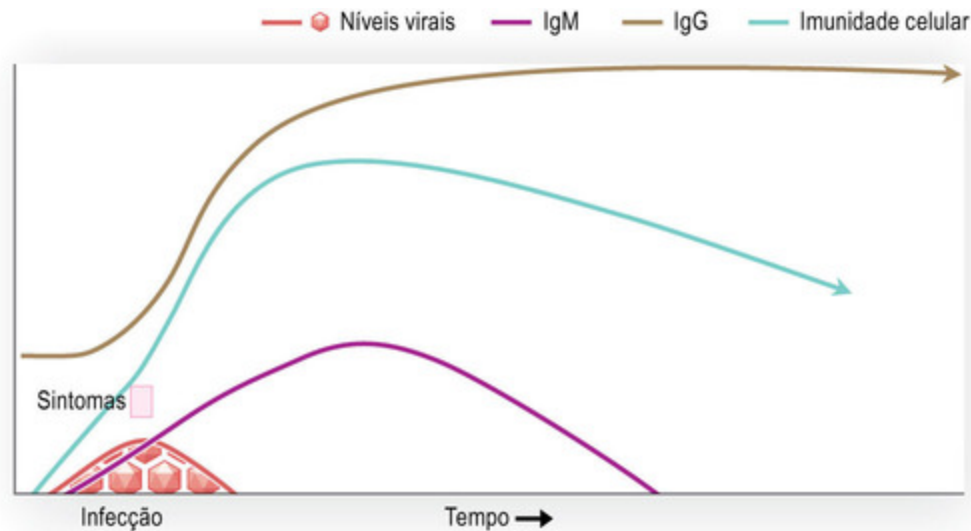


FIG. 2 Infecção aguda – infecção secundária.

Deve ser ressaltado que, em algumas infecções agudas, como a *influenza*, uma variante pode não proporcionar imunidade ótima contra outra variante e as reinfecções podem se apresentar da mesma maneira que as infecções primárias. A extensão na qual a resposta imune a um vírus protege contra um vírus relacionado e a extensão em que a memória imunológica é capaz de prevenir os sintomas de uma reinfecção dependem do vírus em questão.

Em alguns casos, a reinfecção por uma estirpe relacionada leva ao agravamento dos sintomas ou a uma sintomatologia diferente, como ocorre com a infecção pelo vírus da dengue em que a imunidade a um sorotipo possibilita a multiplicação de outros sorotipos por meio da infecção dos monócitos; o vírus aumenta sua taxa de infecção mediada por anticorpos. São em casos como esses que a febre hemorrágica da dengue e a síndrome de choque da dengue ocorrem.¹

Infecção crônica, reativação e progressão da doença

Em alguns casos não é possível eliminar o vírus do corpo. Os vírus possuem diversos mecanismos para escapar do sistema imunológico e alguns deles permitem que eles fiquem no hospedeiro indefinidamente. Algumas infecções crônicas eventualmente podem ser curadas, entretanto algumas raramente são curadas e outras não podem ser curadas.

Esses mecanismos de escape incluem:

- integração do genoma viral ao genoma do hospedeiro (p.ex., HIV)
- supressão das moléculas do MHC-I e MHC-II, evitando que o sistema imunológico lise as células infectadas (p.ex., herpes-vírus)
- estimulação ou inibição de citocinas ou da resposta de citocinas (p.ex., HIV), alterando, assim, as respostas imunes
- inibição da replicação viral para induzir a latência (herpes-vírus)
- infecção de áreas imunologicamente privilegiadas, onde o sistema imune não pode eliminar o vírus (p.ex., papilomavírus humano)
- infecção de linfócitos
- mutação com mudança dos antígenos virais de forma que respostas imunológicas prévias não sejam eficazes contra o vírus mutante (p.ex., HIV)
- bloqueio das vias de apoptose (p.ex., papilomavírus humano).

Nos casos em que a infecção viral se torna crônica ([Fig. 3](#)), os níveis virais podem variar, assim como a intensidade dos sintomas. Por exemplo, o vírus da hepatite B pode cursar com agravamentos ocasionais da infecção com dano hepático progressivo, enquanto o HIV apresenta uma progressão lenta. Alguns indivíduos são incapazes de eliminar vírus que a maioria dos indivíduos elimina, por exemplo, em casos raros de eliminação crônica do poliovírus ou o vírus da rubéola em lactentes com infecção congênita.

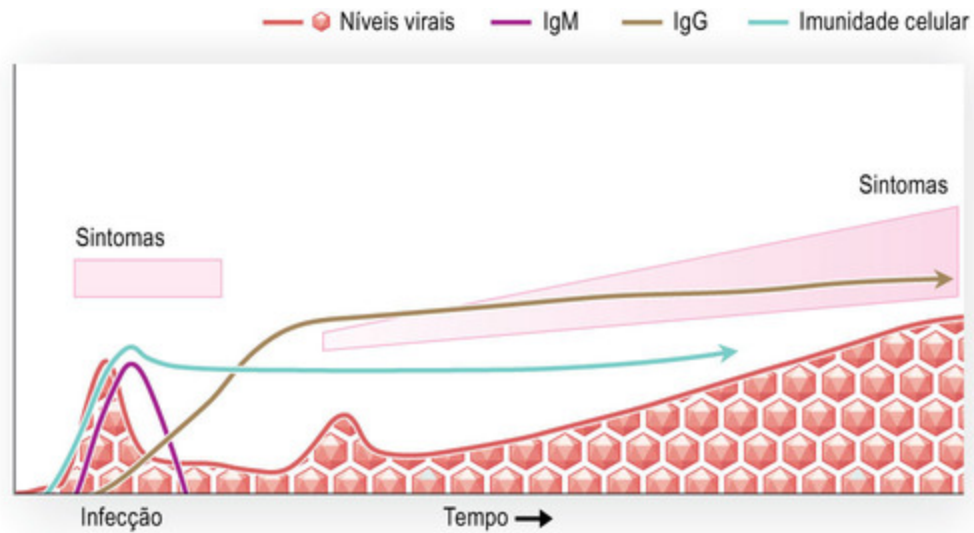


FIG. 3 Infecção primária seguida de infecção crônica com períodos de reativação e progressão da doença.

Infecção latente e reativação

A infecção crônica (Fig. 4) é caracterizada por apresentar algum nível de replicação gênica durante as fases em que o vírus não está ativo. Exemplos disso incluiriam o vírus da rubéola, nos casos de infecção congênita, em que os níveis de replicação são altos, e o HIV, em que os níveis do vírus aumentam com o passar do tempo.

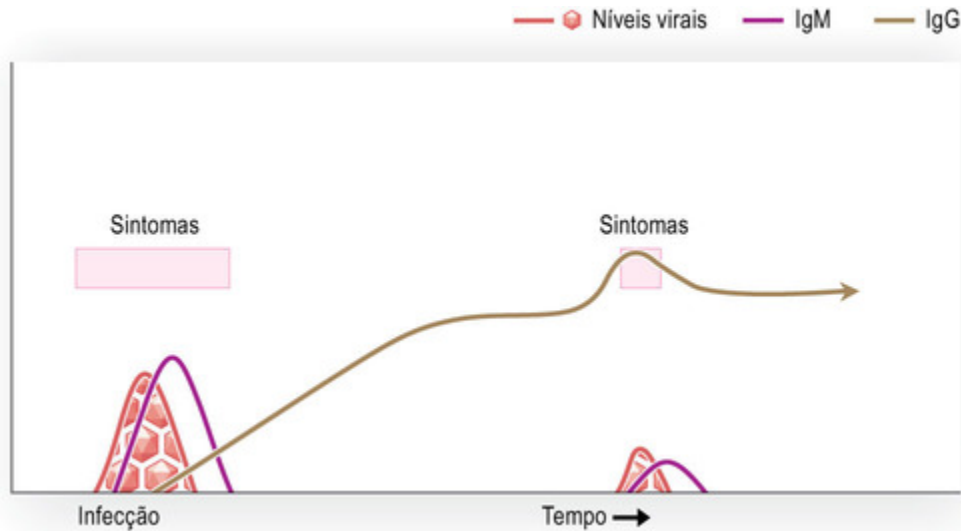


FIG. 4 Infecção primária seguida de infecção latente com um período de reativação.

A infecção latente é caracterizada pela ausência de replicação nos períodos inativos. Por exemplo, o vírus da varicela apresenta latência verdadeira, podendo ser reativado como zoster (Fig. 5). Outros vírus que passam por períodos de latência verdadeira incluem os vírus da hepatite B e JC. Os vírus que passam por períodos de latência verdadeira também podem apresentar um nível baixo de multiplicação, como ocorre nos casos de infecção crônica pelo vírus da hepatite B.



FIG. 5 O vírus da varicela-zoster reativa-se como zoster. (A fotografia é uma cortesia do Dr. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)

A progressão da doença é semelhante à descrita para as infecções virais crônicas – podem ocorrer períodos de multiplicação ativa com o retorno dos

sintomas. Quando ocorre tal reativação, os níveis de IgM podem ser detectados novamente.

O vírus JC é um exemplo de uma infecção viral latente que causa doença quando é reativada em um hospedeiro imunocomprometido, causando leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), e também a varicela, que causa o zoster quando é reativada.

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B é um exemplo de uma infecção viral crônica que causa doença quando é reativada.

¹Os anticorpos gerados contra um sorotipo tentam neutralizar um novo sorotipo, mas não são bem-sucedidos. Gera-se assim imunocomplexos que são fagocitados pelos monócitos contribuindo para o aumento da taxa de infecção. Esses imunocomplexos também ativam o sistema complemento e a produção de toxinas que podem levar à dengue hemorrágica e ao choque.

Epidemiologia

Definição

A epidemiologia é o estudo da distribuição e da disseminação das doenças nas populações humanas. Ela descreve isso em termos de pessoas, tempo e lugar, fatores associados e o impacto de intervenções na ocorrência das doenças.

Padrão de ocorrência das doenças

Para descrever a ocorrência de doenças, deve-se diferenciar primeiramente a prevalência de incidência. A **prevalência** refere-se ao número de indivíduos que têm uma condição em um **determinado período**, enquanto a **incidência** refere-se ao **número de casos novos** em um período específico (geralmente 1 ano). A **taxa de ataque** refere-se ao número de pessoas infectadas que desenvolvem **doença sintomática**.

A **soroprevalência** refere-se ao número de indivíduos que tem **anticorpos** contra um determinado agente. No caso de infecções agudas, como os vírus do sarampo e hepatite A, a soroprevalência refere-se às pessoas que foram infectadas ou vacinadas e apresentam anticorpos, sendo imunes. Entretanto, no caso do HIV, ela indica as pessoas que estão infectadas, já que elas não conseguem eliminar o vírus.

Existem padrões diferentes de ocorrência para as doenças virais, que podem ser **esporádicas**, **endêmicas**, **epidêmicas** ou **pandêmicas**. As infecções virais esporádicas ocorrem quando o risco de infecção é baixo ou pouquíssimos pacientes infectados são suscetíveis à doença. Uma ocorrência endêmica refere-se a uma incidência constantemente alta de infecção, o que também significa que a doença é adquirida no início da vida. Esse é o caso do vírus da hepatite A, cuja transmissão é fecal-oral.

Nas regiões rurais da África e Índia, a maioria das crianças é infectada antes dos dois anos de idade. Já que a infecção é adquirida em uma idade em que ela geralmente é assintomática, a taxa de ataque e, conseqüentemente, a incidência de hepatite A sintomática, é baixa nessas áreas. Entretanto, em determinados países industrializados, em que houve melhora histórica da higiene, observou-se um aumento dos casos de hepatite A sintomática, pois a faixa etária dos indivíduos suscetíveis à infecção aumentou, sendo acometidas crianças mais velhas e adultos, quando a taxa de ataque de hepatite A sintomática é muito maior. Isso é conhecido como o **paradoxo da higiene**.

Durante uma epidemia, ocorre um aumento repentino do número de infecções acima do normal. Alguns vírus que apresentam um padrão sazonal de ocorrência sempre causam epidemias. Esse é o caso de muitos vírus respiratórios, como o da *influenza* e o vírus sincicial respiratório. O vírus do sarampo tem uma alta taxa de disseminação, uma **taxa de reprodução** de 12 a 28, que se refere ao número de pessoas infectadas por cada indivíduo infectado em uma população suscetível. Essa disseminação rapidamente exaure todos os indivíduos suscetíveis em uma população fechada e, conseqüentemente, sempre causa uma epidemia. No entanto, a **taxa de reprodução efetiva** durante uma epidemia pode ser alterada pela vacinação, o que reduz o número de pessoas suscetíveis. Quando existe uma quantidade suficiente de pessoas imunes em uma população, a taxa de reprodução efetiva cairá abaixo de um e o surto irá se extinguir. A taxa de pessoas imunes que pode prevenir ou limitar a disseminação de uma epidemia é chamada de imunidade de rebanho. Para o vírus do sarampo, a imunidade de rebanho só é atingida quando mais de 95% da população é imune, mas para um vírus menos infeccioso, como o poliovírus ou o vírus da rubéola, é necessária uma porcentagem de 80% a 85%. Quando a imunidade de rebanho cai devido a aumento do número de indivíduos não imunes (por nascimento, imigração ou perda de imunidade), de tal forma que uma epidemia possa ocorrer novamente, a população alcançou um limiar epidêmico.

Padrões de disseminação

Epidemias ou surtos podem ocorrer quando indivíduos são infectados a partir de uma fonte comum (como comida, água excluir o “a” ou um derivado de sangue contaminados) ou quando a infecção pode ser transmitida de pessoa para pessoa diretamente ou por meio de um vetor (reporte-se à seção sobre padrões de transmissão). A [Figura 1](#) ilustra a diferença entre um surto de fonte comum, quando o número de casos novos sobre o tempo apresenta uma distribuição unimodal, com um pico acentuado, e uma epidemia com disseminação secundária limitada, na qual pode haver mais de um pico, ou uma epidemia em expansão, com disseminação de pessoa a pessoa e um aumento contínuo do número de casos.



FIG. 1 Padrões de surtos infecciosos.

Reservatório viral

Os vírus que são mantidos por animais, com infecção intermitente de seres humanos, são conhecidos como tendo um reservatório animal. Essas infecções são chamadas de zoonoses. Isso se aplica a vírus como a raiva e alguns arbovírus (vírus transmitidos por vetores artrópodes entre hospedeiros, sejam humanos, pássaros ou animais).

Seres humanos com infecção crônica também atuam como reservatório – isso se aplica a condições como o HIV e as hepatites B e C. Os seres humanos também atuam como reservatório para vírus que se tornam latentes, com reativação intermitente, como o herpes simples.

Epidemias em solo virgem

São epidemias que ocorrem em populações sem prévia exposição ao agente infeccioso, por infecção natural ou imunização. Doenças comuns da infância, como o sarampo, apresentam mortalidade baixa quando crianças saudáveis são infectadas. Entretanto, se uma população de adultos não imunes for exposta a um vírus para o qual ela não tenha imunidade, a taxa de mortalidade pode ser muito elevada. Foi o que aconteceu em 1875 quando quase um terço das pessoas na Ilha de Fiji morreu quando o sarampo foi introduzido entre elas. Epidemias semelhantes de sarampo ocorreram na Islândia e nas Ilhas Faroé quando ele foi reintroduzido depois de vários anos ausente. As epidemias em solo virgem também levaram à mortalidade elevada quando a varíola foi introduzida nas Américas. A pandemia do vírus da influenza de 1918-1919 e o surto recente de SARS representam outros exemplos da introdução de novos vírus associada à mortalidade excessiva.

Pare e pense

- Por que podemos encarar o surto recente de SARS e uma futura pandemia de *influenza* como epidemias em solo virgem?
- Por que a mortalidade está aumentada em uma epidemia em solo virgem?
- Por que são necessárias estratégias de imunização em massa além da vacinação de rotina dos lactentes para parar um surto?

Ferramentas de trabalho: estudos epidemiológicos

Diversos métodos estão disponíveis para acessar a prevalência e incidência de doenças virais e determinar os fatores de risco associados à infecção e doença.

Estudos de corte transversal, como os de soroprevalência, medem a taxa de indivíduos com anticorpos contra um agente específico na população. Um exemplo de tal estudo inclui os estudos clínicos de soroprevalência pré-natal de HIV que são usados nos países em desenvolvimento para determinar a porcentagem de pessoas infectadas por HIV na população. A mensuração da incidência de doenças agudas depende da vigilância das doenças que depende da notificação correta de novos casos. No caso de doenças crônicas, isso é mais difícil, mas se pode fazer uma estimativa pelas diferenças da prevalência de idade ou técnicas especiais para detectar novas infecções.

Estudos com controle de casos são eficazes para determinar fatores de risco, como exposições comuns e seu efeito na probabilidade de se infectar. Estudos de coorte que seguem uma população por um determinado tempo para detectar fatores de risco diferentes são mais caros e demorados, mas podem produzir associações imprevisíveis com a ocorrência de doenças. A epidemiologia molecular se tornou uma ferramenta muito útil na investigação de surtos. Os casos de infecção por vírus durante um surto são sequenciados e as sequências são comparadas entre si e com outros surtos, correntes ou históricos. Isso permite o estudo da fonte de surtos de infecção ou cadeias de transmissão, fornecendo dados valiosos para o controle e prevenção de infecções.

Pontos principais

- A circulação endêmica ocorre quando existe uma alta taxa de infecção nos primeiros anos de vida em uma população.
- Uma epidemia é o aumento repentino do número de casos acima do que é esperado.
- A taxa de reprodução efetiva refere-se ao número de indivíduos infectados por cada pessoa infectada. Portanto, a taxa de pessoas

imunes impactará a taxa de reprodução efetiva.

- As epidemias ocorrem quando os vírus são adquiridos de uma fonte comum ou transmitidos entre pessoas (diretamente ou por meio de um vetor).

OceanofPDF.com

Infecções virais emergentes e reemergentes

Há relativamente pouco tempo, muitos especialistas acreditavam que as doenças infecciosas eram coisa do passado. Em 1962, um famoso virologista e imunologista australiano, *Sir Frank Macfarlane Burnet* (1899-1985), que em 1960 recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, disse: “...pode-se pensar em meados do século XX como sendo o final de uma das revoluções sociais mais importantes da história, a eliminação virtual das doenças infecciosas como um fator significativo na vida social”. William Steward, o Cirurgião Geral dos EUA, em 1969 falou diante do Congresso americano: “Chegou a época de fechar o livro sobre as doenças infecciosas”. Vendo o declínio acentuado das mortes devido a doenças infecciosas nos países industrializados no decorrer do século XX, pode-se entender por que essas afirmativas pareciam razoáveis na época.

No entanto, eles estavam errados. A maioria dos países em desenvolvimento não teve as mesmas melhorias e o mundo industrializado viu o ressurgimento das doenças infecciosas, a começar pelo advento da pandemia de AIDS nos anos 1980.

Para entender por que os vírus (e outros agentes infecciosos) podem emergir (ou reemergir), deve-se analisar a interação entre o mundo natural e a humanidade. O mundo natural inclui um número enorme de espécies diferentes sendo, portanto, uma fonte inesgotável de novos agentes infecciosos. Eles podem transbordar para a esfera humana, que inclui os animais domésticos, devido a numerosos fatores naturais e criados pelo homem, conforme ilustrado na [Figura 1](#) que apresenta o “*continuum ecológico hospedeiro-parasita*”. Desde os tempos pré-históricos, a humanidade está sujeita à introdução de doenças infecciosas ([Fig. 2](#)). Acredita-se que o sarampo, por exemplo, se originou quando o gado foi domesticado. O contato próximo resultante entre o gado e os seres humanos

permitiu que o morbilivírus específico do gado, o vírus da peste bovina, evoluísse para o morbilivírus humano, o vírus do sarampo, que é até hoje uma causa importante de mortalidade infantil. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) emergiu de maneira semelhante: originariamente uma zoonose (infecção transmitida dos animais para os seres humanos), ele é atualmente um patógeno de transmissão exclusiva entre seres humanos. Outros vírus continuam a afetar os humanos pela transmissão como uma zoonose, ou seja, a partir dos seus reservatórios animais, mas existem enormes diferenças em sua habilidade de estabelecer uma transmissão continuada entre os indivíduos.

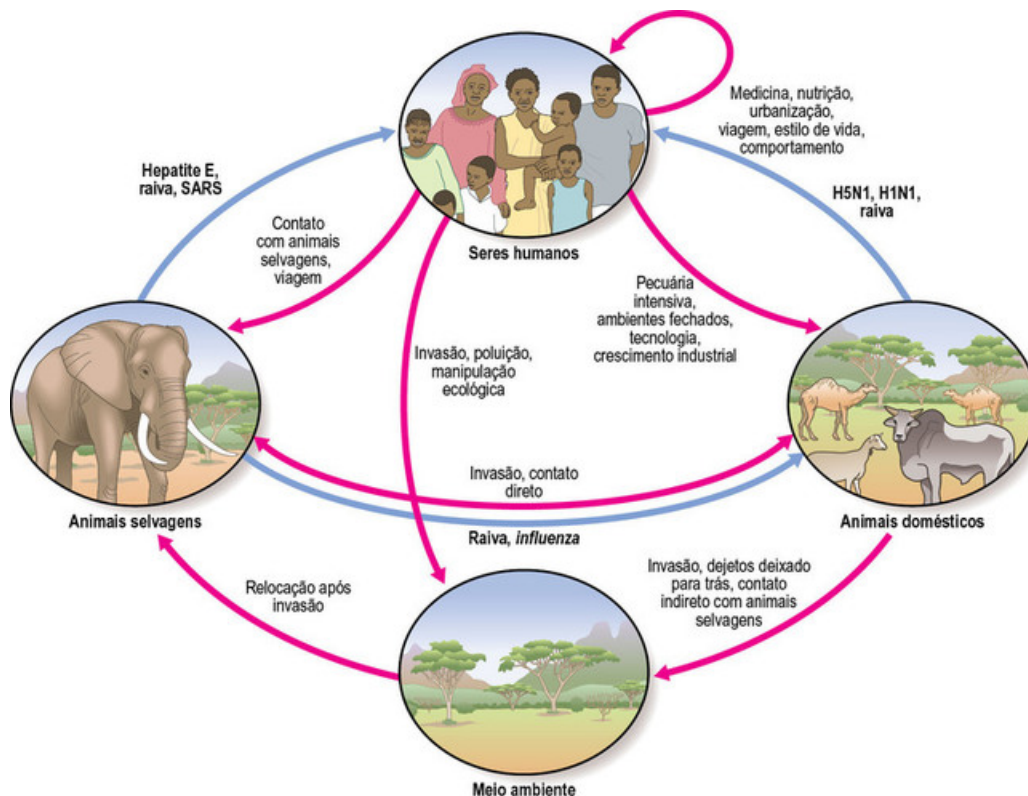


FIG. 1 Interação entre animais, seres humanos e o ambiente resultando na emergência de novas doenças infecciosas. (Adaptado de Daszak et al, 2000.).

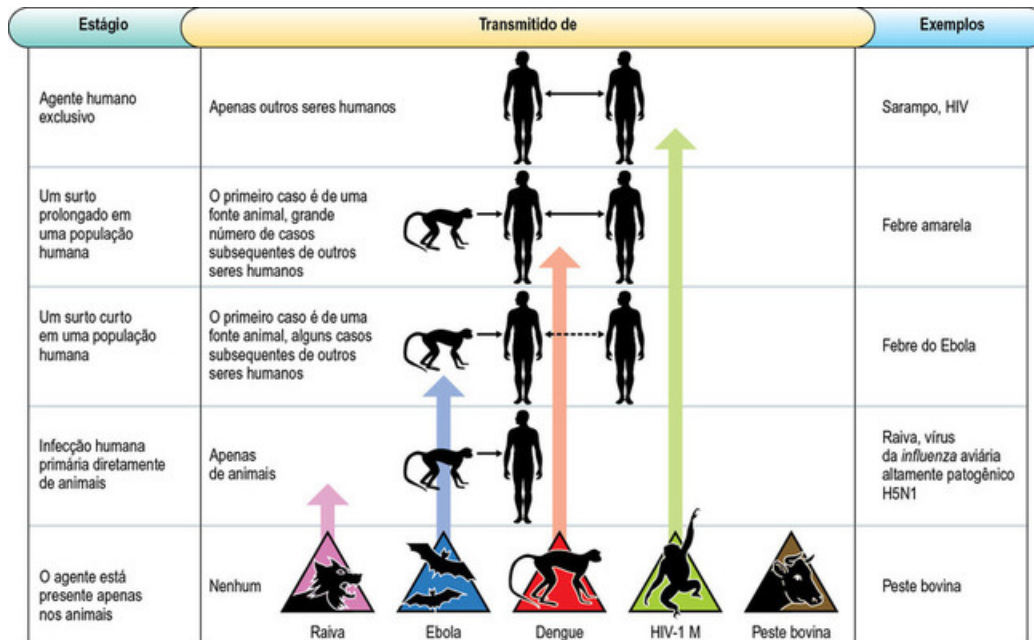


FIG. 2 Os estágios do desenvolvimento de novas doenças infecciosas. (Adaptado de Wolfe et al, 2007).

Quadro 1 O significado de “reemergente”

O termo doenças virais (re)emergentes inclui entidades diferentes:

1. Novos vírus aparecem pela primeira vez nos seres humanos. Esses vírus novos são, em sua maioria, de origem animal (ou seja, zoonoses). Exemplos incluem o HIV, o vírus Nipah, SARS e novos tipos de vírus da *influenza*.
2. Vírus conhecidos com aumento de sua relevância, de incidência ou expansão da sua distribuição geográfica. Essa “reemergência” pode ser resultante de novas tecnologias e procedimentos médicos (p.ex., transfusão e transplante: citomegalovírus, vírus da hepatite C) ou de tentativas falhas de controle (p.ex., vírus transmitidos por vetores: dengue, febre amarela) etc.
3. Agentes recém-reconhecidos de doenças conhecidas deveriam ser chamados de “diagnósticos emergentes” já que eles não são emergentes. Exemplos incluem o vírus da hepatite E, o herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi e outros.

Quadro 2 Fatores que levam à emergência de novas doenças infecciosas

Os seguintes fatores podem contribuir para o aparecimento de novos agentes infecciosos (de [Smolinski et al, 2003](#). Institute of Medicine Report).

- Adaptação e mudança microbiana
- Vulnerabilidade humana
- Clima e tempo
- Mudança nos ecossistemas
- Desenvolvimento econômico e uso da terra
- Demografia e comportamento humanos
- Tecnologia e indústria
- Viagem e comércio internacional
- Esgotamento de medidas de saúde pública
- Pobreza e desigualdade social
- Guerra e fome
- Falta de vontade política
- Intenção de prejudicar

Leitura complementar

Daszak, P., Cunningham, A. A., Hyatt, A. D. Emerging infectious diseases of wildlife – threats to biodiversity and human health. *Science*. 2000; 287(5452):443–449.

Drosten, C., Preiser, W., Günther, S., Schmitz, H., Doerr, H. W. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. *Trends in Molecular Medicine*. 2003; 9(8):325–327.

Ludwig, B., Kraus, F. B., Allwinn, R., Doerr, H. W., Preiser, W. Viral zoonoses – a threat under control? *Intervirology*. 2003; 46(2):71–78.

Mahy, B. W.J. Emerging virus infections. In Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Schoub B.D., Griffiths P.D., Mortimer P., eds.: *Principles and Practice of Clinical Virology*, ed 6, London: John Wiley & Sons Ltd, 2009.

Smolinski M.S., Hamburg M.A., Lederberg J., eds. Microbial threats to health: emergence, detection, and response. Washington DC: National Academies Press, 2003.

Wolfe, N. D., Dunavan, C. P., Diamond, J. Origins of major human infectious diseases. *Nature*. 2007; 447(7142):279–283.

OceanofPDF.com

Princípios do diagnóstico viral

OUTLINE

Capítulo 12: O diagnóstico laboratorial das infecções virais – introdução e princípios

Capítulo 13: O diagnóstico laboratorial das infecções virais – detecção da imunidade específica antivírus

Capítulo 14: O diagnóstico laboratorial das infecções virais – detecção do ácido nucleico viral

O diagnóstico laboratorial das infecções virais – introdução e princípios

A virologia diagnóstica é um campo relativamente novo, tendo alcançado relevância apenas no final dos anos 1940. Entretanto, desde então, as técnicas de detecção evoluíram incrivelmente. Podemos pensar nesses métodos como sendo de dois tipos: os que detectam os vírus ou parte deles (diretos) e os que detectam a resposta do organismo a uma infecção viral (indiretos) ([Quadro 1](#)).

Quadro 1 Princípios do diagnóstico viral

Diagnóstico direto: pela detecção do próprio vírus

- Visualização de partículas virais: microscopia eletrônica
- Propagação *in vitro*: isolamento do vírus em cultura de células, ovos embrionados ou animais de laboratório
- Visualização dos efeitos da infecção viral no tecido ou cultura de células infectados: microscopia óptica
- Detecção de antígenos virais: revelação de células ou tecido infectado com técnicas imuno-histoquímicas; detecção de antígenos virais em fluidos ou excreções corporais
- Detecção do ácido nucleico viral (genoma viral): qualitativo (resposta/presença “sim ou não”); quantitativo (“quanto?”); genotipagem (“que tipo?”)

Diagnóstico indireto: detectando-se a resposta imune do hospedeiro

- Imunidade humoral: anticorpos de diferentes classes (IgG, IgM, IgA) e subclasses com avidéz diferente

Microscopia eletrônica

A microscopia eletrônica é a única técnica que permite a visualização direta dos vírus (Figs. 1 e 2). A identificação é baseada nas características morfológicas típicas dos vírus que incluem tamanho, formato e características ultraestruturais.

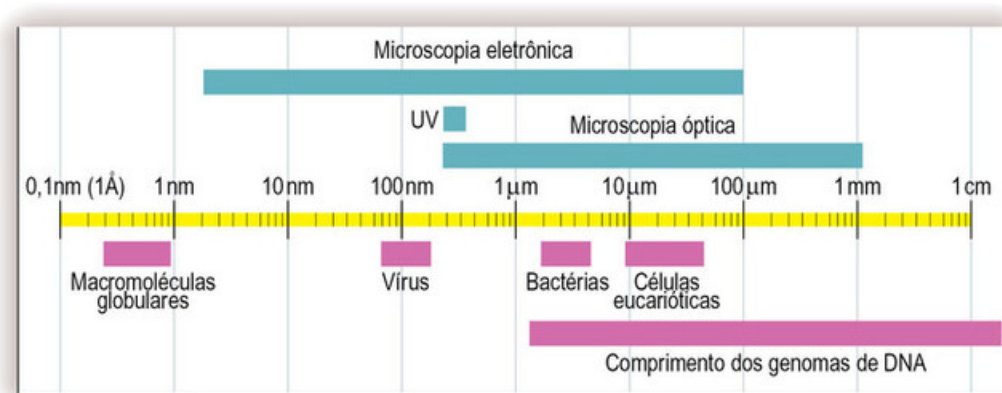


FIG. 1 Tamanhos relativos de células, bactérias e vírus.

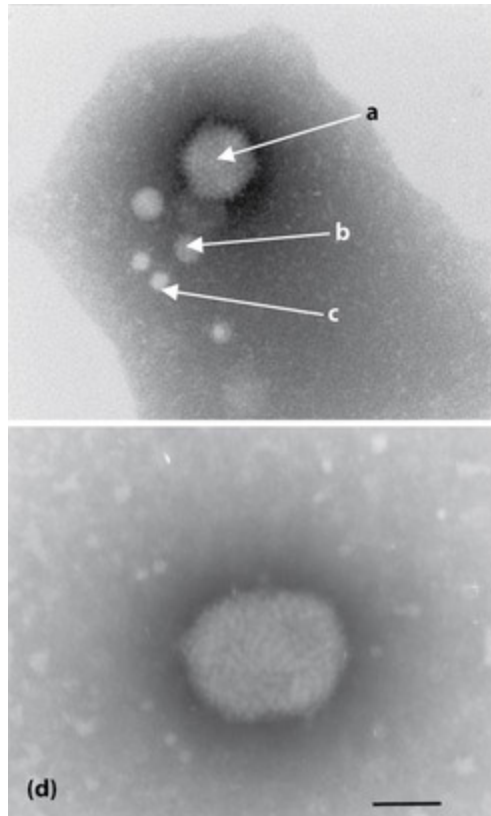


FIG. 2 Fotografias de microscopia eletrônica de a, adenovírus; b, astrovírus; c, parvovírus e d, um poxvírus. (As fotografias são uma cortesia do Prof. M. Taylor, Pretoria University.)

Essa é uma abordagem abrangente, mas apresenta uma sensibilidade limitada, requerendo aproximadamente 10^6 partículas virais/ml de fluido para permitir a visualização e a identificação corretas. A microscopia eletrônica não pode fazer a diferenciação entre vírus da mesma família, por exemplo, o vírus do herpes simples (HSV) e o VZV, a não ser que sejam feitos mais testes na amostra, por exemplo, a imunomicroscopia eletrônica em fase sólida (SPIEM).

Cultura celular/isolamento do vírus

A propagação dos vírus *in vitro* pode utilizar ovos embrionados ou animais de laboratório; atualmente, as culturas de células são o meio preferido. O isolamento dos vírus está relegado a alguns laboratórios de referência.

Existem muitos tipos diferentes de cultura de células, pois não existe nenhuma linhagem celular que suporte o crescimento de todos os vírus

importantes ([Tabela 1](#)). Os diversos tipos celulares podem ser classificados em três grupos: células de linhagem primária, secundária e contínua.

Tabela 1

Vantagens e desvantagens da cultura de células

Vantagens	Desvantagens
Detecta vírus infecciosos	Trabalhosa
“Abrangente”	Diversos vírus não são cultiváveis
Pode-se estudar mais o que for isolado	Requer pessoal técnico qualificado
São detectadas infecções duplas/mistas	Requer várias linhagens de células
Baixo custo	Requer muito espaço

As células de linhagem primária são preparadas diretamente do tecido, geralmente um animal ou embrião. As células primárias podem ser passadas (ou seja, algumas células são transferidas para um novo recipiente, permitindo que se multipliquem) só por algumas gerações antes de morrerem.

As células de linhagem secundária ou finita também são conhecidas como diplóides, podendo ser transferidas por 40 a 60 passagens.

As células da linhagem contínua são células transformadas que foram “imortalizadas”, podendo ser mantidas indefinidamente. A maioria das culturas é incubada a 35 a 37° C, apesar de temperaturas mais baixas (33° C) serem usadas para determinar a presença de vírus respiratórios em culturas de células. O principal método usado para diagnosticar a presença de vírus em cultura celular é detectando-se, à microscopia óptica, alterações na estrutura celular, conhecidas com efeito citopático (CPE) ([Fig. 3a e b](#)).

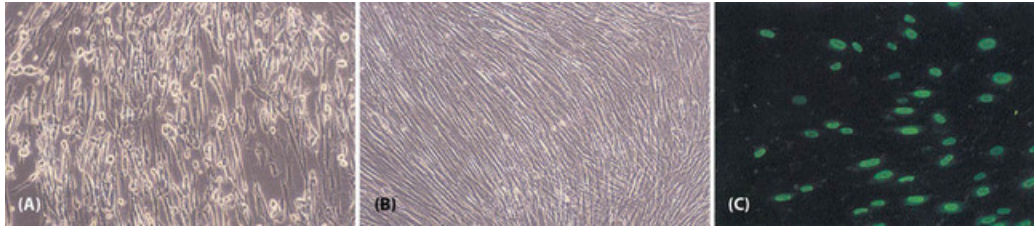


FIG. 3 Cultivo de CMV em fibroblastos. A, Efeito citopático (CPE). B, Monocamada de fibroblastos não infectados. C, Teste DEAFF – Coloração imunofluorescente de fibroblastos infectados por citomegalovírus.

A hemadsorção é um método utilizado para reduzir o tempo que se leva para detectar um vírus multiplicando em uma cultura. Estruturas glicoproteicas, chamadas de hemaglutininas, presentes na superfície de alguns vírus, por exemplo, os vírus da *influenza* e *parainfluenza*, induzem a adsorção dos eritrócitos à superfície celular. A presença de hemadsorção pode ser detectada dias antes do CPE.

Alguns vírus, como o vírus da rubéola, multiplicam-se em cultura sem produzir CPE. Para alguns desses vírus, a detecção baseia-se no fenômeno da “interferência”. Por exemplo, quando o vírus da rubéola cresce em células primárias de rim de macaco, essas células se tornam resistentes à infecção pelo echovírus. Uma vez que um vírus causador da interferência, como o vírus da rubéola, tenha se multiplicado em uma cultura, pode-se utilizar a reação de neutralização ou a marcação das proteínas virais com um anticorpo fluorescente para identificar o vírus.

A cultura sobre lamínulas de vidro ou em placas (*shell vial*) combina a cultura celular com métodos de detecção de antígeno, sendo um meio rápido de detecção viral. As amostras são inoculadas em fibroblastos previamente cultivados sobre uma lamínula. Após a incubação, o material é submetido à reação de imunofluorescência usando-se anticorpo monoclonal.

A cultura de vírus ainda desempenha um papel crucial na determinação da resistência dos vírus a agentes antivirais, chamada de resistência fenotípica. Ela é particularmente útil quando os padrões de resistência genotípica não são bem conhecidos, por exemplo, o citomegalovírus (CMV). Historicamente, os vírus eram propagados em animais de laboratório e ovos embrionados. Os histopatologistas usam um microscópio

óptico, ou até mesmo um microscópio eletrônico, para visualizar os efeitos da infecção viral na morfologia do tecido. As células ou tecido infectado são submetidos a ensaios imuno-histoquímicos usando anticorpos monoclonais marcados para detectar os antígenos virais no tecido doente.

Detecção dos antígenos virais

Os métodos para detectar os antígenos virais permitem a identificação rápida de uma ampla variedade de vírus. Esses métodos usam reações entre os vírus e anticorpos marcados.

Imunofluorescência

A imunofluorescência (IF) é um método utilizado frequentemente para detectar antígenos virais. Ela pode ser usada diretamente nas amostras, por exemplo, aspirado nasofaríngeo, em culturas de células ou biópsias. A vantagem dessa técnica é a facilidade e a rapidez de sua realização e os resultados estão disponíveis após um curto período. Entretanto, ela requer um técnico habilidoso e um microscópio de fluorescência. A aplicação em grande escala é difícil e as reações inespecíficas podem dificultar a interpretação dos resultados. A [Figura 3c](#) mostra o CMV detectado pela IF.

Existem dois tipos de ensaios de IF; conforme se vê na [Figura 4](#).

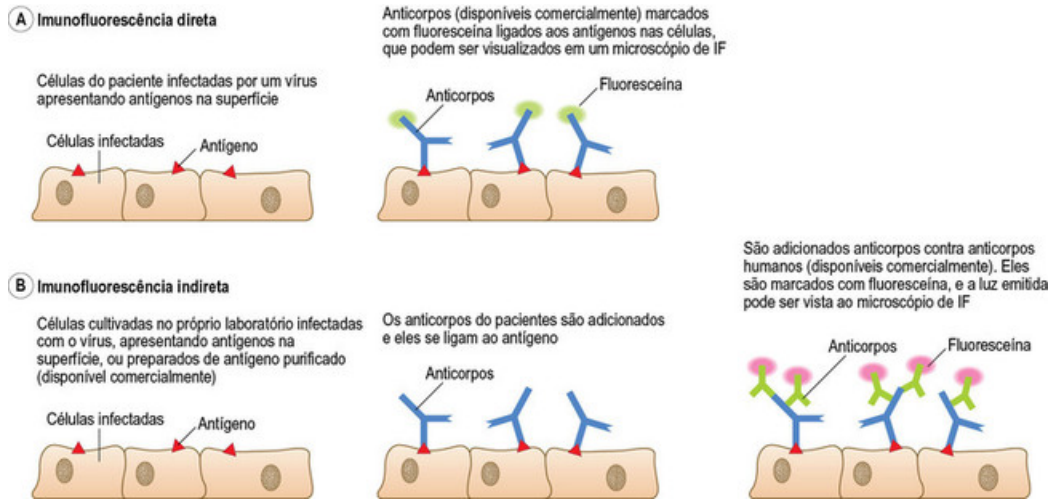


FIG. 4 Diagramas indicando (A) imunofluorescência direta e (B) imunofluorescência indireta.

Tabela 2

Culturas de células usadas frequentemente com exemplos de vírus nelas cultivados

Tipo de cultura celular	Exemplo de cultura celular	Exemplo de vírus
Primária	Rim de macaco	<i>Influenza</i>
		<i>Parainfluenza</i>
		Enterovírus
Secundária	Fibroblasto	Citomegalovírus
		Vírus da varicela-zoster
		Adenovírus
Contínua	HEp-2	Vírus sincicial respiratório
		Vírus do herpes simples
	Células de rim de cão Madin-Darby (MDCK)	<i>Influenza</i>

Pontos principais

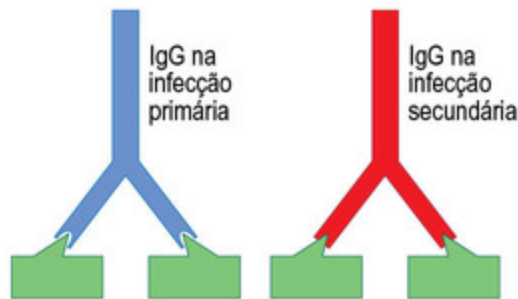
- A cultura de vírus é um método “abrangente”, apesar de, atualmente, ser menos utilizada na rotina dos laboratórios de virologia.
- A microscopia eletrônica permite a visualização direta dos vírus, mas requer títulos virais elevados para que sejam detectados.
- A imunofluorescência é útil na detecção tanto do antígeno quanto do anticorpo.

O diagnóstico laboratorial das infecções virais – detecção da imunidade específica antivírus

A sorologia (teste de anticorpo) para diagnosticar uma infecção viral aguda:

1. Soroconversão ou aumento no título de anticorpos:
 - Testar soro “pareado” (amostra da fase aguda e convalescente, de 10 a 14 dias aparte) paralelamente
 - Significativo se houver um aumento de quatro vezes no título
 - Desvantagem: diagnóstico retrospectivo!
2. Testar níveis de IgM:
 - Obter amostra na fase aguda
 - A IgM aparece precocemente, indetectável após meses
 - A IgM não atravessa a placenta ou a barreira hematoencefálica (é útil para diagnosticar infecções intrauterinas ou perinatais)
 - Desvantagem: baixa especificidade.
3. Teste de avidéz:
 - Obter amostra na fase precoce (pós-aguda)
 - A avidéz dos anticorpos aumenta com o tempo; anticorpos com baixa avidéz sugerem uma infecção primária recente, anticorpo com avidéz elevada sugere infecção ou imunização no passado distante. Isso é especialmente útil em mulheres grávidas com suspeita de terem tido rubéola ou qualquer outra infecção viral relevante durante a gravidez (Fig. 1).

Em uma infecção primária, os anticorpos não se ligam ao antígeno tão bem quanto na infecção secundária



É feita uma leitura no mesmo soro, um poço é tratado com ureia para remover os anticorpos e um poço não é tratado

Exemplo de uma infecção primária

Poço tratado: DO = 0,259	$\frac{0,259}{1,451} = 18\%$
Poço não tratado: DO = 1,451	

18% < 30% → infecção primária

Exemplo de uma infecção secundária

Poço tratado: DO = 1,210	$\frac{1,210}{1,482} = 82\%$
Poço não tratado: DO = 1,482	

82% > 50% → infecção secundária

(DO = densidade óptica, lida por uma máquina)

FIG. 1 Princípios do teste de avides.

Os anticorpos IgG são formados mais tarde do que a IgM e frequentemente persistem por toda a vida. Determinar a presença de IgG pode ajudar:

1. A determinar o estado imune:

– Marcador de imunidade após infecção por vírus selvagem ou imunização, por exemplo:

- Para detectar os níveis de anticorpos anti-HBs após imunização com o vírus da hepatite B (HBV)
- Para estabelecer a presença de imunidade contra o vírus da varicela-zoster (VZV) após contato com um paciente com varicela
- Para verificar a presença de imunidade contra o vírus da hepatite A (HAV) antes de viajar.

2. A diagnosticar infecção persistente (latente ou crônica):

– Marcador de infecção, por exemplo:

- Para determinar o *status* da infecção pelo HIV

- Para determinar o risco de reativação da infecção pelo herpes-vírus em pacientes transplantados imunodeprimidos.

Métodos de teste para a presença de anticorpos específicos

Para detectar a presença de um anticorpo específico no soro de um paciente, usa-se sua habilidade de ligação ao antígeno contra o qual ele é direcionado. O antígeno será usado como parte do teste de anticorpo junto com um sistema que permita a visualização da reação antígeno-anticorpo, se ela ocorrer. Métodos clássicos incluem a inibição da hemaglutinação (HAI) e a reação de fixação de complemento (RFC). Nesse caso, usam-se eritrócitos para tornar a reação visível. Esses testes foram substituídos pelo ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (EIE) ou *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

O ELISA tradicional é feito usando-se uma placa de microtitulação contendo 96 poços (Fig. 2). O fundo de cada poço serve como a fase sólida, e as reações subsequentes acontecem no poço. Entre cada etapa, a lavagem meticulosa garante a remoção de todos os reagentes não ligados antes da adição do próximo reagente. O resultado final é a presença de uma enzima ligada a um anticorpo ou antígeno que é capaz de mudar um substrato em uma molécula de cor diferente. A intensidade da mudança de cor resultante (densidade óptica, DO) pode ser usada para medir a atividade (quantidade e funcionalidade) do anticorpo procurado, resultando em valores quantitativos (geralmente expressos como UI/ml) para determinar a imunidade (fig. 3). Atualmente, sistemas modificados semiautomáticos ou automáticos são muito diferentes, mas ainda usam os mesmos princípios básicos.

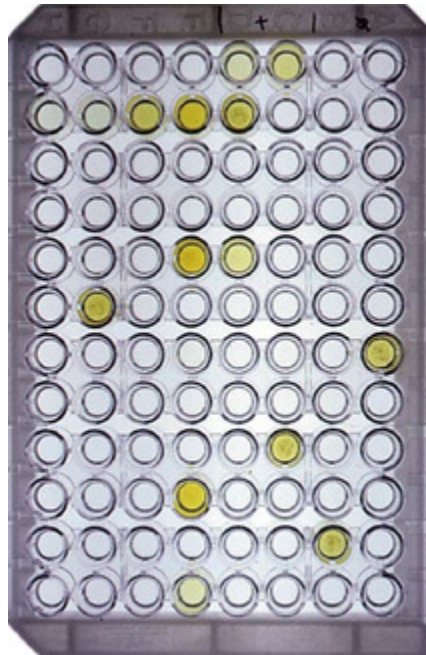


FIG. 2 Uma placa de ELISA mostrando resultados positivos (amarelos) e negativos (claros).

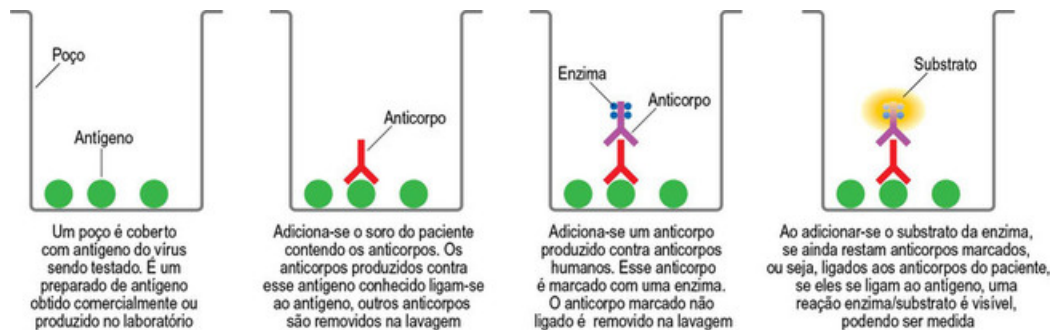


FIG. 3 Princípios de um ELISA.

Dependendo do propósito do ensaio, o ELISA pode ter “formatos” diferentes, cada um com suas próprias forças e fraquezas (Fig. 4). O anticorpo para ELISA pode ser usado para distinguir entre anticorpos IgG e IgM, dependendo do anticorpo teste utilizado. Entretanto, o ensaio para IgM pode dar resultados falso-positivos na presença de fator reumatoide (um autoanticorpo IgM reativo com a IgG do próprio corpo); se o soro do paciente contém anticorpos IgG específicos que se ligam ao antígeno na

fase sólida, o fator reumatoide se ligará a eles e, subsequentemente, será confundido com IgM específica para o vírus.

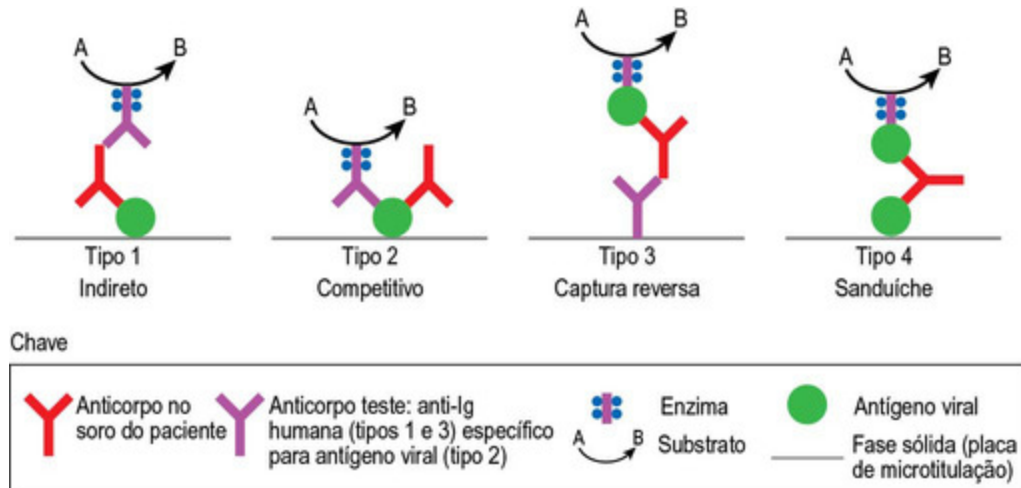


FIG. 4 Formatos diferentes de ELISA.

A principal vantagem do ELISA competitivo é a sua especificidade; é o único formato em que a intensidade da cor resultante é inversamente proporcional à atividade do anticorpo. O formato de captura reversa é especialmente útil para testar para a presença de anticorpos em fluidos corporais com baixos níveis de anticorpos, como o fluido oral. A vantagem do ELISA imunométrico ou “sandwich” ELISA é a sua capacidade de detectar anticorpos específicos de todas as classes (IgG, IgM etc.).

Para alguns propósitos, como para a triagem para infecção pelo HIV, é preferível utilizar os testes rápidos (também chamados de sistemas automatizados de assistência junto ao leito) (Fig. 5). A possibilidade de se obter o resultado em meia hora ou menos encoraja o uso do teste, reduzindo a taxa de resultados que não são retirados pelos pacientes. A observação visual de como o teste é feito também tende a aumentar a confiança no seu resultado, reduzindo o risco de erros logístico e burocrático. Entretanto, esses testes são feitos por pessoas que não são funcionários treinados de laboratório, sendo difícil manter a garantia e o controle da qualidade.

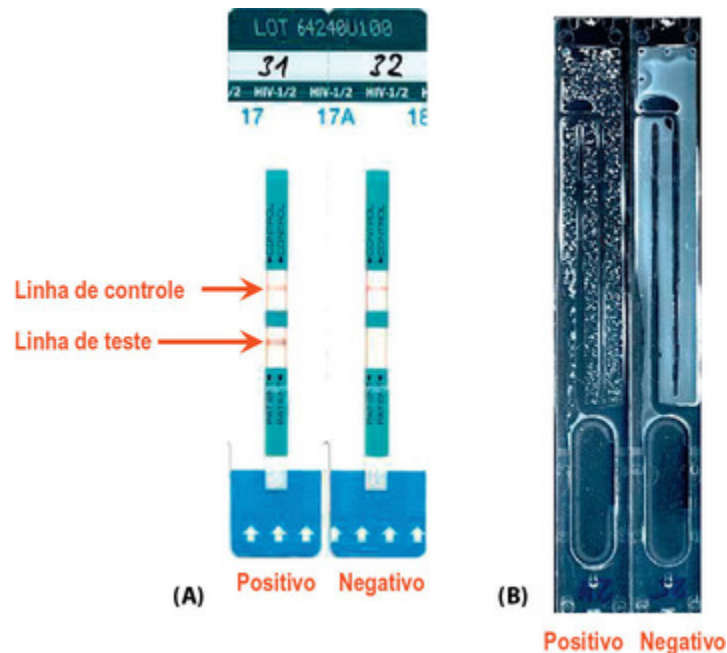


FIG. 5 Dois testes rápidos diferentes para o HIV (A) imunocromatografia de fluxo lateral e (B) aglutinação em látex.

Nos testes rápidos, assim como nos laboratoriais, para triagem de infecção pelo HIV, o princípio básico é que todos os testes reativos (“positivos”) devem ser confirmados por, pelo menos, mais um exame diferente e, idealmente, em uma segunda amostra independente.

Quadro 1 Interpretando os resultados dos exames

■ Sensibilidade:

- Probabilidade de o resultado ser positivo se o paciente estiver infectado

■ Especificidade:

- Probabilidade de o resultado ser negativo se o paciente não estiver infectado

■ Valor preditivo positivo:

- Probabilidade de o paciente estar infectado se o resultado for positivo

■ Valor preditivo negativo:

- Probabilidade de o paciente não estar infectado se o resultado for negativo

Quadro 2 Medindo o desempenho do teste

		Resultado do teste	
		Positivo	Negativo
status real (resultado de referência)	positivo	positivo verdadeiro	falso negativo
	negativo	falso positivo	negativo verdadeiro
sensibilidade = $\frac{\text{positivo verdadeiro}}{(\text{pos. verdadeiro} + \text{falso neg})}$		} teste dependente	
sensibilidade = $\frac{\text{negativo verdadeiro}}{(\text{neg. verdadeiro} + \text{falso pos.})}$			
valor preditivo positivo (VPP) = $\frac{\text{positivo verdadeiro}}{(\text{pos. verdadeiro} + \text{falso pos})}$		} depende do teste e da população	
valor preditivo negativo (VPN) = $\frac{\text{negativo verdadeiro}}{(\text{neg. verdadeiro} + \text{falso neg.})}$			

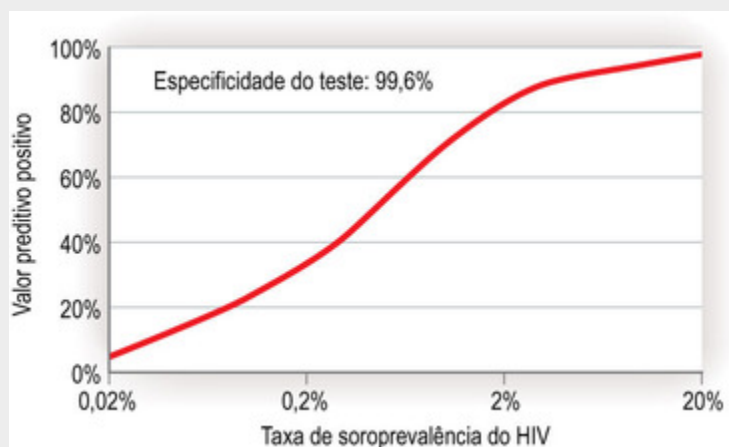


FIG. 6 As taxas de soroprevalência influenciam o desempenho do teste!

O diagnóstico laboratorial das infecções virais – detecção do ácido nucleico viral

A detecção do genoma viral, ou seja, o ácido nucleico é uma ferramenta poderosa. Em alguns casos, como na hepatite B crônica com atividade de multiplicação viral elevada, infecção aguda pelo parvovírus B19 e a diarreia aguda pelo rotavírus, os títulos virais são altos e, portanto, existe genoma viral suficiente nas amostras clínicas para ser detectado e caracterizado sem essa ferramenta. Entretanto, o verdadeiro avanço só ocorreu com o advento das técnicas de amplificação do ácido nucleico que permitem o aumento seletivo da concentração do ácido nucleico antes de sua detecção.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é o método mais comum (Fig. 1). Como o nome sugere, é uma reação cíclica com 30 a 40 ciclos que consistem em desnaturação (separação) da dupla hélice de DNA a 90 a 95° C, anelamento dos *primers* a 50 a 60° C e extensão dos *primers* a 70 a 72° C, seguida de desnaturação da dupla hélice de DNA recém-formada, recomeçando a sequência. Se o ácido nucleico viral detectado for o RNA, a reação é precedida por uma reação de transcrição reversa (RT-PCR).

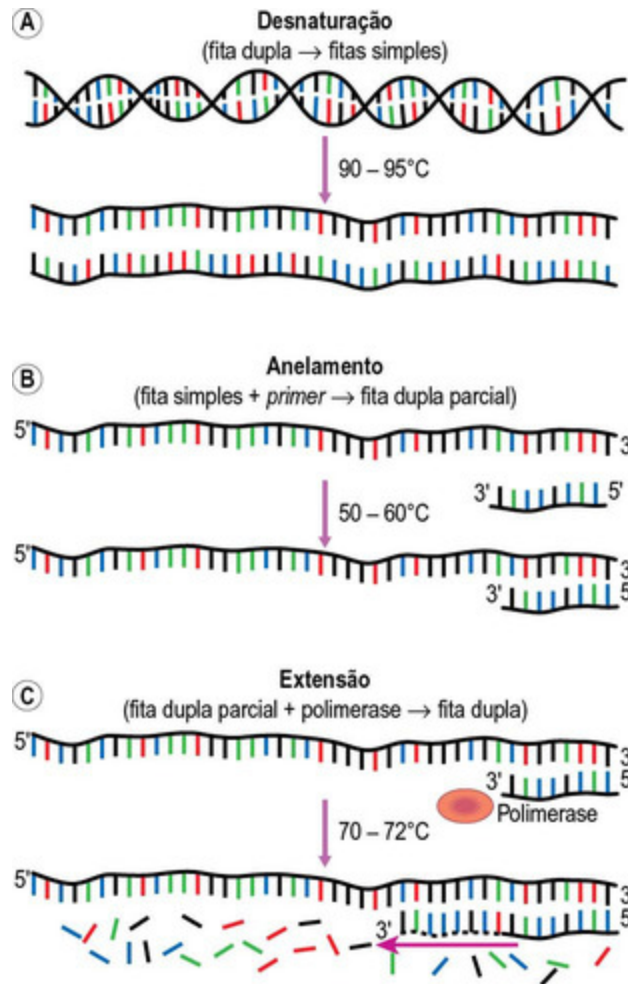


FIG. 1 O princípio da reação em cadeia da polimerase.

O pré-requisito da reação consiste na utilização de uma enzima polimerase termoestável que resista às altas temperaturas. Também é necessário o conhecimento da sequência de bases da molécula-alvo, pois são utilizados *primers* específicos complementares a regiões genômicas do alvo. No final, a sequência-alvo (produto) foi amplificada tremendamente (a princípio, de $2^{\text{número de ciclos}}$), sendo identificada pelo seu tamanho, por eletroforese em gel de agarose contendo brometo de etídio e visualizada sob luz UV (Fig. 2), ou, mais especificamente, usando sondas marcadas. Isso é feito na forma de PCR em tempo real em que a amplificação e a detecção (quantitativa), usando-se uma sonda específica, ocorrem simultaneamente (Fig. 3).

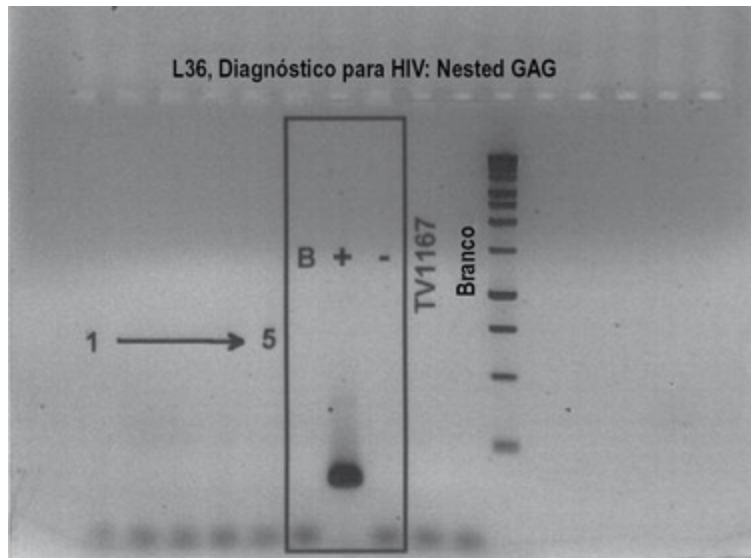


FIG. 2 Eletroforese em gel de agarose mostrando cinco amostras (1 → 5), reagente em branco (B), controle positivo (+), controle negativo (-) e um marcador de peso molecular do DNA.

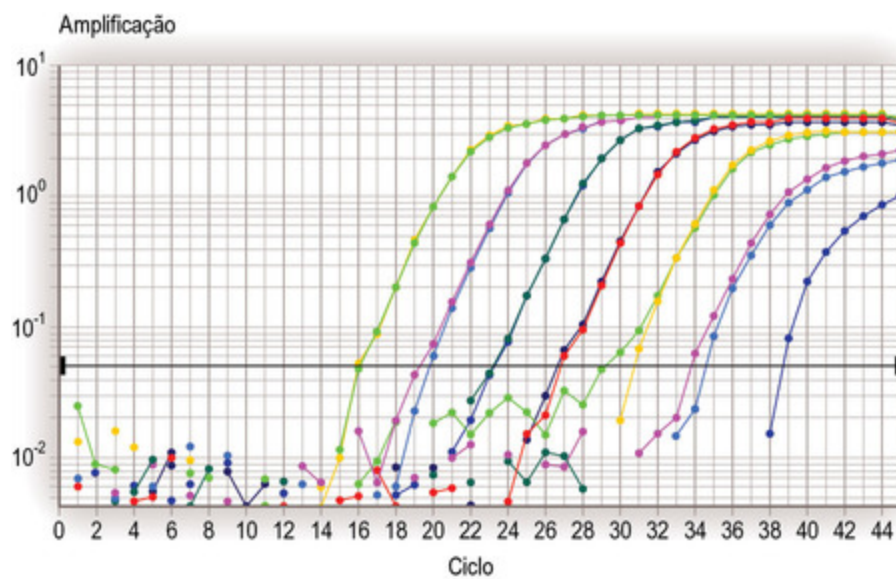


FIG. 3 Curvas de amplificação de uma reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real.

Existem vários métodos semelhantes para a amplificação seletiva de sequências-alvo, como a reação em cadeia da ligase (LCR), amplificação baseada em sequências de ácidos nucleicos (NASBA), amplificação de

sinhal de DNA ramificado (bDNA, *branched DNA amplification*) e captura híbrida.

Para que o teste de ácido nucleico (NAT) está sendo utilizado rotineiramente?

Na sua forma qualitativa, para fornecer uma resposta de presença/ausência (“sim” ou “não”), ou seja, a detecção do genoma viral serve de marcador de infecção: O paciente tem infecção ou não? O teste de ácido nucleico ajuda se:

- O vírus em questão não pode ser isolado ou detectado (prontamente), por exemplo, o vírus da hepatite B (HBV), o papilomavírus humano (HPV) ou o vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- O volume da amostra é pequeno ou a dose infecciosa é baixa, por exemplo, testar o fluido amniótico ou o líquido cefalorraquidiano (LCR) para o vírus da rubéola ou do herpes simples.
- O teste de anticorpo é negativo, por exemplo, infecção aguda pelo HIV (“janela imunológica”); pacientes imunodeprimidos que não são bons produtores de anticorpos; anticorpos adquiridos passivamente, mascarando o verdadeiro *status* infeccioso, como em bebês nascidos de mães infectadas pelo HIV
- A necessidade de excluir infectividade, por exemplo, derivados de sangue.

O teste de ácido nucleico quantitativo (“quanto ácido nucleico?”) é uma ferramenta importante, especialmente para guiar o tratamento antirretroviral ótimo. Ele serve:

- Como um marcador terapêutico para monitorar a quimioterapia antirretroviral, por exemplo, o teste de carga viral em pacientes com HIV tratados com antirretrovirais para assegurar a “supressão completa”
- Como um marcador prognóstico, como, por exemplo, a carga viral do HIV prediz a sobrevivência em pacientes com AIDS
- Para estimar a infectividade, por exemplo, o risco da transmissão do HIV da mãe para o filho diminui com a carga viral materna.

Finalmente, a genotipagem pode ser usada como:

- Um marcador prognóstico, por exemplo, os pacientes infectados com o vírus da hepatite C genótipo 1 são menos responsivos ao tratamento antiviral; a infecção com alguns tipos de HPV está associada a um risco elevado de desenvolver câncer de colo do útero
- Marcador terapêutico para monitorar a quimioterapia antiviral, como, por exemplo, o teste de resistência genotípica do HIV para guiar a escolha do regime de tratamento antirretroviral ([Fig. 4](#))

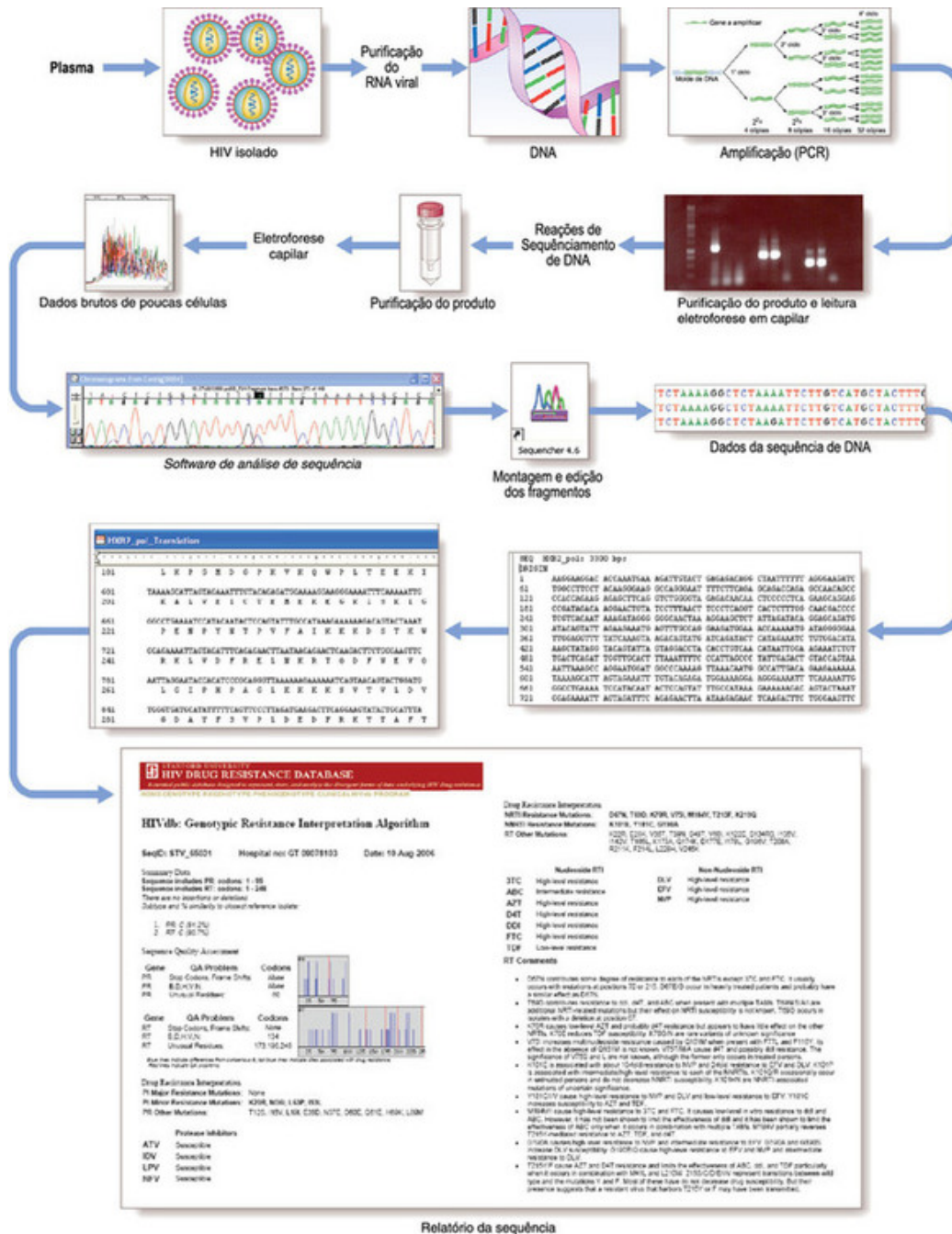


FIG. 4 Teste de resistência genotípica antirretroviral. (O relatório de resistência é uma cortesia do Prof. Shafer, Stanford University.)

- Para elucidar a fonte de infecção, por exemplo, suspeita de transmissão do HIV ou HBV a parceiros sexuais ou pacientes.

Leitura complementar

Berger, A., Preiser, W., Doerr, H. W. The role of viral load determination for the management of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Journal of Clinical Virology*. 2001; 20(1–2):23–30.

OceanofPDF.com

Prevenção e tratamento de infecções virais

OUTLINE

Capítulo 15: Desinfecção e esterilização

Capítulo 16: Transfusão e segurança nos transplantes

Capítulo 17: Fármacos antivirais – história e obstáculos

Capítulo 18: Fármacos antivirais – mecanismos de ação

Capítulo 19: Imunoterapia e imunoprevenção – imunidade passiva e ativa

Capítulo 20: Profilaxia das infecções virais pós-exposição

Desinfecção e esterilização

Introdução

A esterilização e desinfecção são práticas importantes no ambiente clínico e laboratorial em que os vírus podem ser transmitidos para os seres humanos. Por exemplo, os instrumentos cirúrgicos não devem estar contaminados com patógenos ao serem usados em um procedimento; de maneira semelhante, a área que será aberta deve estar o mais limpa possível e não contaminada por microrganismos.

Definições

Esterilização: a destruição completa de todos os microrganismos viáveis de uma superfície, incluindo endósporos.

Desinfecção: a destruição de microrganismos de uma superfície até o ponto em que eles não representem mais um perigo de causar doença.

Antissepsia: a desinfecção de tecido humano.

Descontaminação: remoção de organismos patogênicos de forma a permitir o manuseio seguro.

Controle de infecção

O controle de infecção é um componente essencial da segurança em qualquer cenário em que haja a presença de patógenos. No cenário clínico ela inclui, por exemplo, o uso adequado de antissépticos, para o cuidado de lesões, práticas de limpeza ao operar, equipamentos esterilizados, segurança no manuseio de itens potencialmente infecciosos, como agulhas, e lavar as mãos adequadamente antes de tocar nos pacientes. Em determinadas circunstâncias, é necessário o uso de roupas de proteção ([Fig. 1](#)), e o uso de

luvas é essencial ao lidar com sangue. No cenário laboratorial, em que são feitas culturas de organismos específicos, inclui-se uma ampla gama de métodos para prevenir a transferência desses organismos para os indivíduos que trabalham com eles.



FIG. 1 Trabalhador da área da saúde se preparando para entrar em uma unidade de isolamento para pacientes infectados com patógenos altamente infecciosos. (A fotografia é uma cortesia do Prof. S. Mehtar, University of Stellenbosch.)

Métodos

Mecânicos

O método mais básico de desinfecção mecânica é a limpeza com sabão e água para remover sujeira, material orgânico, como vômito, ou sangue, e para iniciar o processo de desinfecção. Sabão e detergentes são capazes de danificar determinadas membranas celulares e envoltórios virais. A limpeza de um objeto ou superfície ([Fig. 2](#)) é fundamental antes que seja realizada uma desinfecção mais específica ou esterilização, que não é completamente eficaz na presença de sujeira ou material orgânico denso. Pode-se usar o

ultrassom para remover sujeira onde o uso de detergentes ou remoção mecânica não é adequado.



FIG. 2 Limpeza mecânica associada a desinfetantes. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

A filtração é um meio pelo qual são removidas partículas grandes de uma solução. Dependendo do tamanho dos poros do filtro, pode-se reter partículas de tamanhos diferentes. Alguns filtros são desenhados para filtrar apenas material particulado ou debris, enquanto alguns podem filtrar bactérias, mas permitem a passagem de vírus, e alguns podem filtrar, até mesmo, vírus quando usados em série, como no caso de filtro de ar com alta eficiência na separação de partículas (HEPA). Pode-se conseguir a esterilização de determinados líquidos através da filtração por meio da utilização de filtros combinados a agentes que ligam determinadas substâncias.

Calor

O calor é usado de maneiras variadas:

- Autoclaves – combinam calor, vapor e pressão para transmitir a energia do calor para os organismos, sendo o processo ideal para destruí-los. Um protocolo usado frequentemente é de 121° C por, pelo menos, 15

minutos, o que matará todas as bactérias, protozoários, fungos e a maioria dos vírus, mas não desativará os príons (Fig. 3).



FIG. 3 Autoclaves de carregamento (A) superior e (B) frontal. São utilizados tamanhos diferentes, dependendo das necessidades das instalações.

- Calor seco – os itens são aquecidos a temperaturas maiores do que nas autoclaves, pois o calor seco não transfere a energia aos organismos tão

bem quanto a autoclave.

- Nos laboratórios, os itens pequenos, como as alças de metal usadas para inocular placas de ágar com espécimes de pacientes, podem ser aquecidos até ficarem vermelhos.
- Ferver e cozinhar são eficazes na desinfecção, mas não deixam os materiais esterilizados.

Nem tudo pode ser aquecido – plásticos, por exemplo, derretem (Fig. 4). Determinadas substâncias, como pós, requerem o uso de calor seco, assim como determinados metais que poderiam oxidar em uma autoclave. A incineração é inapropriada para itens que devem ser reutilizados, sendo indicada para esterilizar o lixo hospitalar antes de jogá-lo fora.



FIG. 4 Kit para coleta de espécime para SARS – itens de plástico não resistem à exposição ao calor, requerendo esterilização por meio de radiação ou aplicação de óxido de etileno. (A fotografia é uma cortesia do Prof. S. Mehtar, University of Stellenbosch.)

Irradiação

Os raios X e gama podem ser utilizados para esterilizar objetos, sendo frequentemente usados para esterilizar itens de plástico descartáveis, como seringas e pipetadores. A radiação danifica o DNA e as estruturas proteicas nos organismos.

A luz ultravioleta é usada nas clínicas de atendimento a tuberculosos e cabines de biossegurança para esterilizar as superfícies. Além de danificar o DNA e proteínas, a luz UV pode converter o oxigênio (O_2) em ozônio (O_3), que é destrutivo para os microrganismos.

Químico

Alguns itens são sensíveis à ação de substâncias químicas, não podendo ser esterilizadas por processo. ([Tabela 1](#)). É importante notar que a maioria dos desinfetantes pode ser afetado de maneira negativa por materiais orgânicos, que devem ser removidos por lavagem antes de serem desinfetados.

Tabela 1

Substâncias químicas usadas na esterilização e desinfecção e suas propriedades

Substância química/grupo químico	Descrição
Óxido de etileno	Tóxico, inflamável. Bom para itens que não podem ser aquecidos. É demorado.
Ozônio	Tóxico, instável, deve ser produzido no local. Usado para esterilização e desinfecção de superfícies.
Aldeídos (formaldeído CH_2O , glutaraldeído $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$)	Tóxico, demorado para esterilização. O formaldeído pode ser usado como um gás ou líquido.
Peróxido de hidrogênio (H_2O_2)	Usado na desinfecção e antissepsia; também pode ser usado na esterilização como um líquido ou gás (conhecido como método de esterilização por gás de plasma).
Hipoclorito de sódio (NaClO)	Utilizado principalmente como um desinfetante a uma diluição de 1:10 da solução comercial de hipoclorito de sódio, na qual ele é mais ativo. O ingrediente ativo é o ácido hipocloroso. Também são usados os hipobromitos. Degrada-se na presença de matéria orgânica.
Cloro	Na água, forma os ácidos hipocloroso e hipoclorico, que são os componentes ativos.
Iodo	Usado em diversos desinfetantes e antissépticos. A solução de Lugol consiste em iodo e iodeto de potássio.
Dióxido de cloro (ClO_2)	Explosivo; frequentemente utilizado como desinfetante da água.
Permanganato de potássio (KMnO_4)	Usado para desinfecção e como antisséptico. Também é usado como um agente antifúngico/antibacteriano tópico.
Fenol	Também chamado de ácido carbólico. Os fenóis são comumente usados em desinfetantes domésticos.
Compostos quaternários de amônio (QACs)	O cloreto de benzalcônio (BAC) é o mais conhecido. Relativamente não tóxico e não corrosivo. É usado em toalhas de mãos, desinfetantes médicos.

Os vírus e a desinfecção

A capacidade de um agente em inativar um vírus depende das propriedades do agente combinado com as propriedades do vírus ([Tabela 2](#)). Em geral, os vírus com envoltórios lipídicos são mais lábeis, sendo suscetíveis a solventes lipídicos (como o álcool) e detergentes, que degradam a membrana, enquanto os vírus sem envoltório são mais resistentes. A concentração do agente usado também determina a sua capacidade de inativação viral.

Tabela 2**Vírus e agentes que são eficazes contra eles**

Vírus	Env	Agentes eficazes
Raiva	+	Calor, sabão, detergentes não iônicos, iodo, álcool, hipoclorito, QACs, formaldeído
Ebola/Marburg	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes, calor
Paramixovírus	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes, QACs, calor
<i>Influenza</i>	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes, fenóis, QACs, calor
Vírus de Lassa	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes
Bunyavírus	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes
Enterovírus	–	Hipoclorito, UV, formaldeído, fenóis
Rinovírus	–	Hipoclorito, UV, formaldeído, fenóis
Hepatite A	–	Hipoclorito, UV, formaldeído, fenóis
Hepatite B	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes, QACs
Hepatite C	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes
Rubéola	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formalina, calor, pH
Herpes-vírus	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes, QACs
HIV	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes
Coronavírus	+	Solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes
Adenovírus	–	Hipoclorito, cloro
Rotavírus	–	Hipoclorito, cloro
Poxvírus	+	Cloro, hipoclorito, QACs, formaldeído
Papilomavírus	–	Hipoclorito, cloro
Parvovírus	–	Formaldeído, agentes oxidantes, radiação g

OceanofPDF.com

Transfusão e segurança nos transplantes

Diversos agentes infecciosos podem ser transmitidos por inoculação de sangue de doadores virêmicos (em que os vírus estão presentes no sangue). Esse modo de transmissão é iatrogênico. Uma vez que a transfusão de sangue e procedimentos invasivos (que rompem a pele intacta do paciente) foram introduzidos na prática clínica, esse modo de transmissão se tornou relevante: por meio da transfusão de sangue ou de lesão por picada de agulha, que pode ser considerada uma “microtransfusão não planejada”.

Indivíduos com uma doença viral aguda são infecciosos durante a fase virêmica. Isso é notório em pacientes com febre hemorrágica, que podem ser a origem de grandes surtos entre trabalhadores da área de saúde. Também se descreveram alguns casos de trabalhadores da área de saúde que se infectaram com o vírus da dengue após a exposição ao sangue de um paciente pela picada de uma agulha. De maneira semelhante, sangue doado durante a fase aguda de infecções não aparentes pelo vírus da hepatite A ou do Nilo Ocidental transmitiu as infecções para os receptores. Enquanto esses são, em sua maioria, eventos raros (devido à curta duração da viremia nessas infecções virais agudas), foi necessária, em alguns casos, a introdução de políticas adicionais de triagem.

Entretanto, a principal preocupação em relação à segurança das transfusões se dá em relação aos vírus que causam infecção crônica persistente e são transmissíveis pelo sangue. Eles são transmitidos, tipicamente, quando indivíduos assintomáticos, aparentemente saudáveis, doam sangue para transfusão. Os mais notados, nesse contexto, são a hepatite B (HBV) e a hepatite C (HCV), assim como o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em algumas partes do mundo ou em determinados receptores de alto risco, como mulheres grávidas ou receptores de transplante imunodeprimidos, outros vírus, como os vírus

linfotrófico T humanos (HTLV-I e II), citomegalovírus (CMV), parvovírus B19 e o vírus do Nilo ocidental (WNV), também podem ser relevantes. Por último, mas não menos importante, reconheceu-se recentemente a possibilidade da transmissão de agentes subvirais, causando doença por príons, especialmente a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), pelo sangue.

São utilizadas várias etapas para reduzir o risco de infecções virais transmitidas por transfusão:

- Exclusão de doadores baseado em fatores de risco, como estilo de vida, história clínica etc. (Quadro 1).

Quadro 1 Triage de doadores de sangue

Avaliação de risco

A doação de sangue pode transmitir HIV, hepatite B, hepatite C e outros vírus do doador para os receptores em potencial. Deve-se fazer uma história detalhada e relevante do doador, antes da doação, para avaliar o risco. São feitas perguntas específicas em relação a práticas sexuais, medicações, gravidez e doenças conhecidas, em que se dá um período de tempo para algumas perguntas, por exemplo, um novo parceiro sexual nos últimos 6 meses. Frequentemente, o doador deve assinar uma declaração de que ele deu respostas verdadeiras às perguntas. Apresentamos aqui um resumo das perguntas para dar uma ideia da avaliação de risco. Adaptado do questionário do doador do Western Province Blood Transfusion Service, África do Sul:

Perguntas relacionadas ao estilo de vida	Perguntas relacionadas à saúde
1. Programa atlético ou academia 2. Novos parceiros sexuais nos últimos 6 meses 3. Recebe ou dá dinheiro ou drogas em troca de sexo 4. Sexo recente entre homens 5. Infecções sexualmente transmissíveis recentemente 6. Ocupação (o risco de tortura após a doação pode ser perigoso) 7. Lesões por agulhas 8. Exposição a sangue ou fluidos corporais	1. Estado atual de saúde e doenças recentes 2. Estado de HIV do doador e dos parceiros sexuais 3. Doenças cardiovasculares e pulmonares, diabetes, epilepsia, câncer e doenças da coagulação 4. Gravidez, aborto espontâneo, aborto e aleitamento materno 5. Medicação crônica, determinados medicamentos específicos, participação em testes com fármacos/vacinas, vacinações 6. Malária, tuberculose, hepatite, exposição potencial à doença de Creutzfeldt-Jacob 7. Tatuagens, piercing corporal, uso de drogas ilícitas, acupuntura, práticas rituais de saúde 8. Transfusão recente de sangue, transplante de órgãos, cirurgia recente/marcada 9. Foi assaltado ou esfaqueado recentemente

Quando o HIV apareceu nos países desenvolvidos no início dos anos 1980 e a possibilidade de sua transmissão pelo sangue tornou-se conhecida, a introdução de questionários para identificar e excluir doadores pertencentes a grupos de risco reconhecidos foi o passo

mais importante para reduzir o risco, antes mesmo dos testes de triagem se tornarem disponíveis.

■ A triagem para a presença de marcadores sorológicos de infecção.

Nos países desenvolvidos, é feita a triagem de todos os doadores para o HIV, HCV, assim como o antígeno de superfície do HBV. Em determinadas partes do mundo, ou para alguns grupos de receptores, como mulheres grávidas e receptores de transplantes imunocomprometidos, há a necessidade de marcadores adicionais.

■ O teste de ácido nucleico (NAT) para a detecção direta, altamente sensível, dos agentes infecciosos.

As preocupações sobre a possibilidade de não diagnosticar infecções adquiridas recentemente em pacientes no período em que estão desenvolvendo a soroconversão (ou seja, antes que anticorpos específicos sejam detectados) levaram à introdução de triagem adicional baseada no NAT em vários países desenvolvidos. No entanto, as enormes despesas têm gerado controvérsias a respeito da relação custo-benefício.

Consequentemente, as transfusões de sangue são, atualmente, mais seguras do que jamais foram. Entretanto, a disparidade entre o padrão ideal implementado nos países “ricos” e a realidade em muitos países em desenvolvimento, nos quais, mesmo sorologias rotineiras podem não ser disponíveis, está aumentando.

■ Sistemas de redução de patógenos.

A leucofiltração reduz o número de leucócitos, o que está associado a algumas vantagens, incluindo a eliminação de vírus associados a células, como o CMV e HTLV.

■ Tecnologias de inativação de patógenos.

Tais métodos prometem reduzir ainda mais o risco residual de transmissão pela transfusão de vírus conhecidos e emergentes ([Tabela 1](#)). No entanto, eles não devem interferir nas propriedades do sangue, o que é um desafio.

Tabela 1**Risco contemporâneo de transmissão sanguínea de qualquer vírus para o qual é feita a triagem**

Vírus	Risco por unidade transfundida	Taxa de transmissão quando uma unidade infectada é transfundida
HIV-1, HIV-2	1:2.135.000	90%
Hepatite C	1:1.935.000	90%
Hepatite B	1:205.000	70%
HTLV	1:3.000.000	30%
Vírus do Nilo Ocidental*	1:10.000 a 1:1.000	Desconhecida
Parvovírus B19	1:40.000 a 1:3.000	Baixa
Hepatites A e E	1:1.000.000	Baixa

*Antes do teste de ácido nucleico

(Adaptado de [Dodd 2009](#) e [2002](#).)

Os receptores de transplantes de órgãos sólidos (como rim, fígado, coração) e de medula óssea apresentam um risco maior de desenvolver infecções virais. O órgão transplantado pode conter determinados vírus que, depois, infectam o receptor. Além disso, as infecções também podem ser adquiridas de outras fontes (p.ex., vírus respiratórios).

Isso é agravado pelo fato de que os receptores de transplante são iatrogenicamente imunocomprometidos para reduzir o risco de rejeição. Ao mesmo tempo, essa supressão do sistema imunológico diminui a capacidade do receptor de efetivamente controlar as infecções. Além das infecções virais recém-adquiridas, também pode ocorrer a reativação de vírus latentes, causando doença grave (p.ex., herpes-vírus).

A infecção continua a ser a principal causa de mortalidade e morbidade em receptores de transplantes e, devido aos números crescentes, é provável que esse problema aumente. As infecções podem afetar diretamente o órgão transplantado ou desencadear a rejeição, podendo causar infecção disseminada e uma variedade de manifestações graves relacionadas ao

órgão transplantado, podendo ocasionar tumores malignos pós-transplante e acentuar a supressão da imunidade do hospedeiro.

As estratégias de manejo dependem da triagem do doador e do receptor antes da doação, assim como testar assim que possível para detectar infecções no período pós-transplante (Fig. 1). O tratamento antiviral, quando disponível, é frequentemente falho após a doença ter se estabelecido e, portanto, é preferível a administração profilática de drogas antivirais. Entretanto, alguns fármacos apresentam efeitos colaterais indesejáveis. Nesses casos, por exemplo, contra o CMV, as estratégias de tratamento preventivo dependem do monitoramento regular dos pacientes para detectar evidências de infecção viral ativa com o intuito de iniciar o tratamento antiviral antes do desenvolvimento da doença clínica.

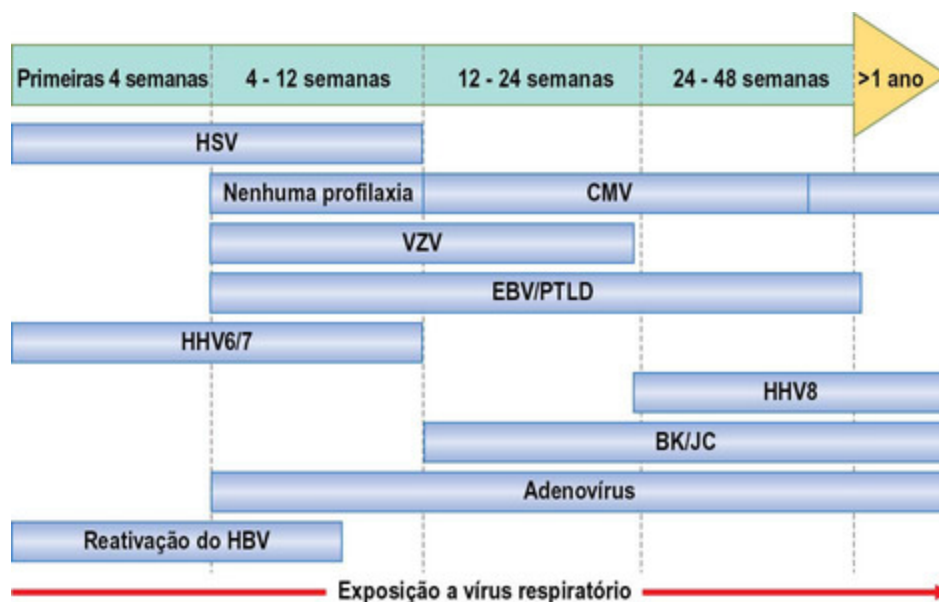


FIG. 1 A cronologia das infecções virais pós-transplante em receptores de órgãos sólidos.

Os receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de medula óssea representam um caso especial. Eles receberam transfusões de células hematopoiéticas para restabelecer o funcionamento da medula óssea que foi danificada (em geral, iatrogenicamente – para tratar uma doença maligna hematológica) ou está defeituosa. No transplante alogênico de medula óssea, esta é transferida de uma pessoa para outra. Aqui, a situação

é o oposto do transplante de órgão sólido: é o corpo do paciente receptor que pode abrigar diversos vírus e é o sistema imunológico do doador que deve tentar controlá-los. Portanto, o transplante de medula óssea de um doador negativo para CMV para um receptor positivo para o CMV, ou seja, com infecção latente, o receptor apresenta as maiores chances de desenvolver a doença pelo CMV após o transplante; com órgãos sólidos, como o rim, seria o órgão de um doador positivo sendo transplantado em um receptor negativo.

Leitura sugerida

Allain, J. P., Stramer, S. L., Carneiro-Proietti, A. B., Martins, M. L., Lopes da Silva, S. N., Ribeiro, M., Proietti, F. A., Reesink, H. W. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals*. 2009; 37(2):71–77.

Dodd, R., Kurt Roth, W., Ashford, P., Dax, E. M., Vyas, G. Transfusion medicine and safety. *Biologicals*. 2009; 37:62–70. [Epub 2009 Feb 20].

Dodd, R. Y. Current risk for transfusion transmitted infections. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(6):671–676.

Dodd, R. Y., Notari, E. P., 4th., Stramer, S. L. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*. 2002; 42(8):975–979.

Peggs KS, Preiser W, Kottaridis PD, et al: Extended routine polymerase chain reaction surveillance and pre-emptive antiviral therapy for cytomegalovirus after allogeneic transplantation, *British Journal of Haematology*.

Fármacos antivirais – história e obstáculos

História

Mais de 40 agentes antivirais estão disponíveis atualmente para o tratamento de infecções virais, incluindo as causadas pelo HIV, vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da *influenza* e herpes-vírus. Com o desenvolvimento crescente da biologia molecular, muitas das novas pesquisas são direcionadas ao desenho e desenvolvimento de novos fármacos específicos, feitos sob medida para combater infecções virais. Muitos dos fármacos mais antigos foram descobertos acidentalmente. O Dr. Bill Prusoff ([Fig. 1](#)) descobriu as propriedades antivirais da idoxuridina (ou iododesoxiuridina), um fármaco ativo contra o herpes-vírus (HSV), enquanto tentava desenvolver fármacos para combater doenças neoplásicas. Em 1977, um dos fármacos antivirais mais potentes, o aciclovir, foi descoberto durante um programa de desenvolvimento de fármacos que não estavam, primariamente, direcionados à terapia antiviral. No início dos anos 1980, o HIV apareceu como uma força viral importante e, em 1985, o AZT (azidotimidina) provou ser o primeiro inibidor específico da enzima transcriptase reversa viral. Atualmente, a pesquisa de fármacos antivirais foca, primariamente, o desenho e desenvolvimento de novos fármacos e a investigação de novos alvos retrovirais que combaterão o HIV/AIDS, a causa de uma pandemia global e, até o momento, uma infecção incurável.



FIG. 1 Prof. Bill Prusoff. (Reproduzido com permissão de Prof. Prusoff, Yale University.)

Pare e pense

Antivirais – não são tudo o que parecem ser?

Apesar de o tratamento das doenças virais ter visto um grande desenvolvimento, ainda são encontrados **obstáculos** relacionados ao uso dos fármacos antivirais. Aqui estão alguns desses obstáculos:

- Muitos agentes antivirais não apresentam seletividade suficiente para os vírus a que eles são dirigidos. As células do hospedeiro também são afetadas pelos efeitos tóxicos desses fármacos (p.ex., diversos antirretrovirais).
- Alguns vírus apresentam diversos sorotipos (p.ex., rinovírus) ou mudam constantemente seus determinantes antigênicos (p.ex., o vírus da *influenza* e o HIV). Essas variações podem alterar as moléculas-alvo dos fármacos antivirais.
- Muitos vírus causam infecções latentes que resultam em redução generalizada da expressão de genes e expressão de alvos de fármacos.

- A maioria dos fármacos antivirais é virostática. Raramente ocorre a inibição completa da replicação viral. Isso resulta na persistência viral, podendo dar origem a mutantes resistentes aos fármacos!
- Muitos vírus não são cultiváveis ou de difícil cultivo (p.ex., o papilomavírus humano e os vírus das hepatites B e C). Isso complica o desenvolvimento de estudos experimentais para o desenvolvimento de novos fármacos contra esses vírus.
- A maioria das infecções virais é aguda e de curta duração, cessando a multiplicação viral e a possibilidade de intervenção farmacológica quando o diagnóstico é realizado (p.ex., vírus da *influenza* hepatite A).
- Algumas infecções são leves e autolimitadas, não requerendo pesquisa extensiva para desenvolver fármacos caros para tratá-las. Bons exemplos incluem o resfriado comum (causado por rinovírus ou coronavírus) e doenças comuns na infância, como a roséola, parvovírus B19 e a caxumba.

Tabela 1

Agentes ativos contra os herpes-vírus

Fármaco	Estrutura	Nome comercial	Espectro de atividade	Indicação(ões) principal(is)	Via(s) de administração
Aciclovir		Zovirax®	HSV-1, HSV-2, VZV	Infecções por vírus do herpes simples: HSV-1 para manifestações mucosas, cutâneas e sistêmicas; HSV-2 (p.ex., queratite por HSV, encefalite por HSV, herpes labial, herpes genital, herpes neonatal) Infecções por vírus da varicela-zoster (VZV) (incluindo o herpes-zoster)	Oral, tópica, endovenosa
Valaciclovir		Zelitrex® Valtrex®	O mesmo do aciclovir	Mesmas do Aciclovir. Profilaxia da infecção pelo citomegalovírus (CMV) em receptores de transplantes	Oral
Penciclovir		Denavir® Vectavir®	O mesmo do aciclovir	Infecções mucocutâneas por HSV, especialmente o herpes labial	Tópica
Fanciclovir		Famvir®	O mesmo da do aciclovir	Mesmas do Aciclovir	Oral
Idoxuridina		Herpid® Idoxene®	HSV-1, HSV-2, VZV	Queratite por HSV	Tópica
Trifluridina		Viroptic®	HSV-1, HSV-2, VZV	Queratite por HSV	Tópica
Brivudina		Zostex® Zonavir®	HSV-1 e VZV	Queratite e herpes labial por HSV-1 Infecções por VZV, especialmente herpes-zoster	Oral, tópico
Ganciclovir		Cymevene® Cytovene®	HSV-1, HSV-2, CMV	Tratamento e profilaxia das infecções por CMV (p.ex., retinite por CMV) em pacientes imunocomprometidos/AIDS)	Oral, endovenosa, intraocular/implante intravítreo
Valganciclovir		Valcyte®	O mesmo do ganciclovir	Mesmas do Ganciclovir	Oral
Foscarnet		Foscavir®	HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HIV	Retinite por CMV em pacientes com AIDS, HSV mucocutânea e infecções por VZV resistentes ao Aciclovir em pacientes imunocomprometidos por SIDA	Infusão endovenosa
Gidoforvir		Vistide® Forvade®	HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HPV, poliomavírus, adenovírus, poxvirus	Retinite pelo CMV em pacientes com AIDS, HSV mucocutânea resistente ao aciclovir em pacientes imunocomprometidos	Infusão endovenosa, tópico
				Herpes genital recorrente, verrugas genitais, lesões laringeas, cutâneas e no colo do útero por HPV	
				Molusco contagioso e lesões por vírus Orf	
				Infecções por adenovírus	
				LEMP (leucoencefalopatia multifocal progressiva)	
Fomivirense	5'-GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG-3'	Vitravene®	CMV	Retinite pelo CMV em pacientes com AIDS	Intraocular (intravítreo)

Tabela 2

Agentes ativos contra o vírus da *influenza*

Fármaco	Estrutura	Nome comercial	Espectro de atividade	Principal(is) indicação(ões)	Via(s) de administração
 Amantadina		Symmetrel® Amantan®	<i>Influenza</i> A	Tratamento precoce (em 48 horas) e profilaxia da <i>Influenza</i> A Tratamento da doença de Parkinson	Oral
 Rimantadina		Flumadine®	<i>Influenza</i> A	Tratamento precoce (em 48 horas) e profilaxia da <i>Influenza</i> A	Oral
 Zanamivir		Relenza®	<i>Influenza</i> A e B	Tratamento precoce (em 48 horas) de <i>influenza</i> A e B	Inalação
 Oseltamivir		Tamiflu®	<i>Influenza</i> A e B	Tratamento precoce (em 48 horas) e profilaxia da <i>influenza</i> A e B	Oral
 Ribavirina		Virazole® Virazid®	Ampla gama de vírus de DNA e RNA, incluindo os vírus da <i>influenza</i> A e B, vírus sincicial respiratório (VSR), vírus da hepatite C (HCV), sarampo, vírus de Lassa, vírus Junin, etc.	Tratamento do VSR em lactentes de alto risco (via aerossol) Tratamento do HCV em combinação com IFN alfa (Rebetron®) ou IFN alfa peguilado	Oral (para o tratamento do VSR) Aerossol (para o tratamento do VSR) Endovenosa para o tratamento da febre de Lassa

Tabela 3

Agentes ativos contra o vírus da hepatite B

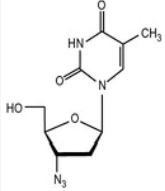
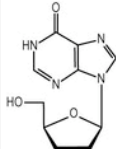
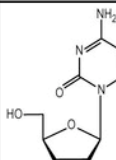
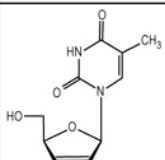
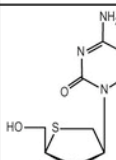
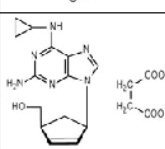
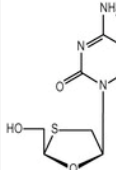
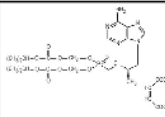
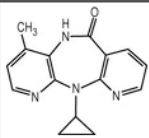
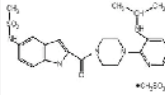
Fármaco	Estrutura	Nome comercial	Espectro de atividade	Principal(is) indicação(ões)	Via(s) de administração
Interferon alfa recombinante humano		Intron®	Vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), papilomavírus humano (HPV), herpes-vírus humano (HHV) - 8	Tratamento da hepatite B crônica Prevenção da reativação do HBV nos estágios de imunossupressão Tratamento do HCV em combinação com Ribavarina	Subcutânea Intramuscular Endovenosa
Interferon alfa peguilado		Peg-intron® Pegasys®	HBV, HCV, HPV, HHV-8	As mesmas do interferon comum A pegulação do interferon permite um <i>clearance</i> renal mais lento, melhor distribuição tissular e uma maior meia-vida do fármaco	As mesmas do interferon padrão
Lamivudina/3TC		Epivir® Zeffix®	HBV, HIV-1 e HIV-2	Tratamento da hepatite B crônica Tratamento da infecção por HIV. Parte da terapia combinada, por exemplo, com AZT (Combivir®), com AZT e ABC (Trizivir®)	Oral
Adefovir dipivoxil		Hepsera®	HBV, HIV, vírus do herpes simples (HSV), citomegalovírus (CMV)	Tratamento da HBV crônica resistente aos fármacos (Lamivudina)	Oral
Entecitabina/FIC		Emtriva®	HIV, possivelmente também o HBV	Tratamento de infecções por HIV Também objetiva tratar a infecção por HBV	Oral
Entecavir		Baraclude®	HBV	Tratamento da infecção crônica por HBV resistente aos fármacos (lamivudina)	Oral

Tabela 4

Agentes ativos contra o picornavírus

Fármaco	Estrutura	Nome comercial	Espectro de atividade	Via(s) de administração
Pleconaril		Picovir®	Picornavírus (enterovírus e rinovírus)	Oral Intranasal

Tabela 5
Agentes ativos contra o HIV

Fármaco	Estrutura	Nome comercial	Espectro de atividade	Principal(is) indicação(ões)	Via(s) de administração
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos					
☐ Zidovudina/AZT		Retrovir®	HIV (tipos 1 e 2)	Infecção por HIV-1 em combinação com outros fármacos	Oral
☐ Didanosina/ddI		Videx®	O mesmo da Zidovudina/AZT	As mesmas da Zidovudina/AZT	Oral
☐ Zalcitabina/ddC		Hivid®	O mesmo da Zidovudina/AZT	As mesmas da Zidovudina/AZT	Oral
☐ Estavudina/d4T		Zerit®	O mesmo da Zidovudina/AZT	As mesmas da Zidovudina/AZT	Oral
☐ Lamivudina/3TC		Epivir® Zeffix®	HBV, HIV-1 e 2	Tratamento da hepatite B crônica. Tratamento da infecção por HIV. Parte da terapia combinada, por exemplo, com AZT (Combivir®), com AZT e ABC (Trizivir®)	Oral
☐ Abacavir/ABC		Ziagen®	O mesmo da Zidovudina/AZT	As mesmas da zidovudina/AZT	Oral
☐ Etricitabina/FTC		Emtriva®	HIV, possivelmente também para o vírus da hepatite B (HBV)	Tratamento de infecções por HIV. Também tem sido tentado no tratamento da infecção por HBV	Oral
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos					
☐ Tenofovir		Viread®	HIV-1 e 2, HBV	Infecção por HIV em combinação com outros fármacos	Oral
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos					
☐ Nevirapina		Viramune®	HIV-1	Infecção por HIV em combinação com outros fármacos	Oral
☐ Delavirdina		Rescriptor®	HIV-1	Infecção por HIV em combinação com outros fármacos	Oral

Fármaco	Estrutura	Nome comercial	Espectro de atividade	Principal(is) indicação(ões)	Via(s) de administração
☐ Efavirenz		Stocrin® Sustiva®	HIV-1	Infecção por HIV-1 em combinação com outros fármacos	Oral
☐ Etravirina		Intence®	HIV-1	Infecção por HIV-1 em combinação com outros fármacos. Geralmente para terapia de salvamento	Oral
Inibidores da protease					
☐ Saquinavir		Invirase®	HIV-1 e 2	Infecção por HIV-1 em combinação com outros fármacos	Oral
☐ Ritonavir		Norvir®	HIV-1 e 2	Semelhante ao Saquinavir	Oral
☐ Indinavir		Crixivan®	HIV-1 e 2	Semelhante ao Saquinavir	Oral
☐ Nelfinavir		Viracept®	HIV-1 e 2	Semelhante ao Saquinavir	Oral
☐ Amprenavir		Agenerase®	HIV-1 e 2	Semelhante ao Saquinavir	Oral
☐ Lopinavir		Kaletra® (combinado com ritonavir)	HIV-1 e 2	Semelhante ao Saquinavir	Oral
☐ Atazanavir		Reyataz®	HIV-1 e 2	Semelhante ao Saquinavir	Oral
Inibidores de entrada do CCR5					
☐ Maraviroc		Selzentry®/ Celsentri®	HIV-1	Infecção por HIV-1, em combinação com outros fármacos, em que o vírus usa o CCR5 como correceptor	Oral
Inibidores da maturação					
☐ Bevirimat			HIV-1	Em estudos clínicos	Oral
Inibidores da integrase					
☐ Raltegravir		Isentress®	HIV-1	Infecção por HIV-1 em combinação com outros fármacos	Oral
Inibidores de penetração viral					
☐ Enfuvirtida/ T-20	YTSLIHSLEE- SQNQKEKNE- QELLELDKW- ASLWNWF	Fuzeon®	HIV-1	Infecção por HIV-1 em combinação com outros fármacos	Injeção subcutânea
				Geralmente terapia de salvamento	

Fármacos antivirais – desenvolvimento de resistência

Tabela 6

Fármacos antivirais – desenvolvimento de resistência

Vírus	Fármaco(s) resistentes	Mecanismo(s) de resistência	Terapias alternativas
Vírus do herpes simples (HSV) e da varicela-zoster (VZV) (especialmente em pacientes imunocomprometidos em tratamento prolongado)	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, fanciclovir	Mutação(ões) na timidina quinase	Foscarnet Cidofovir
HSV e VZV	Foscarnet, cidofovir	Mutação(ões) na DNA polimerase	Possivelmente o aciclovir, se não houver resistência a vários fármacos
Citomegalovírus (CMV)	Ganciclovir	Mutação(ões) na UL 97 (fosfotransferase)	Foscarnet Cidofovir
CMV	Foscarnet, cidofovir	Mutação(ões) na UL 54/DNA polimerase	Possivelmente o Ganciclovir se não houver resistência a múltiplos fármacos
Influenza A	Amantadina, rimantadina	Mutação(ões) na proteína M2	Inibidores da neuraminidase (Zanamivir, Oseltamivir), Ribavarina
Vírus da hepatite B (HBV)	Lamivudina/3TC	Mutação(ões) no motif YMDD da DNA polimerase do HBV	Adefovir dipivoxil, entecavir
HIV	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRNs)	↓ da incorporação do ITRN na cadeia de DNA (p.ex., mutação no M184V, causando resistência de alto nível à lamivudina) Remoção dos ITRNs da cadeia de DNA (p.ex., mutações de análogos da timidina que conferem resistência contra AZT, D4T ou tenofovir)	Outras classes de fármacos, por exemplo, inibidores da protease (PIs) e/ou ITRNNs. Em alguns cenários, determinados ITRNs ainda podem ser úteis/ativos
HIV	Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos (ITRNNs)	Mutações que causam uma distorção espacial da enzima transcriptase reversa, alterando a sua flexibilidade. Isso resulta em ↓ da afinidade da bolsa (<i>socket</i>) hidrofóbica para os ITRNNs (p.ex., K103N e Y181C)	A resistência cruzada é comum entre os ITRNNs. Outras classes de fármacos, como ITRNs ou PIs podem ser úteis
HIV	PI	Mutação(ões) no sítio catalítico da protease viral (p.ex., V82A)	A resistência cruzada é comum nos PIs. Outras classes de fármacos, por exemplo, ITRNs ou ITRNNs podem ser úteis
HIV	Inibidores de fusão (enfuvirtida)	Mutação(ões) na gp 41 ou gp 120	Outras classes de fármacos, por exemplo, ITRNs e/ou ITRNNs e/ou PIs podem ser úteis

Fármacos antivirais – mecanismos de ação

1 Anticorpos neutralizantes contra vírus livres (pré-replicação)

Os exemplos incluem: Imunoglobulina endovenosa (IgEV), imunoglobulina humana normal (IgNH) e imunoglobulina intramuscular (IgIM).

Disponível para:

Ig endovenosa – vírus da varicela-zoster (VZV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da raiva, citomegalovírus (CMV), vírus sincicial respiratório (VSR) e vírus da hepatite A (HAV)

Ig humana normal – sarampo, rubéola, HAV

Ig intramuscular – VSR (Palivizumabe)

2 Receptores chamariz

São receptores solúveis ou análogos de receptores que se ligam ao vírus, impedindo sua entrada na célula (p.ex., CD4 solúvel que liga o gp120, prevenindo a ligação desse ao CD4 celular). Desenvolvimentos futuros podem resultar em fármacos clinicamente úteis.

3 Inibidores de penetração viral: bloqueio/inibição da fusão ou adsorção

O bloqueador do CCR5, o Maraviroc, é um exemplo. (O CCR5 é um correceptor importante para a ligação do gp120 de estirpes M-trópicas do HIV). Outro exemplo é o ibalizumab (um anticorpo monoclonal que se liga ao CD4, prevenindo a ligação do HIV).

4 Inibidores de penetração viral: inibição da fusão

Esse processo envolve a inibição da fusão vírus-célula por meio da ligação do fármaco em duas terminações da glicoproteína gp41 do HIV-1, por exemplo, a Enfuvirtida.

5 Bloqueio/inibição do desnudamento

Os exemplos incluem a Amantadina e a Rimantadina contra a *influenza A*. Eles bloqueiam o canal de íons M2, indispensáveis para a passagem de íons H^+ (acidez) necessários para o desnudamento do vírus. Outro fármaco bloqueador é o pleconaril, que bloqueia o processo de desnudamento dos picornavírus ao interferir na estrutura da bolsa hidrofóbica situada no capsídeo viral.

6 Inibição da replicação: vírus de DNA

Envolve a inibição da DNA polimerase.

Análogos dos nucleosídeos (guanosina) –(Fig. 2)

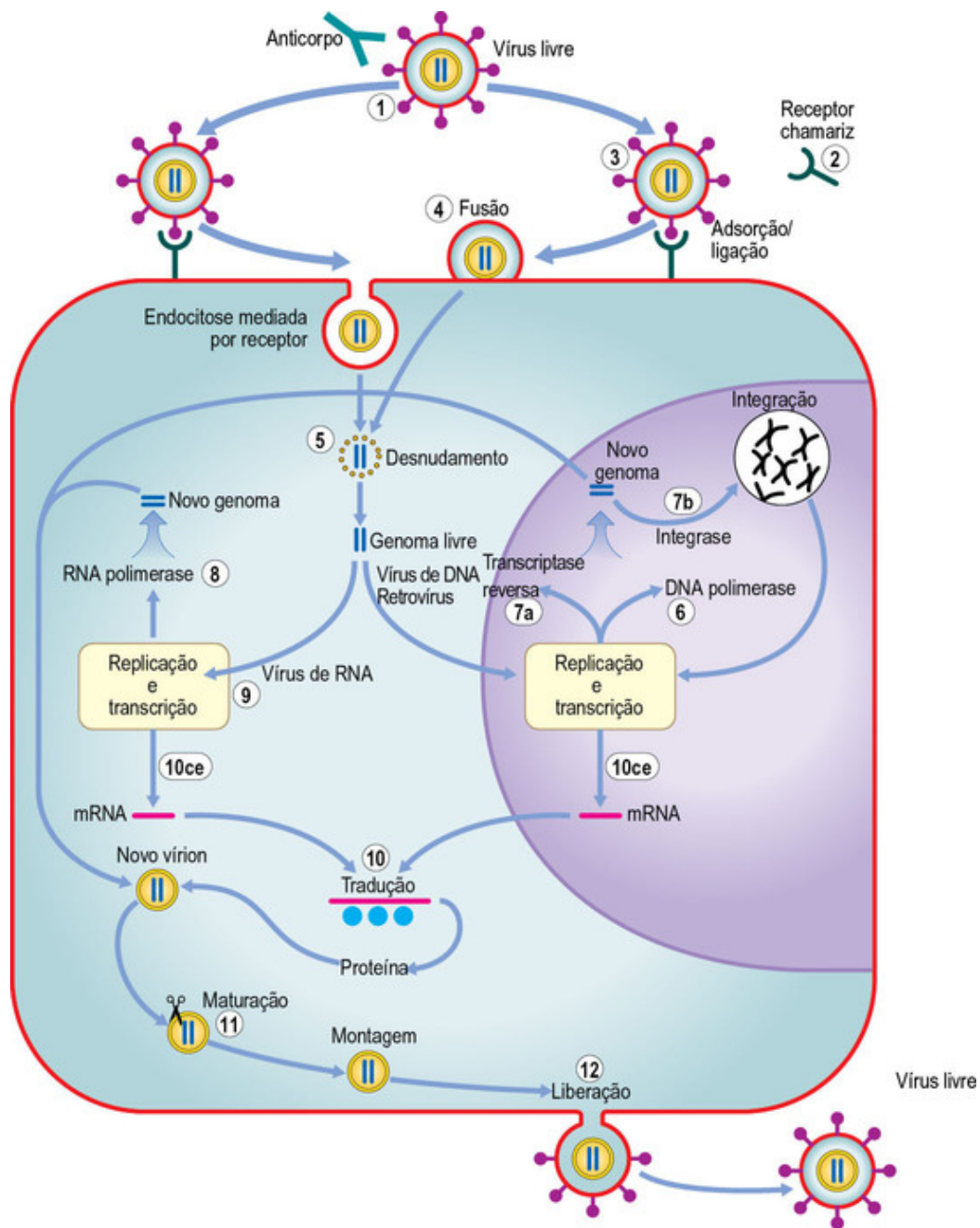


FIG. 1 Alvos antivirais.

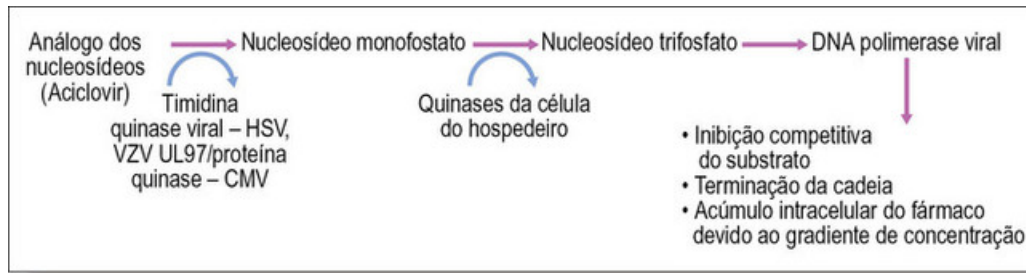


FIG. 2 Análogos dos nucleosídeos (guanósina) – modo de ação.

Aciclovir – HSV-1 e 2 (mucoso, cutâneo, sistêmico) e VZV

Valaciclovir – HSV-1 e 2, VZV e profilaxia do CMV

Penciclovir – HSV (mucoso)

Famciclovir – HSV-1 e 2, VZV

Ganciclovir – CMV

Valganciclovir – CMV, adenovírus, vacínia

Outros análogos dos nucleosídeos incluem:

Idoxuridina (mecanismo de ação) – queratite pelo HSV

Trifluridina (modo de ação) – HSV-1 e 2, VZV

Brivudina (modo de ação) – HSV, VZV.

Análogos dos nucleotídeos

Cidofovir (análogo da citosina) – HSV-1 e 2, VZV, CMV, papilomavírus, poliomavírus, adenovírus e poxvírus (Fig. 3).

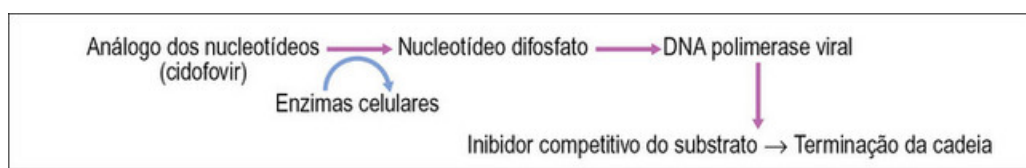


FIG. 3 Cidofovir (análogo da citosina) – HSV-1 e 2, VZV, CMV, papilomavírus, poliomavírus, adenovírus e poxvírus.

Análogos dos pirofosfatos

Interferem na ligação do pirofosfato (difosfato) à DNA polimerase viral. Eles inibem a formação de ligações fosfodiésteres entre os nucleotídeos (p.ex., foscarnet – HSV-1 e 2, VZV, HIV).

7 Inibição da replicação: retrovírus

a. **Inibição da enzima transcriptase reversa**

Análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos

Análogos dos nucleosídeos (ITRNs) (Fig. 4):

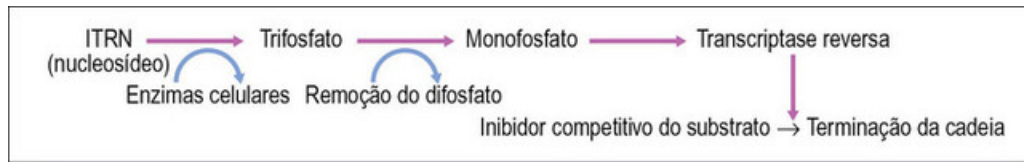


FIG. 4 Análogos dos nucleosídeos (ITRNs).

Zidovudina (AZT) – HIV

Didanosina (ddI) – HIV

Zalcitabina (ddC) – HIV

Estavudina (d4T) – HIV

Abacavir (ABC) – HIV

Lamivudina (3TC) – HIV, hepatite B

Entricitabina (FTC) – HIV, hepatite B

Entecavir – hepatite B

Análogos dos nucleotídeos (ITtRNs) (Fig. 5):



FIG. 5 Análogos dos nucleotídeos (ITtRNs).

Tenofovir disoproxil – HIV, hepatite B

Adefovir dipivoxil – HIV, hepatite B

Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos (ITRNNs) se ligam ao sítio “alostérico” (sítio de ligação diferente do utilizado pelo substrato) da transcriptase reversa do HIV causando uma alteração conformacional no sítio de ligação ativo da enzima, resultando em sua inibição. Os exemplos incluem:

Nevirapina

Efavirenz

Etravirina

b. Inibição da enzima integrase

O fármaco liga-se a enzima integrase, evitando que ela integre o DNA proviral ao genoma do hospedeiro, por exemplo, raltegravir.

8 Inibição da replicação: vírus de RNA

Inibição da RNA polimerase

Os fármacos nessa classe (p.ex., Ribavarina) têm um amplo espectro de atividade – *influenza*, *parainfluenza*, VSR, rinovírus, caxumba, sarampo, vacínia, hepatite C, febre hemorrágica Crimeia-Congo, vírus da febre de Lassa, hantavírus (Fig. 6).

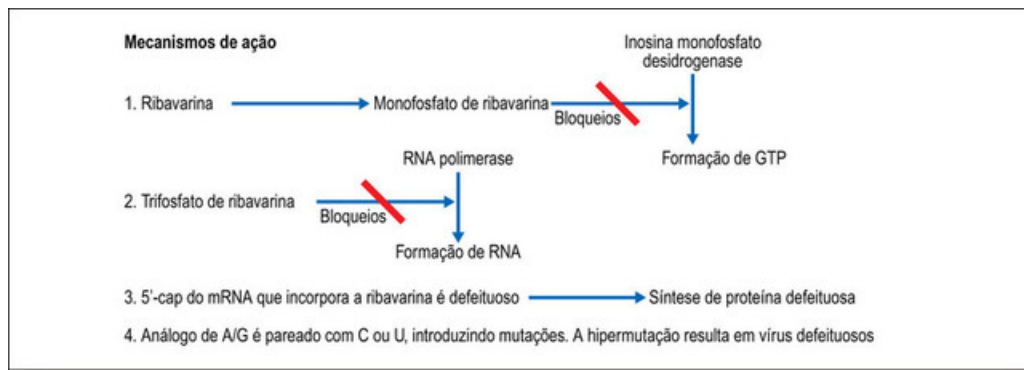


FIG. 6 Espectro de atividade – ribavarina.

9 Inibição da transcrição

Por exemplo, a Ribavirina (Fig. 6).

10 Bloqueio/inibição da tradução/síntese de proteínas

a. Moléculas de DNA antissenso

Elas se hibridizam ao RNA, impedindo a tradução para proteínas, por exemplo, Fomivirsen (usado, no passado, para tratar de retinite por CMV). É complementar ao mRNA 2 imediatamente precoce do CMV (IE2). Hibridiza-se ao transcrito, inibindo a tradução do mRNA.

b. Moléculas de RNA antissenso: experimental

Elas se hibridizam ao RNA, induzindo a quebra do RNA pelas enzimas celulares.

c. Ribozimas: experimental

São fitas de RNA que possuem uma sequência com atividade catalítica. A ribozima RNA cliva o RNA alvo, deixando-o não funcional.

d. Interferon alfa (Fig. 7)

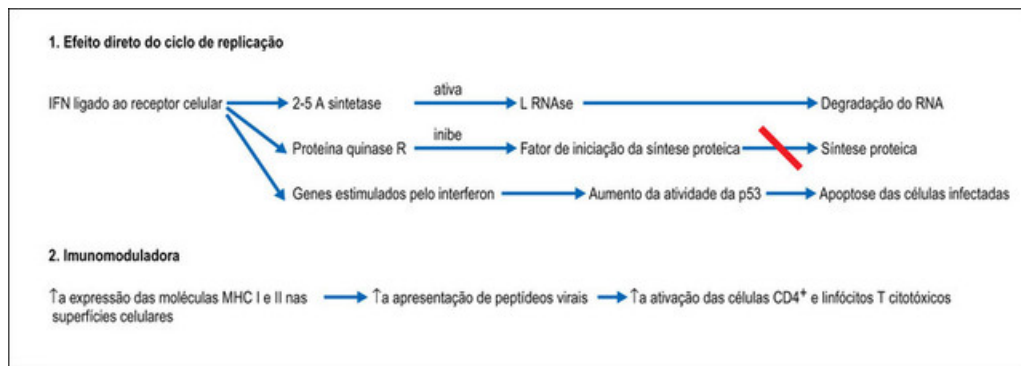


FIG. 7 Interferon alfa – mecanismo de ação.

É uma glicoproteína recombinante que induz um “estado antiviral” em células vizinhas não infectadas em resposta a vários vírus. Está indicado no tratamento da hepatite B crônica ou hepatite C crônica, HPV, HHV-8.

e. Ribavarina

Resulta em um mRNA 5'-cap danificado, prevenindo sua tradução (Fig. 3).

11 Bloqueio/inibição da maturação

a. Inibidores da protease (PIs)

Eles inibem a maturação viral ligando-se à protease. A protease do HIV cliva a poliproteína precursora Gag-Pol do HIV, garantindo que os novos vírions estão maduros e infecciosos. Os inibidores da protease do HIV

incluem: Saquinavir, Ritonavir, Amprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir e Atazanavir.

b. Inibidores da maturação

Ligam-se à proteína precursora Gag-Pol, prevenindo, assim, a atividade da protease do HIV, por exemplo, Bevirimat, Vivecon – ambos são, atualmente, experimentais.

12 Inibidores da liberação viral

Inibidores da neuraminidase para a *influenza* A e B.

Análogos do ácido N-acetilneuramínico. Inibem a neuraminidase viral (importante para a liberação), retendo os vírions recém-formados na célula infectada do hospedeiro, por exemplo, Zanamivir, Oseltamivir.

Fármacos antivirais – efeitos colaterais

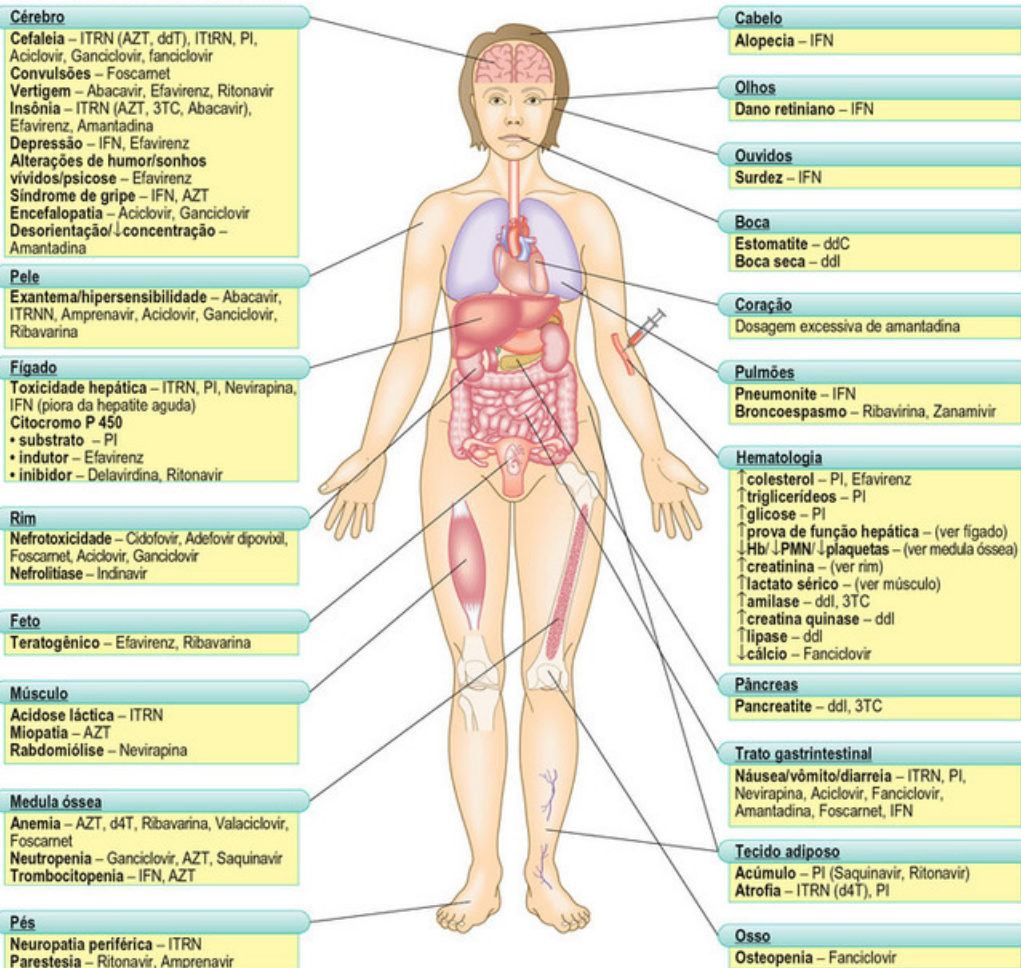


FIG. 8 Fármacos antivirais – efeitos colaterais.

Imunoterapia e imunoprofilaxia – imunidade passiva e ativa

Introdução

O sistema imune humano fornece proteção contra antígenos estranhos, muitos dos quais estão sob a forma de agentes infecciosos, como as bactérias, vírus, parasitas e fungos. Entretanto, até que o corpo seja exposto a um microrganismo, ele deve confiar nas respostas imunológicas naturais para sua proteção. Uma vez exposto a um microrganismo, o sistema imune adquirido é capaz de formar uma resposta imune específica e formar células de memória capazes de responder mais rapidamente a exposições futuras ao microrganismo.

No entanto, o momento nem sempre é conveniente – para proteção, o indivíduo deve ter uma reposta imunológica pronta antes da exposição, pois a exposição a um organismo pode resultar em doença. Expondo-se um indivíduo a uma forma inofensiva do antígeno de um microrganismo, pode-se desencadear uma resposta imune semelhante sem o risco de desenvolver a doença resultante de uma infecção verdadeira. É isso que ocorre durante uma imunização ativa ou vacinação – as vacinas são formas não patogênicas do organismo ou seus antígenos. O resultado é, idealmente, uma combinação de respostas imunológicas celular e humoral que mimetiza as que ocorrem em uma infecção natural. O objetivo é produzir uma imunidade esterilizante (proteção contra infecção neutralizando o organismo antes que se dissemine pelo corpo) ou imunidade protetora (proteção contra a doença detendo a infecção antes do desenvolvimento da patologia ou dos sintomas).

A imunidade específica também pode ser transferida para um indivíduo sem que esse indivíduo desenvolva uma resposta de memória adquirida.

Isso ocorre naturalmente quando anticorpos são transferidos pela placenta, da mãe para o filho e, na prática clínica, pode ocorrer artificialmente, injetando-se os anticorpos em um indivíduo. A transferência passiva da imunidade celular não é praticada rotineiramente; entretanto, células T HLA-compatíveis, incluindo as células T de indivíduos que foram estimulados *in vitro*, foram transfundidas aos pacientes para fornecer uma resposta imune contra microrganismos ou tumores.

Usos clínicos para as vacinas

Profilaxia pré-exposição – vacinas aplicadas antes da exposição podem prevenir a infecção ou doença quando a pessoa é exposta ao vírus selvagem.

Profilaxia pós-exposição – após a exposição, a vacinação pode estimular uma resposta mais rápida, fornecendo proteção. Para exemplos mais detalhados, reporte-se à seção sobre hepatite B e raiva, assim como à seção sobre profilaxia pós-exposição.

Tratamento – vacinas virais terapêuticas ainda são experimentais, mas os cientistas estão interessados nos efeitos potenciais na progressão do HIV.

Imunização passiva

A imunidade passiva é transferida da mãe para o filho pela placenta, fornecendo imunidade pelos primeiros meses de vida. Pela mesma razão, testar a presença de IgG nos lactentes pode apenas indicar a presença de IgG materna e não uma imunidade adquirida do lactente. A resposta a determinadas vacinas pode não ser ótima devido à presença desses anticorpos.

Historicamente, os primeiros anticorpos a serem usados clinicamente foram contra o tétano e a difteria em 1890. Durante a Segunda Guerra Mundial, o fracionamento de proteínas plasmáticas foi usado para separar os anticorpos e, finalmente, anticorpos específicos para um organismo puderam ser separados do resto. Inicialmente, as infecções virais eram tratadas com anticorpos. Os anticorpos atualmente – imunoglobulina humana normal (imunoglobulina total) ou globulina hiperimune (específica para um organismo)–ainda representam uma parte importante da profilaxia contra determinadas infecções virais, como a hepatite A, hepatite B, raiva,

sarampo, varicela e vírus sincicial respiratório (VSR). Na era moderna dos anticorpos monoclonais sintetizados em laboratório, pode-se prevenir o VSR com o palivizumabe, um anticorpo recombinante humanizado, e anticorpos monoclonais contra outros vírus, como o foravirumab e rafivirumab, para a raiva, estão sendo desenvolvidos. Demonstrou-se, também, que a imunidade passiva tem algum efeito na prevenção da mortalidade de casos do Ebola.

Imunização ativa

As vacinas são substâncias biológicas usadas para induzir ou melhorar a imunidade e uma doença específica. A palavra vacina vem da palavra latina para vaca, ou seja, *vacca*, do latim para *varíola bovina*, que Edward Jenner usou em 1796 para fazer sua vacina contra a varíola. As vacinas podem ser profiláticas (previnem doenças) ou terapêuticas (fortalecendo o sistema imunológico para controlar melhor a doença). Vacinas terapêuticas e profiláticas contra o HIV estão, no momento, sendo pesquisadas clinicamente.

A história das vacinas

Variolação, a prática de infectar as pessoas com pequenas doses de varíola, é feita desde 1000 a.C. na Índia. Geralmente, ela induziria uma forma mais branda da doença, evitando que a pessoa fosse reinfectada. Edward Jenner percebeu que a ordenhadora de leite infectada com a varíola bovina não contraía a doença. A varíola bovina causava uma infecção branda e, assim, descobriu-se a primeira vacina viva. Mais tarde, descobriu-se que o vírus usado na vacinação contra a varíola (Fig. 1) era, de fato, a vacínia e não o da varíola bovina, apesar de ser um vírus relacionado. Louis Pasteur (Fig. 2) avançou mais ainda nesse processo, desenvolvendo a primeira vacina contra a raiva.



FIG. 1 Anúncio da vacina contra a varíola. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Stafford Smith.)



FIG. 2 A fotografia de Louis Pasteur (1822-1895) foi tirada em 1878 por Gaspard-Félix Tournachon.

Tipos de vacinas

Existem diversos tipos de vacinas e vacinas em potencial, desde as que contêm o organismo vivo até aquelas com DNA, resultando na produção de certas proteínas produzidas pelo organismo. A [Tabela 1](#) traz os exemplos.

Tabela 1

Tipos de vacina e exemplos de cada uma

Vacinas virais			
<i>Vírus vivo atenuado</i>		<i>Morto</i>	<i>Subunidade Recombinante</i>
Varicela		Hepatite A	Influenza Hepatite B
Sarampo			Hepatite B [*] HPV: VPL
Caxumba	Pólio (IPV)		
Rubéola	Raiva		
Pólio (OPV)	Encefalite japonesa B		
Febre amarela	Encefalite transmitida por carrapatos		
Influenza (nasal)	Influenza		
Rotavírus	Febre do Vale do Rift [†]		
Variola [*]			

HPV, papilomavírus humano; VLP, partículas semelhantes a vírus; IPV, vacina da pólio inativada; OPV, vacina oral contra a pólio.

^{*}Não estão disponíveis para o público;

[†]disponibilidade limitada;

Vacinas vivas atenuadas – um vírus é passado várias vezes em linhagens celulares, resultando na sua atenuação. A maioria das vacinas vivas atenuadas apresenta um risco muito pequeno de infecção grave, e a vacina da varíola é a exceção. As vacinas contra sarampo, varicela, pólio oral e febre amarela podem, raramente, causar complicações semelhantes às do vírus selvagem.

Vacinas inativadas – os vírus selvagens podem ser inativados, geralmente com formaldeído ou uma substância química semelhante, não causando mais doença, apesar de uma resposta imunológica protetora ainda ser formada contra o vírus.

Vacina fragmentada – após sua inativação, os vírus mortos são rompidos por detergentes e usados para vacinação.

Vacinas de subunidades – após a inativação, os vírus mortos são quebrados em vários componentes. Determinados componentes são separados do resto e usados nas vacinas.

Vacinas recombinantes – se for possível identificar um antígeno viral específico ou um conjunto de antígenos virais, os genes que codificam esses antígenos poderão ser inseridos em outros organismos, por exemplo, a levedura de cerveja (*Sacchromyces cerevisiae*), no caso do antígeno de superfície da hepatite B. No caso das vacinas contra o papilomavírus humano, partículas semelhantes ao vírus (VLP – *virus-like particles*) são produzidas sem nenhum genoma presente, significando que eles não podem se replicar.

Vacinas de toxoide – se um organismo produzir uma toxina, ela poderá ser inativada (transformando-se em um toxoide) e ainda induzir imunidade que protege contra a toxina. Não existe nenhuma vacina de toxoide viral.

Vacinas de DNA – o DNA desnudo pode ser injetado, ou introduzido de outras maneiras, na pele ou músculo. Esse DNA é capturado pelas células e as proteínas que ele codifica podem ser produzidas. Dessa forma, pode-se induzir imunidade contra as proteínas virais. Atualmente, não existem vacinas de DNA disponíveis comercialmente.

Vacinas de vetores – são vírus (ou bactérias) vivos, mas inofensivos, que contêm genes de outros vírus, sendo capazes de produzir algumas das proteínas do vírus prejudicial sem o risco de infecção por esse agente. Os vetores vacinais podem ou não se multiplicar completamente no hospedeiro. A pesquisa sobre as vacinas contra o HIV tem utilizado vetores, como o MVA (vírus vacínia Ankara modificado) e o vírus da varíola dos canários.

Adjuvantes – são substâncias que aumentam uma resposta imune a uma proteína estranha. Sem um adjuvante, a resposta imune pode ser fraca ou temporária, mas a adição de um adjuvante pode reforçar a resposta ou permitir a formação de células de memória. Os exemplos incluem os compostos de alumínio, lipossomos ou, até mesmo, proteínas do capsídeo da *Neisseria meningitidis*.

Desenvolvimento

A cada ano, o desenvolvimento de vacinas requer muita pesquisa, pois o mundo precisa de muitas vacinas novas, especialmente contra a malária e o HIV, sendo necessárias vacinas seguras contra a tuberculose na era da infecção pelo HIV. As vacinas contra a *influenza* são diferentes a cada ano em virtude da mudança nas variantes circulantes, e novos antígenos da *influenza* precisam ser determinados para os hemisférios norte e sul.

Agendamento das vacinas

Os países geralmente têm uma lista de vacinas que eles recomendam aos seus cidadãos. Para alguns, é compulsório que as crianças tomem certas vacinas em idades determinadas, apesar de poucos países não respeitarem o direito dos pais de declinarem da vacinação. Em muitos casos, as vacinas são aplicadas gratuitamente pelo sistema de saúde governamental ([Fig. 3](#)).



FIG. 3 Crianças fazendo fila para tomar suas vacinas. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

Profilaxia das infecções virais pós-exposição

Introdução

A forma ideal de prevenção é evitar a exposição a um patógeno. Entretanto, isso nem sempre é possível. Onde não existe imunidade prévia, por infecção passada ou pela vacinação, e as implicações da doença são graves, podem-se tomar determinadas medidas para prevenir a infecção ou melhorar a doença clínica. Situações que merecem tais tentativas de prevenção são geralmente aquelas em que a doença é potencialmente perigosa ([Fig. 1](#)) ou nas quais o dano permanente ou as implicações a longo prazo são significativas. Os trabalhadores da área da saúde são frequentemente expostos a agentes que infectam seus pacientes, as vítimas de estupro podem ser expostas a patógenos, como o HIV, e surtos na comunidade podem expor um grande número de pessoas a um único patógeno. A prevenção de infecção nos recém-nascidos de mães infectadas também está nessa categoria.



FIG. 1 Deve-se ter cuidado ao trabalhar com determinados agentes. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Joel G. Breman.)

Princípio da profilaxia pós-exposição

A profilaxia pós-exposição (PPE) consiste em vários aspectos – e não apenas na administração de tratamento. Sempre que for possível, deve-se tentar minimizar a exposição – por exemplo, limpando-se feridas com sabão ou outro desinfetante. Deve-se evitar a exposição continuada – por exemplo, a relocação de uma enfermeira grávida para trabalhar onde não seja exposta a crianças infectadas com varicela. A imunoprofilaxia pode ser benéfica, pois as vacinas podem ser usadas para melhorar ou prevenir os sintomas clínicos, enquanto a imunoglobulina de indivíduos imunes pode ajudar quando administrada a um indivíduo que não é imune.

A quimioprofilaxia refere-se a fármacos antivirais administrados para limitar ou prevenir a infecção. As recomendações mudam com o passar do tempo, baseadas na disponibilidade de novas drogas e pesquisas recentes. Os leitores devem obter as últimas diretrizes.

Vírus para os quais a PPE está disponível

No passado, após a exposição a vários vírus, a imunoglobulina humana normal foi utilizada e, para alguns vírus, como o sarampo ou pólio, ainda pode ser usada.

Os vírus mais importantes serão abordados aqui ([Tabela 1](#)). Repare que protocolos diferentes podem estar disponíveis em áreas diferentes, podendo mudar com o passar do tempo e, portanto, deve-se sempre procurar o aconselhamento de alguém familiarizado com o manejo da PPE.

Tabela 1

Vírus para os quais a profilaxia pós-exposição (PPE) está disponível

Vírus	Cenários (exemplos)
HIV	Lesões de picada de agulha (Fig. 2) ou de respingos, estupro, outras exposições sexuais, transmissão da mãe para o filho
Hepatite B	Lesões por picada de agulha/respingos, estupro, outras exposições sexuais, transmissão da mãe para o filho
Hepatite A	Surtos em creches ou residência comunitária
Varicela	Transmissão da mãe para o filho. pessoas imunocomprometidas
Herpes simples	Transmissão da mãe para o filho
Raiva	Mordida de animais com raiva
Febres hemorrágicas virais	Exposição a trabalhadores públicos e da área de saúde durante um surto
<i>Influenza</i>	Uma situação de pandemia em potencial



FIG. 2 Deve-se ser cuidadoso ao colher sangue para evitar exposição perigosa. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Jim Gathany.)

HIV

Deve-se iniciar a profilaxia contra o HIV imediatamente após a exposição – preferencialmente em uma hora, mas se houver uma demora, até mesmo de alguns dias, não significa que a profilaxia não deva ser administrada. Deve-se determinar se a fonte da exposição está infectada pelo HIV, mas se isso não for possível, deve-se presumir que houve exposição ao HIV. O teste pode, algumas vezes, atrasar o início da profilaxia – é melhor tomar a primeira dose dos fármacos antirretrovirais assim que for possível e reavaliar a necessidade após os testes terem terminados. Se a pessoa exposta for positiva para o HIV, não se deve administrar a profilaxia pós-exposição, pois será inútil, podendo limitar opções futuras de tratamento.

O fundamento da profilaxia é semelhante à terapia antirretroviral altamente ativa (TARVAT) ou *highly active antiretroviral therapy* (HAART). Geralmente são usados dois inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos (INTRs) com a adição de outro fármaco, geralmente um inibidor da protease (PI), pelo menos nos casos de exposição de alto risco.

A exposição de alto risco inclui:

- Lesão percutânea profunda com instrumento cortante
- Instrumento perfuro-cortante visivelmente contaminado com sangue
- Agulha oca de veia/artéria
- Infecção avançada por HIV
- Carga viral > 100.000 c/ml
- Respingo em grande volume
- Lactentes (geralmente com carga viral elevada).

Nos casos em que se suspeita da transmissão de HIV resistente a fármacos, podem ser usados aqueles para os quais não exista suspeita de resistência – INTRs/PIs diferentes ou efavirenz, um inibidor da transcriptase reversa não análogo dos nucleosídeos (ITRNN). Deve-se evitar o uso de Nevirapina nos indivíduos negativos para o HIV. Deve-se sempre consultar um especialista.

Nos casos de prevenção da infecção de mãe para filho, o uso de TARVAT é o tratamento ideal para a mãe antes do parto para reduzir a carga viral a limites aquém dos detectáveis. O recém-nascido também deve receber profilaxia após o parto.

Hepatite B

Se possível, deve-se testar a fonte da exposição à hepatite B. Se houver dúvida, deve-se tratar o caso como se tivesse havido exposição.

Se a pessoa exposta for reconhecidamente imune, não é necessária a administração de profilaxia, pois o anticorpo é muito eficaz na prevenção da infecção. Pode-se considerar a aplicação de um reforço da vacina.

Se a pessoa exposta não for imune, deve-se administrar tanto o anticorpo quanto a vacina o mais rapidamente possível. Dois fatores são importantes na administração simultânea do anticorpo e da vacina – eles devem ser administrados em locais diferentes, para evitar interferência, e a vacina deve ser administrada no músculo deltoide, pois a administração em uma área com muito tecido adiposo, como o glúteo, pode diminuir ou limitar a resposta. A imunoglobulina é administrada em dose única, no momento da exposição, enquanto a vacina é aplicada em três doses – no ato da exposição, 1 mês após essa exposição e 2 meses após a segunda dose (esse é um curso acelerado de vacinação – a terceira dose em uma vacinação de rotina é dada 5 meses após a segunda dose). Se a pessoa exposta já foi vacinada, mas os níveis de anticorpos são baixos ou ausentes, ainda que presentes anteriormente, deve-se aplicar uma dose de reforço. Naqueles que não respondem à vacina, pode-se dar imunoglobulina e uma dose de reforço da vacina.

Recém-nascidos cujas mães têm hepatite B ([Fig. 3](#)) também devem receber a profilaxia, assim que possível, após o parto. Tanto para a

profilaxia nos adultos quanto nos recém-nascidos, consulte as últimas diretrizes para se certificar de que elas estão atualizadas.



FIG. 3 Bebê recebendo uma dose de rotina da vacina contra o HBV. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Jim Gathany.)

Hepatite A

A vacina contra a hepatite A protege até mesmo quando administrada após a exposição, se a fonte da exposição for identificada imediatamente. Quando houve uma exposição claramente definida, mas houve demora na identificação do risco e para se tomar providências, pode-se administrar, além da vacina, a imunoglobulina humana normal (IGHN). Isso também é recomendado nos casos em que há um risco elevado de complicações, por exemplo, nos casos de doença hepática coexistente. A vacina deve ser aplicada em até 7 dias após o início dos sintomas, enquanto a IGHN pode prevenir a doença se for administrada até 14 dias após a exposição, podendo melhorar a doença se for aplicada até 28 dias depois. Porém é menos eficaz no controle de surtos comunitários, pois, ao contrário da vacina, não previne a excreção dos vírus.

Raiva

Para detalhes na avaliação dos riscos e o regime de profilaxia pós-exposição, reporte-se à seção sobre o vírus de Lassa e raiva. Resumindo, o protocolo inclui:

O cuidado da ferida é essencial – lavar com sabão, iodo ou álcool pode ajudar a remover a saliva ou danificar os vírus infecciosos presentes. Não se recomenda dar pontos na ferida, pois isto pode ajudar na entrada do vírus.

A vacina contra a raiva é aplicada atualmente de acordo com o esquema de Essen modificado. Cada dose é aplicada no músculo deltoide – e não no músculo glúteo – exceto nos lactentes, nos quais se administra na coxa. NÃO se deve esperar a confirmação da doença no animal para administrar a profilaxia.

Varicela

A imunoglobulina antivaricela-zoster (VZIG) pode ser administrada como PPE, sendo recomendada para indivíduos com risco de desenvolver varicela grave (p.ex., mulheres grávidas, indivíduos imunocomprometidos e recém-nascidos expostos nos primeiros 7 dias de vida), houve exposição significativa e anticorpos antivaricela não estão presentes. A determinação desses últimos pode demorar, devendo ser contrabalançado com o custo da VZIG quando tais decisões são tomadas.

Nos recém-nascidos, deve-se adicionar o aciclovir, se a mãe tiver varicela no período de 4 dias antes e até 2 dias após o parto.

O aciclovir administrado como profilaxia deve ser iniciado em aproximadamente 7 a 9 dias após o início do período de exposição. Se for administrado antes desse tempo, será menos eficaz, pois previne a replicação viral inicial, que é necessária para estimular a resposta imunológica (esse é um lembrete importante, pois, para muitas infecções, o tratamento e o sistema imunológico precisam trabalhar juntos para serem eficazes).

A vacina viva atenuada pode ser usada como PPE, pois a resposta celular se desenvolve rapidamente. Quanto mais cedo for administrada após a exposição, mais eficaz ela será.

Herpes simples

A infecção primária pelo herpes simples durante a gravidez nem sempre é identificada, mas se uma infecção for identificada, recomenda-se uma cesariana. A reativação representa um risco menor para o recém-nascido, tanto *in utero* como durante o parto. Se for identificado no caso de parto vaginal, pode-se administrar o tratamento com aciclovir para a mãe e o recém-nascido.

OceanofPDF.com

Vírus específicos

OUTLINE

- Capítulo 21: Adenovírus
- Capítulo 22: Herpes simples e varicela-zoster
- Capítulo 23: Citomegalovírus
- Capítulo 24: Vírus Epstein-Barr
- Capítulo 25: Herpes-vírus humanos 6, 7 e 8
- Capítulo 26: Poxvírus
- Capítulo 27: Poliomavírus
- Capítulo 28: Papilomavírus humanos
- Capítulo 29: Parvovírus humanos
- Capítulo 30: Hepadnavírus
- Capítulo 31: Retrovírus
- Capítulo 32: Reovírus que causam doença humana
- Capítulo 33: Bunyavírus
- Capítulo 34: Orthomixovírus
- Capítulo 35: Paramixovírus
- Capítulo 36: Rhabdoviridae
- Capítulo 37: Filovírus
- Capítulo 38: Arenavírus
- Capítulo 39: Calicivírus
- Capítulo 40: Astrovírus

Capítulo 41: Picornavírus

Capítulo 42: Coronavírus humanos

Capítulo 43: Flavivírus

Capítulo 44: Togavírus

Capítulo 45: Vírus da hepatite D

Capítulo 46: Doenças de príons

OceanofPDF.com

Vírus de DNA

OUTLINE

- Capítulo 21: Adenovírus
- Capítulo 22: Herpes simples e varicela-zoster
- Capítulo 23: Citomegalovírus
- Capítulo 24: Vírus Epstein-Barr
- Capítulo 25: Herpes-vírus humanos 6, 7 e 8
- Capítulo 26: Poxvírus
- Capítulo 27: Poliomavírus
- Capítulo 28: Papilomavírus humanos
- Capítulo 29: Parvovírus humanos
- Capítulo 30: Hepadnavírus

Adenovírus

Tabela 1
Classificação dos adenovírus

Família	Gênero	Espécie	Sorotipos
Adenoviridae	Mastadenovirus	A	12, 18, 31
		B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55
		C	1, 2, 5, 6
		D	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 53, 54,
		E	4
		F	40, 41
		G	52

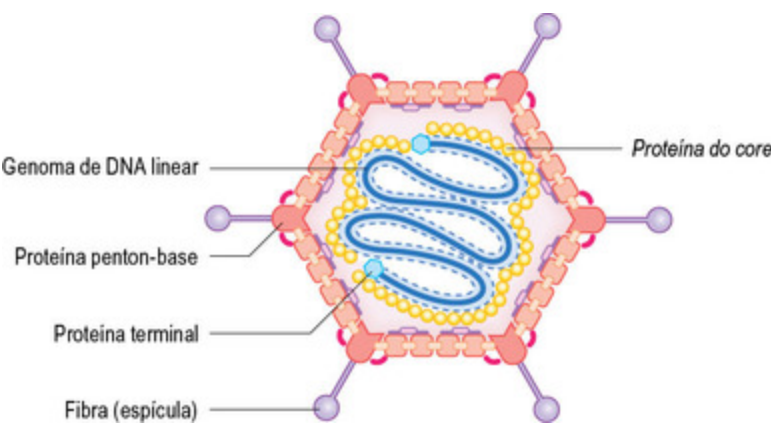


FIG. 1 Estrutura do adenovírus.

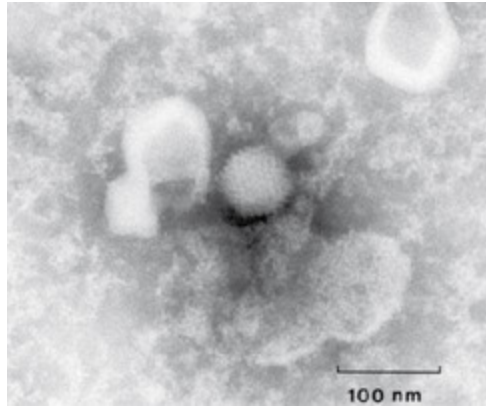


FIG. 2 Microfotografia eletrônica do adenovírus. (A fotografia é uma cortesia do Prof. M. Taylor, University of Pretoria.)

Patogênese

A infecção das células-alvo pelo adenovírus resulta em lise e liberação dos vírions recém-formados. Um infiltrado de células inflamatórias e a secreção de diversas citocinas acompanham a infecção lítica. A infecção também pode ser latente/persistente no trato respiratório superior (tonsilas e adenoides), trato gastrointestinal e linfócitos, com excreção periódica, assintomática, dos vírus nas secreções fecal e respiratória.

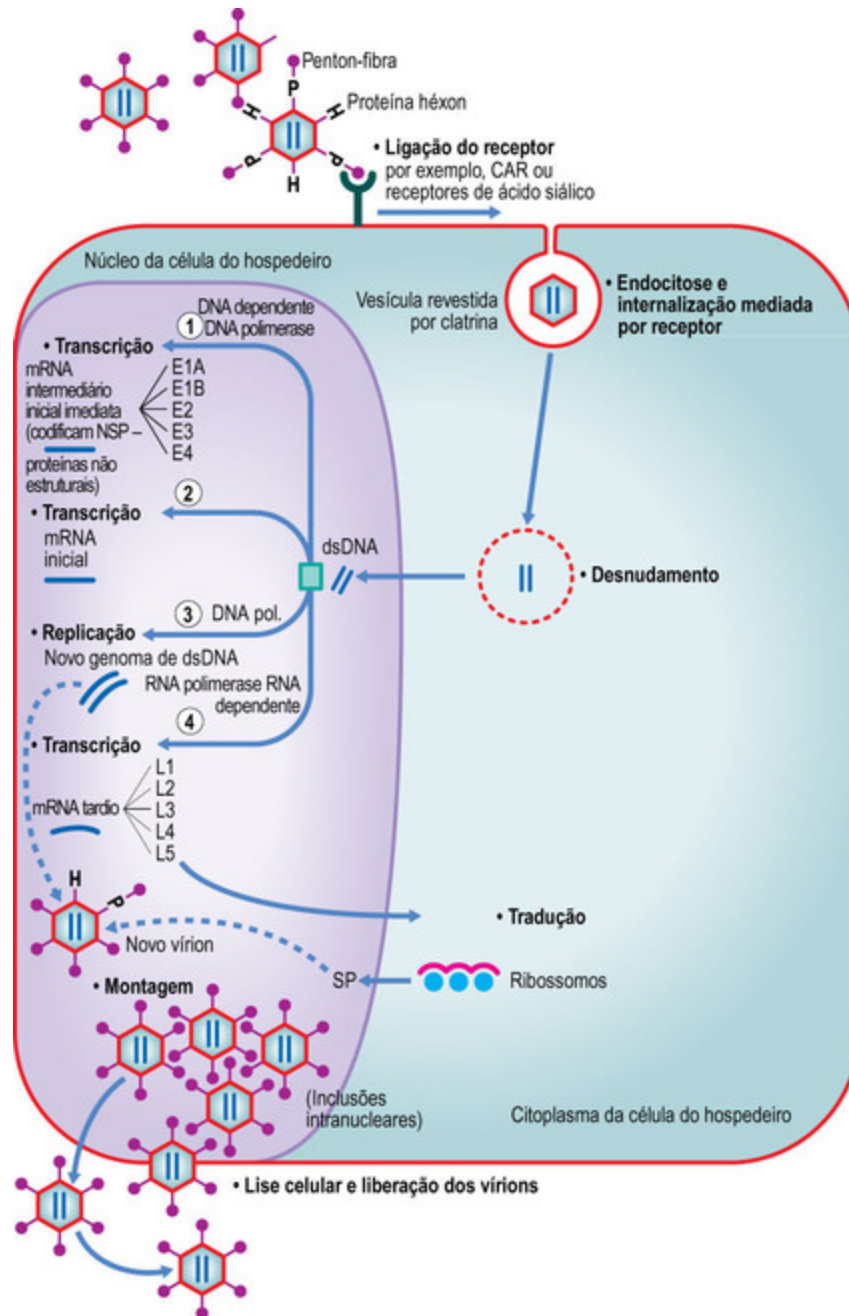


FIG. 3 Replicação dos adenovírus.

Diagnóstico laboratorial

Fezes, coleta de material da orofaringe, aspirados nasofaríngeos, material da conjuntiva, urina, LCR, sangue e material de biópsia podem ser submetidos ao laboratório para o diagnóstico da infecção pelo adenovírus.

Os adenovírus podem ser detectados nas secreções respiratórias até 1 semana após o início dos sintomas, nos espécimes da conjuntiva até 2 semanas após o início da infecção ocular e na urina e fezes até 12 meses após a infecção respiratória ou gastrointestinal.

Tabela 2

Epidemiologia

Quadro clínico	Sorotipos	Epidemiologia
Doença respiratória		
☐ Infecção do trato respiratório superior (coriza, faringite, otite média, amigdalite)	1, 2, 3, 5, 7	Inverno/primavera
☐ Infecção do trato respiratório inferior (coqueluche, bronquiolite, bronquite, pneumonia)	3, 7, 4, 21	A terceira causa mais comum de infecção respiratória viral em crianças com menos de 4 anos de idade Transmitido através de aerossol/contato direto
☐ Doença respiratória aguda em recrutas militares (DRA)	3, 4, 7, 14, 21	Surtos Os fatores de risco incluem recrutas militares de diversas culturas em um ambiente superlotado, no início de seu programa de treinamento, exercício e esforço extenuante Ocorreu transmissão através de filtros de ar nas barracas O adenovírus 14 foi associado a uma forma grave e potencialmente fatal de doença do trato respiratório
Doença ocular		
☐ Febre faringoconjuntival (FFC)	3, 4, 7, 11-17, 19-21, 29	Surtos devido a cloração inadequada de piscinas Transmissão pela natação e deglutição da água
☐ Ceratoconjuntivite epidêmica	8, 19, 37	Também conhecida como <i>Shipyard's eyes</i> Transmitida por contato direto, fômites, tonometria, instrumentos e soluções usados em oftalmologia.
Gastrenterite infantil	40, 41, 12, 31	A segunda causa mais comum de gastrenterite em crianças com menos de 2 anos Transmissão fecal-oral
Cistite hemorrágica	11, 34, 35	Pacientes imunocomprometidos

Pare e pense

- Pesquisas de terapia gênica, pesquisa de vacinas e tratamento do câncer estão sendo realizadas no momento utilizando os adenovírus como **vetores**.
- Vetores adenovirais estão sendo investigados por seu papel no tratamento da fibrose cística (gene *CFTR*), distrofia muscular (*distrofina*), no tratamento do câncer, por meio da alteração da expressão do p53, e em vacinas contra HIV e raiva.

Pode-se tentar fazer o diagnóstico usando-se métodos diretos e indiretos.

Métodos diretos

- Isolamento/cultura

As células de rins de embriões humanos (HEK), HEp-2, HeLa e A549 são indicadas para o isolamento dos adenovírus. Pode-se confirmar o CPE dos adenovírus usando-se a IFI, EIA ou RIA.

Os adenovírus 40/41 são fastidiosos e se multiplicam apenas em um número limitado de linhagens celulares.

■ Detecção direta das partículas virais, antígenos ou genomas

A microscopia eletrônica de espécimes fecais é útil no diagnóstico da gastroenterite pelo adenovírus 40/41, mas não está rotineiramente disponível. Um ensaio imunoenzimático de membrana (*well-type EIA*) está disponível e sendo usado para a detecção dos antígenos do adenovírus 40/41 nas fezes. O genoma viral pode ser detectado por meio de técnicas moleculares, incluindo técnicas de hibridização e PCR.

Métodos indiretos

- Sorologia – os ensaios sorológicos podem dar resultados falso-negativos em pacientes imunocomprometidos e só têm valor no diagnóstico retrospectivo de infecções. Apenas 20 a 25% dos indivíduos apresentam respostas de IgM específica.

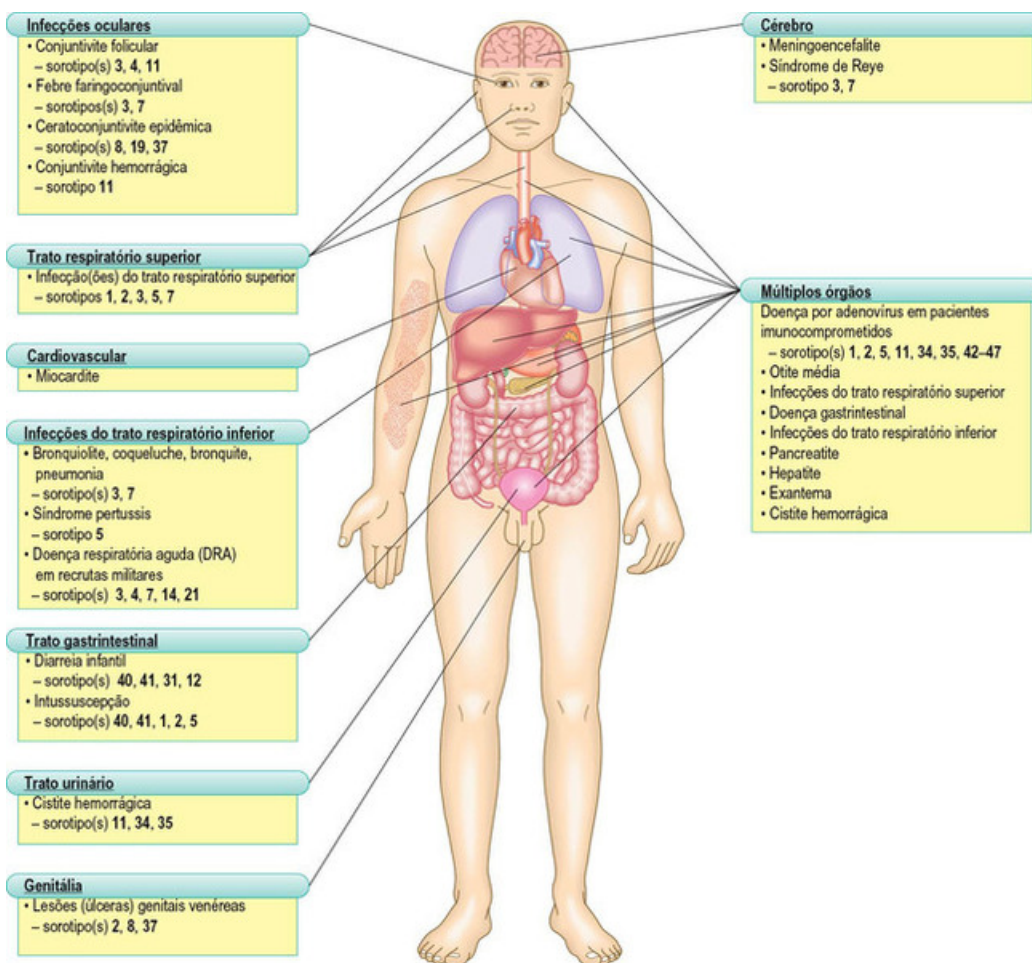


FIG. 4 Adenovírus – quadro clínico.

Prevenção

Não existe vacina disponível. Medidas ótimas de controle de infecção e a cloração adequada das piscinas podem prevenir as infecções.

Tratamento

Os agentes disponíveis para o tratamento das infecções por adenovírus incluem a ribavarina, cidofovir, ganciclovir e vidarabina. A imunoterapia, por exemplo, infusão de linfócitos de doador e a administração *in vitro* de células T citotóxicas, pode ser considerada em cenários específicos.

Herpes simples e varicela-zoster

Herpes-vírus

Introdução

Historicamente, os membros da família Herpesviridae foram baseados na arquitetura do vírion. Um vírion típico consiste em um *core*, contendo uma fita dupla de DNA linear, um capsídeo icosaédrico, um tegumento e um envelope (Fig. 1A). Mais recentemente, descobriu-se que eles também apresentam quatro propriedades biológicas em comum (Fig. 1B). Os herpes-vírus são encontrados amplamente na natureza, havendo oito herpes-vírus que atualmente infectam os seres humanos como o hospedeiro primário e duas zoonoses(Quadro 2).

Quadro 1 Replicação dos herpes-vírus

1. Eles apresentam uma grande variedade de enzimas envolvidas no metabolismo dos ácidos nucleicos, produção de DNA e síntese proteica (apesar de as enzimas serem diferentes entre os herpes-vírus)
2. A síntese do DNA viral e a montagem do capsídeo ocorrem no núcleo, enquanto o processamento final ocorre no citoplasma.
3. A reprodução da linhagem infectada está invariavelmente associada à lise celular.

Quadro 2 Herpes-vírus com relevância clínica

Designação	Nome	Abreviação/nome alternativo	Subfamília
Herpes-vírus humanos (HHV)			
HHV-1	Vírus do herpes simples tipo 1	HSV-1	Alphaherpesvirinae
HHV-2	Vírus do herpes simples tipo 2	HSV-2	Alphaherpesvirinae
HHV-3	Vírus da varicela-zoster	VZV	Alphaherpesvirinae
HHV-4	Vírus Epstein-Barr	EBV	Betaherpesvirinae
HHV-5	Citomegalovírus	CMV	Gammaherpesvirinae
HHV-6	Roseolovírus	HHV-6	Betaherpesvirinae
HHV-7	Roseolovírus	HHV-7	Betaherpesvirinae
HHV-8	Herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi	HHV-8/HVSK	Gammaherpesvirinae
Herpes-vírus zoonóticos			
CeHV-1	<i>Cercopithecine herpesvirus 1</i>	Herpes-vírus B	Alphaherpesvirinae
MuHV-4	Herpes-vírus murino 68	MHV-68	Gammaherpesvirinae

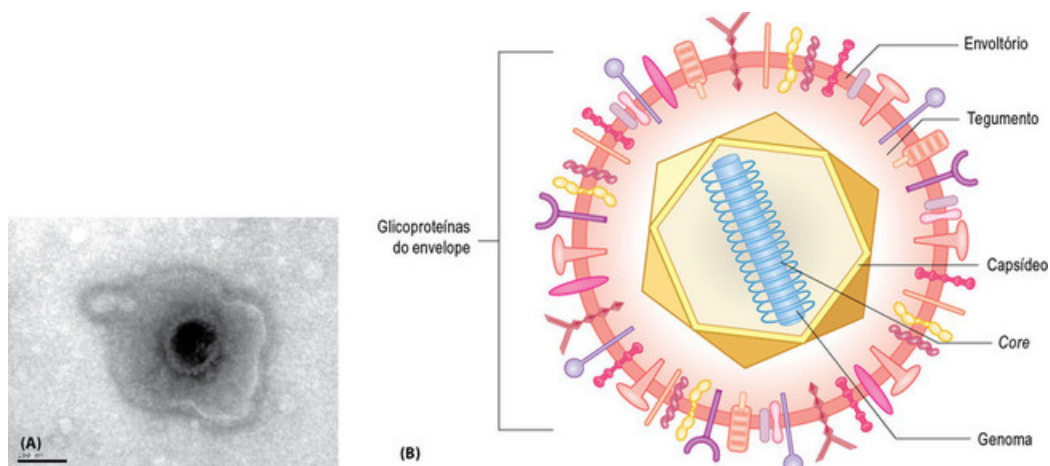


FIG. 1 **A**, Microfotografia eletrônica de um herpes-vírus. (A fotografia é uma cortesia do Dr. David Hirst, Health Protection Agency, Bristol.) **(B)** Herpes-vírus mostrando suas características estruturais.

Vírus da varicela-zoster

O vírus da varicela-zoster (VZV) causa a varicela durante a infecção primária, quando infecta e estabelece a latência nas células da coluna

dorsal. Periodicamente, com o aumento da idade ou imunossupressão, esse vírus pode ser reativado, causando o zoster.

Epidemiologia

A varicela-zoster é um patógeno humano ubíquo com uma distribuição global. Nos países desenvolvidos, a varicela é, tipicamente, uma doença de crianças, enquanto nos países em desenvolvimento, a maior parte das infecções ocorre em adultos jovens. A taxa de ataque secundário (o número de novas infecções de um caso novo) é de cerca de 90%.

No Reino Unido, a incidência da reativação do VZV (zoster) é de 3,4 casos por 1.000 pessoas anualmente. A incidência aumenta nos indivíduos com mais de 60 anos, de forma que o risco de vida aos 85 anos é de 50%. A reativação também ocorre nos imunodeprimidos, especialmente nos indivíduos HIV-positivos, que apresentam um aumento no risco de reativação de 15 a 25 vezes, frequentemente afetando vários dermatômos. O zoster é raro em crianças, exceto naquelas com varicela adquirida no primeiro ano de vida ou por transmissão intrauterina.

Pare e pense

- Como podemos prevenir a infecção pelo vírus da varicela zoster?
- Que problemas as infecções de varicela e herpes simples causam nos pacientes imunocomprometidos?

Clínica

A varicela é transmitida por via respiratória ou contato com fluido infectado. Após um período de incubação de 10 a 21 dias, um pródromo de febre, indisposição, letargia, irritabilidade e anorexia é seguido, 72 horas depois, de um quadro de mal-estar com o aparecimento de um exantema vesicular intensamente pruriginoso. O exantema tem uma distribuição clássica, iniciando-se na face, escalpo e tronco com distribuição posterior para os membros (distribuição centrípeta). Máculas eritematosas que evoluem rapidamente (em horas) e formam vesículas com líquido claro cercadas por eritema – conhecido como “nova gota em uma pétala de rosa”.

Lesões nas membranas mucosas, incluindo a orofaringe, conjuntiva e vagina, são comuns. Novas lesões aparecem durante 3 a 6 dias, com o número total em média de 300 lesões. Após cerca de 48 horas, as lesões se tornam turvas, umbilicadas e com crostas. As vesículas se desenvolvem em gerações e, conseqüentemente, encontram-se em estágios diferentes de cura. Uma vez que as lesões estejam no estágio de crosta, o indivíduo não é mais infeccioso. A infecção grave está associada a um elevado nível de exposição, por exemplo, contatos familiares e nos indivíduos com perda da integridade cutânea, por exemplo, eczema. A infecção nas primeiras 20 semanas de gestação apresenta um risco de 2% de causar a síndrome da varicela congênita. Os bebês de mães que desenvolvem varicela 5 dias antes ou até 2 dias depois do parto apresentam um risco elevado de desenvolver infecção grave. A varicela neonatal apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 20%.

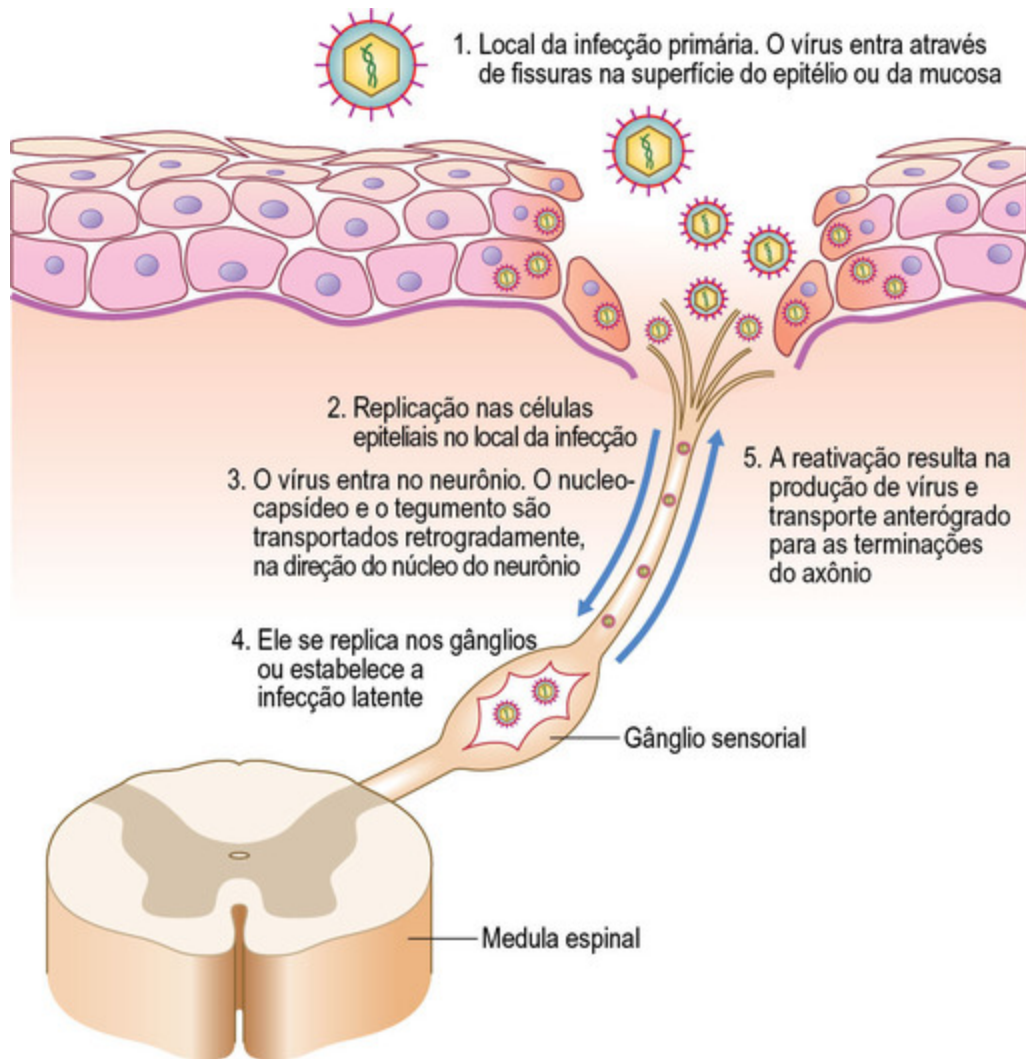


FIG. 2 Infecção primária, latência e reativação do HSV.



FIG. 3 Paroníquia herpética. (A fotografia é uma cortesia do Prof. James Heilman, University of Saskatchewan / University of British Columbia.)

As complicações dessa doença ([Quadro 3](#)) são aproximadamente 10 vezes mais comuns nos adultos. A pneumonia da varicela ([Fig. 4](#)) em adultos saudáveis apresenta-se com febre, tosse, taquipneia e dispneia cerca de 3 dias após o aparecimento do exantema. Mulheres grávidas, indivíduos com doença pulmonar crônica e fumantes apresentam um risco maior. A varicela gangrenosa é uma fasciite necrosante geralmente causada por *Streptococcus pyogenes* nas pessoas com varicela. A púrpura fulminante está associada a trombose arterial e gangrena hemorrágica. O interessante é que complicações associadas ao sistema nervoso central apresentam uma distribuição bimodal, sendo mais comuns em crianças com menos de 5 anos de idade e em indivíduos com mais de 20 anos. A encefalite pode apresentar um início súbito com convulsões e alterações sensoriais. Os indivíduos com doença cerebelar apresentam um início mais lento com nistagmo, irritabilidade e alterações da marcha e fala. A encefalite se resolve geralmente em 24 a 72 horas, mas a ataxia pode persistir por mais tempo.

Quadro 3 Complicações da infecção pelo vírus da varicela-zoster

Pneumonite	Infecção cutânea bacteriana
Encefalite	Artrite
Nefrite	Pancreatite
Trombocitopenia	Orquite
Pericardite	Hepatite



FIG. 4 Radiografia do tórax mostrando pneumonia grave causada pela varicela.

O vírus da varicela-zoster pode se reativar nos gânglios sensoriais, causando o zoster. Frequentemente, entre os pacientes manifesta-se uma erupção vesicular em um ou mais dermatômos na face (nervo trigêmeo) ou na área toracolombar (Fig. 5). Também pode ocorrer a reativação sem vesículas (*zoster sine herpete*). O envolvimento de vários dermatômos está associado à imunossupressão grave. A neuralgia pós-herpética é definida como dor em um dermatômo, que persiste por mais de 30 dias. É a complicação mais comum do zoster, sendo relatada em 9% a 19% de todos os pacientes com herpes-zoster. A frequência da neuralgia pós-herpética é maior nos idosos, podendo ser incapacitante, causando um impacto negativo significativo na qualidade de vida.



FIG. 5 Varicela-zoster na região lombar.

Diagnóstico

O diagnóstico de varicela-zoster e herpes-zoster é, geralmente, clínico. Entretanto, pode-se testar o fluido das vesículas usando a cultura ou os métodos moleculares, mais sensíveis, que estão sendo utilizados mais frequentemente para confirmar o diagnóstico. Eles podem ser úteis para diferenciar esses casos de outras doenças virais que causam exantema vesicular, incluindo a infecção por enterovírus, herpes simples e varíola (atualmente considerada uma arma biológica em potencial). Mais exames podem ser úteis quando a infecção afeta indivíduos vacinados ou no contexto de um surto. Historicamente, o esfregaço de Tzanck, que é o esfregaço corado da base de uma úlcera para mostrar células gigantes multinucleadas, tem sido benéfico; no entanto, não diferencia causas herpéticas de exantema vesicular. A sorologia pode ser útil para determinar se alguém teve varicela no passado, apesar de a história ser um indicador mais sensível.

Tratamento

A varicela em crianças saudáveis não costuma ser tratada, a não ser que outros fatores estejam presentes, por exemplo, imunossupressão; entretanto, nos adultos, nos quais o risco de complicações é muito grande, recomenda-se o uso do aciclovir ou um de seus derivados. Quanto mais cedo o tratamento for iniciado, maiores serão os benefícios. A terapia endovenosa

é indicada nos grupos de alto risco que desenvolveram complicações graves, por exemplo, pneumonite, encefalite ou varicela neonatal.

O tratamento do zoster nos pacientes que apresentam risco de desenvolver neuralgia pós-herpética deve ser iniciado assim que for possível para reduzir o risco de sequelas graves.

Prevenção

A vacinação, a administração de imunoglobulina contra o vírus da varicela-zoster (IGVZ) e antivirais podem ser usados para prevenir a infecção pelo vírus da varicela-zoster. A vacinação é o meio mais eficaz de prevenir essa infecção. Uma vacina com vírus vivo atenuado está disponível há quase 20 anos, sendo parte do esquema de vacinação rotineira de muitos países desenvolvidos. Ela é segura e eficaz, protegendo 90 a 100% das crianças contra a doença grave. O efeito colateral mais comum é um exantema vesicular leve (média de cinco manchas) no local da injeção ou em locais distantes, observados em 2% a 4% das crianças e em 5% dos adultos. Como se trata de uma vacina com vírus vivo, seu uso está contraindicado em mulheres grávidas e em pacientes com imunossupressão grave. A profilaxia pós-exposição com a vacinação (em até 72 horas após a exposição) é segura e eficaz. Apesar de não ser licenciado para esse fim, o aciclovir administrado em até 7 dias após a exposição pode abortar o desenvolvimento de doença clínica grave, sendo usado quando a IGVZ não está disponível. Pode-se administrar a IGVZ aos indivíduos com exposição significativa à infecção, por exemplo, contatos domésticos e nos indivíduos suscetíveis e com risco elevado de desenvolver doença grave. Para um benefício ótimo, a IGVZ deve ser administrada até 72 horas (no máximo 96 horas) após a exposição por injeção intramuscular. A vacinação de adultos que tiveram varicela com uma dose da vacina modificada contra a varicela para prevenir o zoster está se tornando cada vez mais aceitável.

Herpes simples

Existem dois tipos de HSV – o HSV-1, que infecta preferencialmente a cavidade bucal, e o HSV-2, que infecta preferencialmente a genitália. Ambos os vírus podem existir nas duas localizações e em outras

localizações, por exemplo, o leito ungueal, causando a paroníquia. O vírus permanece latente após a infecção primária, podendo ser reativado a qualquer hora (Fig. 2).

Epidemiologia

Esses vírus são encontrados globalmente. Apenas 10% das infecções são assintomáticas. A incidência do HSV-1 começa a aumentar nas crianças, enquanto a do HSV-2 aumenta na puberdade, quando há maior atividade sexual.

Quadro clínico

O período de incubação do HSV é cerca de 5 dias (2 a 12 dias). O HSV-1 causa estomatite em crianças de pouca idade, afetando primariamente a faringe. As crianças também podem apresentar dor de garganta, salivação excessiva e febre. Nos adultos, a infecção tende a causar lesões vesiculares na mucosa bucal, tendendo a ser uma doença leve. O herpes simples também causa doença grave em pacientes imunocomprometidos – a infecção disseminada causada pelo herpes simples, caracterizada por exantema vesicular disseminado, hepatite e coagulação intravascular disseminada. O HSV também pode causar encefalite que classicamente afeta os lobos parietotemporais, o que pode ser devastador. Inicialmente, os pacientes apresentam confusão, evoluindo rapidamente para o coma. A taxa de recuperação a longo prazo é muito baixa. O HSV-1 pode causar uma doença devastadora nos recém-nascidos – transmitido durante a doença primária, durante o parto, ou no início da vida, por meio do beijo ou do toque. Os bebês podem apresentar doença localizada ou infecção disseminada grave, causando um exantema vesicular, hepatite, episódios de apneia, pneumonite e trombocitopenia.

O HSV-2 causa ulceração genital. Nas mulheres, o sítio primário da doença é o colo do útero e vulva, enquanto nos homens, as lesões aparecem na glândula e no prepúcio. Nos indivíduos que mantêm relação sexual anal, as lesões aparecem no ânus e reto. Outros locais podem ser afetados dependendo das práticas sexuais. O HSV-2 está mais frequentemente associado à meningite do que à encefalite.

Transmissão

A transmissão da infecção se dá pelo contato íntimo com lesões infectadas, o que pode ocorrer pelo toque, por exemplo, transmissão sexual, paroníquia herpética (Fig. 3), no parto e algumas evidências indicam a transmissão por fômites.

Diagnóstico

O diagnóstico das lesões cutâneas relacionadas ao HSV geralmente é clínico, apesar de, às vezes, o diagnóstico ser difícil devido à manifestação atípica. Nesses casos, o diagnóstico pode ser confirmado pela cultura celular ou pelo teste molecular. As amostras devem ser obtidas o mais cedo possível no curso da doença, quando a carga viral é maior, antes do aparecimento de crostas. A sensibilidade dos métodos moleculares é muito superior à da cultura celular quando as amostras das lesões são obtidas tardiamente. O teste molecular do líquido cefalorraquidiano é o exame de escolha para diagnosticar casos de encefalite por HSV.

A sorologia para o HSV não deve ser usada para diagnosticar a infecção aguda pelo HSV, mas pode ser útil em alguns cenários clínicos agudos específicos (Quadro 4). A sorologia para o HSV é útil nos cenários de transplante para identificar os indivíduos com história pregressa de infecção por HSV, para informar aos médicos sobre o uso da profilaxia contra a reativação do vírus no período após o transplante.

Quadro 4 Usos da sorologia para herpes

1. Casais com sorologias discordantes para informar o risco de transmissão
2. Ulceração genital persistentemente negativa de causa desconhecida
3. Herpes na gravidez para determinar o tipo de parto

Tratamento

O tratamento do herpes bucal nem sempre é necessário e, apesar de preparados ou tratamentos tópicos estarem disponíveis sem receita médica,

sua eficácia é questionável. O tratamento tópico não está indicado para as lesões genitais de HSV. Para a infecção primária, análogos da guanósina, como o aciclovir, fanciclovir e valaciclovir, podem ser usados.

A reativação pode ser prevenida com administração de baixas doses de um agente antiviral por via oral, por exemplo, o aciclovir. Convencionalmente, o fármaco deve ser administrado por 6 meses, interrompido e as recorrências monitoradas. O tratamento supressor pode ser retomado se as recorrências forem frequentes e graves.

Prevenção

O desenvolvimento da vacina contra o HSV é lento, mas permanece sendo uma área importante de pesquisa.

Pontos principais

- O vírus da varicela-zoster e o vírus do herpes simples são vírus de DNA que pertencem à família do herpes.
- Esses vírus podem causar infecções graves no paciente imunocomprometido.
- Esses vírus podem ser tratados com o aciclovir e seus derivados.

Citomegalovírus

Classificação (herpesvírus)

Estrutura (estrutura dos herpes-vírus)

Replicação (replicação dos herpes-vírus, na [página 85](#)) [Capítulo 22](#)

Introdução

Citomegalovírus (CMV) significa “vírus célula grande”, referindo-se às células com volume citoplasmático aumentado e grandes inclusões intranucleares típicas desse tipo de infecção ([Fig. 1](#)). Após a infecção primária, o vírus pode permanecer latente nas glândulas secretoras, tecido linforreticular, rins e outros tecidos, podendo ser reativado a qualquer momento.

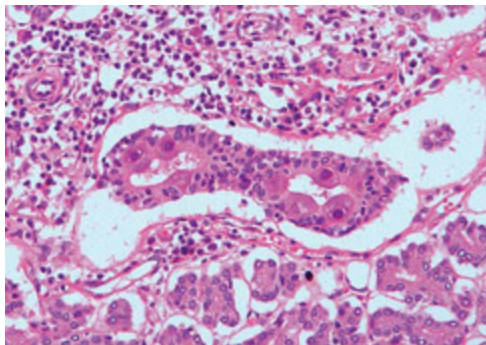


FIG. 1 Coloração por hematoxilina e eosina da glândula parótida mostrando células inflamatórias e corpúsculos de inclusão. (A fotografia é uma cortesia do Dr. J. Dempers, Stellenbosch University.)

O vírus

O CMV, também conhecido como herpes-vírus humano 5 (HHV-5), junto com o HHV-6 e o HHV-7, pertencem à família Herpesviridae, da subfamília Betaherpesvirinae. Semelhante a todos os vírus da família Herpesviridae, o CMV é um vírus de DNA envelopado.

Epidemiologia

Estudos soroepidemiológicos demonstram que o CMV apresenta uma distribuição universal nas populações humanas. As taxas de soroprevalência se aproximam de 100% nos grupos socioeconômicos mais baixos, não importando o país de origem, e 50 a 60% nos grupos socioeconômicos mais elevados dos países ricos. Em geral, a infecção por CMV ocorre precocemente, nos países pobres, enquanto nos países ricos, a sua prevalência é maior em determinados grupos, por exemplo, homens que fazem sexo com homens e em populações de imigrantes. O CMV é a causa mais frequente de doença congênita no mundo, afetando 0,2% a 3% dos nascidos vivos nos países de maior renda, com taxas maiores relatadas nos países em desenvolvimento, como veremos [Capítulo 50](#).

Transmissão

O CMV pode ter uma transmissão horizontal, pelo contato com secreções contaminadas, ou verticalmente, da mãe para o feto. A transmissão horizontal do CMV também pode ocorrer por transfusão de sangue ou transplante de órgãos, apesar de os procedimentos de triagem terem reduzido o risco de transmissão por essa via. A disseminação por partículas no ar não foi documentada. Após a infecção inicial, o vírus pode estar presente na urina, saliva, lágrimas, sêmen e secreção do colo uterino durante vários anos. As taxas de transmissão do CMV são altas em locais onde ocorre contato íntimo com fluidos corporais, por exemplo, a amamentação de recém-nascidos em creches, crianças na idade pré-escolar e entre parceiros sexuais. Os trabalhadores de hospitais não parecem ter um risco aumentado de infecção quando procedimentos padrão de controle de infecção são utilizados.

Características clínicas

Hospedeiro normal

A infecção aguda pelo CMV no hospedeiro imunocompetente pode causar uma síndrome semelhante à mononucleose aguda, que geralmente é uma doença branda. A manifestação da mononucleose pelo CMV é semelhante à causada pelo vírus de Epstein-Barr (EBV). O CMV é responsável por aproximadamente 20% a 50% dos casos de mononucleose heterofílica negativa e por 8% de todos os casos de mononucleose.

Infecção congênita

O CMV congênito tem diversas características clínicas distintas ([Tabela 1](#)). O problema a longo prazo mais preocupante é o seu efeito no cérebro e sistema nervoso ([Capítulo 50](#)).

Tabela 1

Características clínicas da infecção congênita pelo citomegalovírus (CMV)

Região afetada	Anormalidades descritas
SNC	Microcefalia, retardamento mental, espasticidade, epilepsia, calcificação periventricular
Olhos	Coroidite, atrofia óptica
Ouvidos	Surdez sensorio-neural (progressiva)
Fígado	Hepatoesplenomegalia, hepatite
Coração	Miocardite
Sangue	Púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica
Dentes	Danos no esmalte – dentes quebradiços e amarelos

O citomegalovírus é uma causa potencial de mortalidade em bebês prematuros ou de baixo peso (menos de 32 semanas ou menos de 1,5 kg). Com a introdução de processos mais rígidos para prevenir a infecção

associada à transfusão, o leite materno é a via de transmissão mais comum. Não existe consenso a respeito da melhor maneira de tratar esses bebês.

Hospedeiro imunocomprometido

O CMV no hospedeiro imunocomprometido pode ser causado pela infecção primária, reinfecção ou reativação. A gravidade da infecção é paralela à gravidade do comprometimento imunológico. As infecções mais graves são vistas em receptores de transplante de medula óssea. Em todos os pacientes transplantados, a infecção pode ser exógena (oriunda do tecido do doador) ou endógena (por reativação no receptor). O início da infecção geralmente ocorre 4 a 8 semanas após o transplante, apesar de a profilaxia poder retardar esse início. Na maioria dos centros, os pacientes são monitorados semanalmente pela reação em cadeia pela polimerase (PCR) para o CMV para detectar a presença de uma carga viral crescente desse vírus. Infecção disseminada, com colite, retinite (Fig. 2), pneumonite e hepatite, pode ocorrer nesses pacientes. Antes de a terapia antirretroviral estar disponível, o CMV era uma causa comum de morbidade e mortalidade nos pacientes com AIDS.

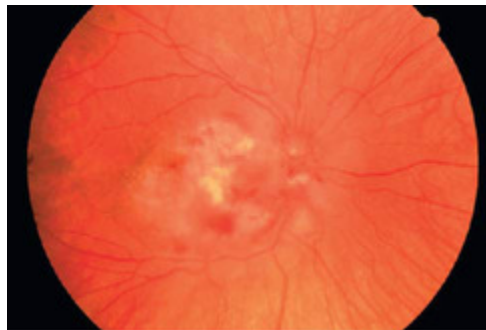


FIG. 2 Retinite por citomegalovírus (CMV) mostrando hemorragia e exsudatos. (A fotografia é uma cortesia do National Eye Institute, National Institutes of Health, EUA.)

Pare e pense

- Que outras infecções virais afetam os pacientes imunocomprometidos?
- De que maneiras podemos prevenir as doenças virais?

A infecção por CMV em pacientes transplantados pode ser prevenida de diversas maneiras. Altas doses de aciclovir podem ser administradas na fase precoce pós-transplante para prevenir a reativação de qualquer herpes-vírus, doses profiláticas de valganciclovir podem ser administradas aos pacientes durante 100 dias após o transplante ou pode-se monitorar a carga viral do CMV, o que permite o início precoce do tratamento.

Diagnóstico

Teste molecular e cultura viral

O teste molecular de PCR em tempo real é o mais aplicado e representa a base do diagnóstico de infecção em recém-nascidos e pacientes imunocomprometidos. Uma amostra de urina positiva colhida nas três primeiras semanas de vida possibilita o diagnóstico de infecção congênita pelo CMV. O plasma tratado com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) é usado para monitorar o CMV nos pacientes imunossuprimidos. Outros tipos de amostras, por exemplo, escarro, humor aquoso ou material de biópsia, também podem ser úteis. A cultura viral, apesar de ainda estar disponível para diagnóstico em alguns centros, tem, atualmente, um papel secundário, a não ser para identificar o CMV resistente aos fármacos. O CMV pode ser cultivado a partir de amostras de urina, saliva e a camada leucoplaquetária do sangue heparinizado. O CMV multiplica-se em fibroblastos, originando focos de células multinucleadas com volume citoplasmático aumentado e inclusões intranucleares típicas. Ao contrário do vírus do herpes simples (HSV), cuja presença em cultura de células é evidente em 24 horas, o CMV pode demorar semanas até que o ECP (Efeito citopático¹) seja observado. O uso de anticorpos monoclonais pode agilizar o tempo de diagnóstico baseado em cultivo celular ([Capítulo 12](#)).

Sorologia

Os testes sorológicos são a base do diagnóstico da infecção materna. A soroconversão do sangue materno, de IgG negativo contra o CMV para IgG positivo, durante a gravidez é um forte indicador de infecção recente. A presença do anticorpo IgM contra o CMV está associada à infecção recente, apesar de o valor preditivo positivo dos ensaios para IgM contra o CMV

variar consideravelmente. Os ensaios de avidéz melhoraram o diagnóstico dessa infecção, em que uma IgG de baixa afinidade indica infecção recente, enquanto a IgG com afinidade elevada indica infecção passada. A triagem pré-natal não demonstrou ter uma boa relação custo-benefício. A excreção do CMV nas mulheres grávidas não é uma medida adequada de infecção, pois as que tiveram infecção no passado podem eliminar o vírus periodicamente sem implicações para o feto.

Histologia

Na era do diagnóstico molecular, a histologia é menos utilizada no diagnóstico do CMV. Entretanto, ela é útil nos casos em que a carga viral no soro pode ser negativa. Ela também pode ajudar a diferenciar um resultado positivo no PCR nos pacientes com doença causada pelo CMV daqueles em que o CMV foi reativado por uma infecção oportunista, mas não é a causa básica da condição.

Tratamento

O CMV não possui a timidina quinase e, portanto, o aciclovir não é ativo contra esse vírus, apesar de ser usado na profilaxia. O ganciclovir, que também atua como um terminador de cadeia, é fosforilado por uma enzima diferente, sendo usado com algum sucesso. Implantes intravítreos de ganciclovir são usados no tratamento da retinite causada pelo CMV. O valganciclovir é uma forma oralmente ativa do ganciclovir. Seu uso revolucionou a prevenção e o tratamento da infecção por CMV, pois neutraliza os riscos associados à terapia parenteral. O cidofovir, um análogo dos nucleotídeos, foi aprovado para ser usado na retinite por CMV. O foscarnet, que bloqueia a atividade das DNA polimerases virais, tem sido usado nos casos de resistência ao ganciclovir, mas a gravidade dos efeitos tóxicos renais limita seu uso.

Vacinação

Atualmente, não existe vacina para a prevenção do CMV, mas pesquisas clínicas estão em andamento.

Pontos principais

- O citomegalovírus é uma causa importante de doença congênita globalmente, e as mulheres com infecção primária apresentam o maior risco de transmitir o vírus para seu filho *in utero*..
- O CMV pode causar retinite, pneumonite, colite e hepatite no paciente imunocomprometido.
- Ganciclovir, valganciclovir, cidofovir e foscarnet podem ser usados para tratamento da infecção do CMV.

¹Nota da revisão científica: Efeito citopático são todas as alterações morfológicas que aparecem numa célula ou conjunto de células em decorrência de uma infecção viral.

Vírus Epstein-Barr

Classificação (Tabela 1)

Estrutura (Veja a estrutura dos herpes-vírus)

Replicação (replicação dos herpes-vírus, [Capítulo 22](#)).

Epidemiologia

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV; HHV-4) é comum nas pessoas que vivem nos países em desenvolvimento. As crianças apresentam uma infecção subclínica precocemente. Nos países desenvolvidos, a infecção ocorre nos adultos jovens e os indivíduos infectados podem apresentar mononucleose infecciosa. A infecção ocorre, principalmente, por via oral. Notaram-se evidências de transmissão sexual e durante transfusão de sangue e transplantes.

Patogênese (Fig. 1)

O EBV infecta as células epiteliais orofaríngeas, destruindo-as e se disseminando para as células B do tecido linfoide associado à mucosa. Os linfócitos B são infectados e imortalizados pelo vírus, resultando em um estado de ativação policlonal. A maioria das células B permanece com infecção latente por toda a vida, enquanto uma pequena porcentagem pode ter um ciclo infeccioso lítico. A infecção é controlada por uma resposta imunológica celular intacta em que as células T citotóxicas desempenham um papel fundamental. As células B de memória são os principais reservatórios para a reativação do EBV e para o desenvolvimento de tumores malignos relacionados ao vírus.

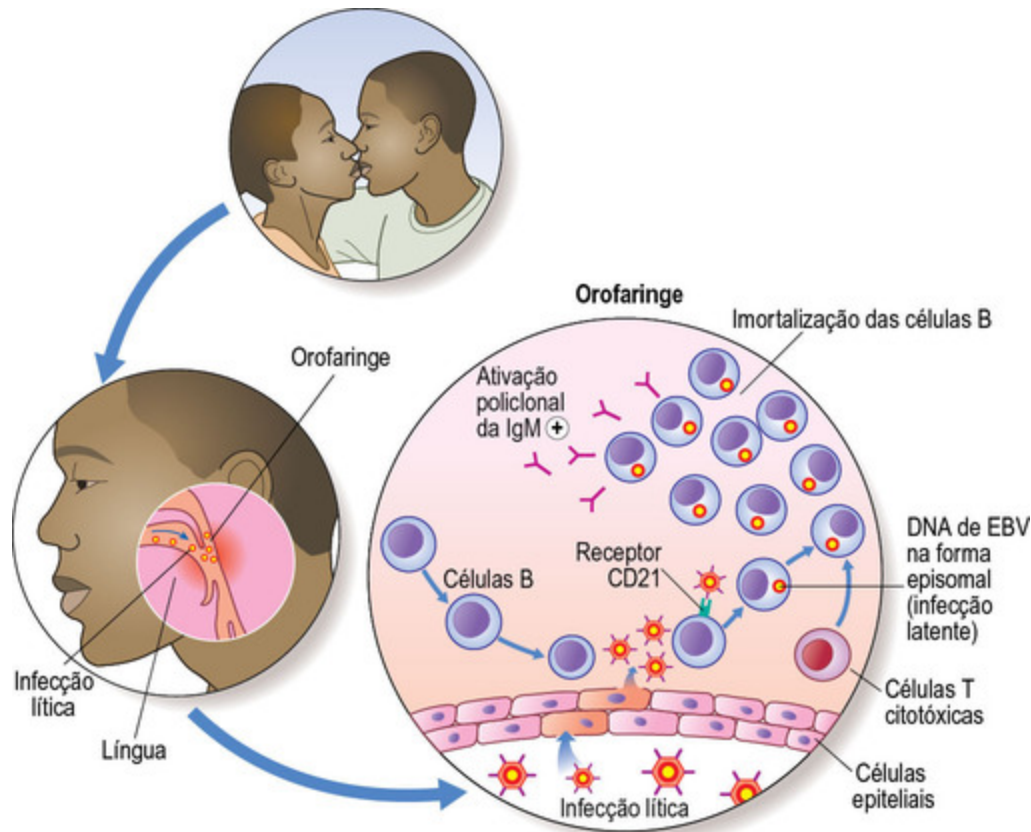


FIG. 1 Patogênese do vírus Epstein-Barr.

A expressão gênica viral difere nos estágios de infecção lítica e latente. As proteínas expressas na fase de infecção latente incluem os EBNAs (antígenos nucleares do vírus Epstein-Barr) e PLMs (proteínas latentes de membrana). Essas proteínas contribuem para imortalizar as células B, desempenhando um papel crucial na oncogênese. As proteínas do ciclo lítico são divididas em três classes baseadas no tempo em que são produzidas em relação à replicação do DNA (proteínas imediatamente precoces, precoces e tardias). As proteínas precoces (EA) apresentam atividade de enzima durante a replicação. As proteínas tardias/estruturais incluem as proteínas do capsídeo viral (VCA) contra as quais os anticorpos neutralizantes são direcionados.

Apresentação clínica

Mononucleose infecciosa

Após um período de incubação de 30 a 50 dias, os pacientes desenvolvem dor de garganta, febre, mal-estar, cefaleia, calafrios, anorexia, dor abdominal, edema no pescoço e rigidez da nuca. Linfadenopatia cervical, hepatoesplenomegalia e icterícia podem estar presentes no exame físico. Faringite, com petéquias no palato, e uma membrana branco-acinzentada cobrindo as tonsilas são às vezes vistas. Os pacientes podem apresentar um exantema morbiliforme leve que geralmente só dura de 24 a 48 horas. As manifestações neurológicas são raras, mas podem incluir meningoencefalite, mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré e mono ou polineuropatias. Pneumonia, derrame pleural, pericardite e miocardite podem estar presentes. A infecção primária (mononucleose infecciosa [MI]) se resolve completamente em 2 semanas, mas ocorrem recaídas e os pacientes podem ter fadiga intermitente pelos próximos 6 a 12 meses. As complicações da MI incluem a obstrução das vias aéreas devido ao edema de estruturas orofaríngeas, infecção bacteriana secundária, necrose hepática, ruptura espontânea do baço, sequelas neurológicas e fenômenos hematológicos/imunológicos.

Desordens linfoproliferativas das células B

Linfoma de Burkitt endêmico, doença de Hodgkin, doença linfoproliferativa ligada ao X ou síndrome de Duncan e doença linfoproliferativa pós-transplante são todas neoplasias de células B nas quais se estabeleceu uma associação com a infecção pelo EBV.

Carcinoma nasofaríngeo

O EBV está associado à variante indiferenciada do carcinoma de células escamosas da nasofaringe que afeta tipicamente homens no sul da China.

Infecção pelo vírus Epstein-Barr em pacientes com HIV/AIDS

Os pacientes podem apresentar linfoma de Burkitt na infecção precoce por HIV. A infecção tardia/AIDS está associada ao desenvolvimento de linfoma primário do SNC ou linfoma não Hodgkin periférico. Os indivíduos também podem apresentar doença de Hodgkin e linfoma de efusão primária

em que o EBV é um cofator para o HHV-8. A leucoplasia pilosa oral é uma lesão indolor, branca, corrugada na parte lateral da língua, um indicador de replicação ativa do EBV.

Pontos principais

- A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) é comum nas crianças de países em desenvolvimento.
- Ele é transmitido pela via oral, sendo conhecida como a “doença do beijo”.
- A infecção primária por EBV, ou mononucleose infecciosa, resulta da replicação lítica do vírus nas células epiteliais da orofaringe.
- O EBV imortaliza células B, induzindo um estado de latência.
- O EBV é um *oncovírus*, podendo originar diversas doenças malignas em pacientes imunocomprometidos.
- O linfoma primário do SNC associado ao EBV deve fazer parte do diagnóstico diferencial de um paciente com HIV/AIDS com um tumor cerebral.
- Podem-se usar modalidades diagnósticas não específicas e específicas para diagnosticar a infecção por EBV.

Diagnóstico

Exames não específicos

Testes para anticorpos IgM heterofílicos – Esses anticorpos estão tipicamente presentes 1 a 2 semanas após a infecção aguda por EBV, tendo a habilidade de aglutinar eritrócitos de carneiro, cavalo e boi. Eles podem ser medidos pela utilização dos testes de Paul Bunnell ou Monospot, mas resultados falso - negativos são vistos em crianças com menos de 4 anos de idade.

Linfócitos atípicos em esfregaço de sangue periférico – Os pacientes com infecção aguda por EBV apresentam linfocitose com linfócitos atípicos que compreendem mais de 10% dos linfócitos totais. Linfócitos atípicos também estão presentes na infecção aguda pelo citomegalovírus (CMV) e

aparecem, como os anticorpos heterofílicos, 1 a 2 semanas após a infecção primária.

Exames específicos

Cultura do EBV – Linhagens de células imortalizadas ou sistemas de cocultivo podem ser usados. Isso é considerado trabalhoso, caro e impraticável na maioria dos laboratórios de virologia.

Sorologia específica (Fig. 2) – A presença de anticorpos específicos contra antígenos líticos, antígenos do capsídeo viral (VCA) e antígeno precoce (EA) pode ser demonstrada a partir da terceira semana de infecção. Anticorpos contra o antígeno latente, EBNA, geralmente aparecem apenas 1 a 6 meses após a infecção primária (na fase de convalescença) ou como parte dos perfis de latência das diversas doenças malignas associadas à infecção por EBV.

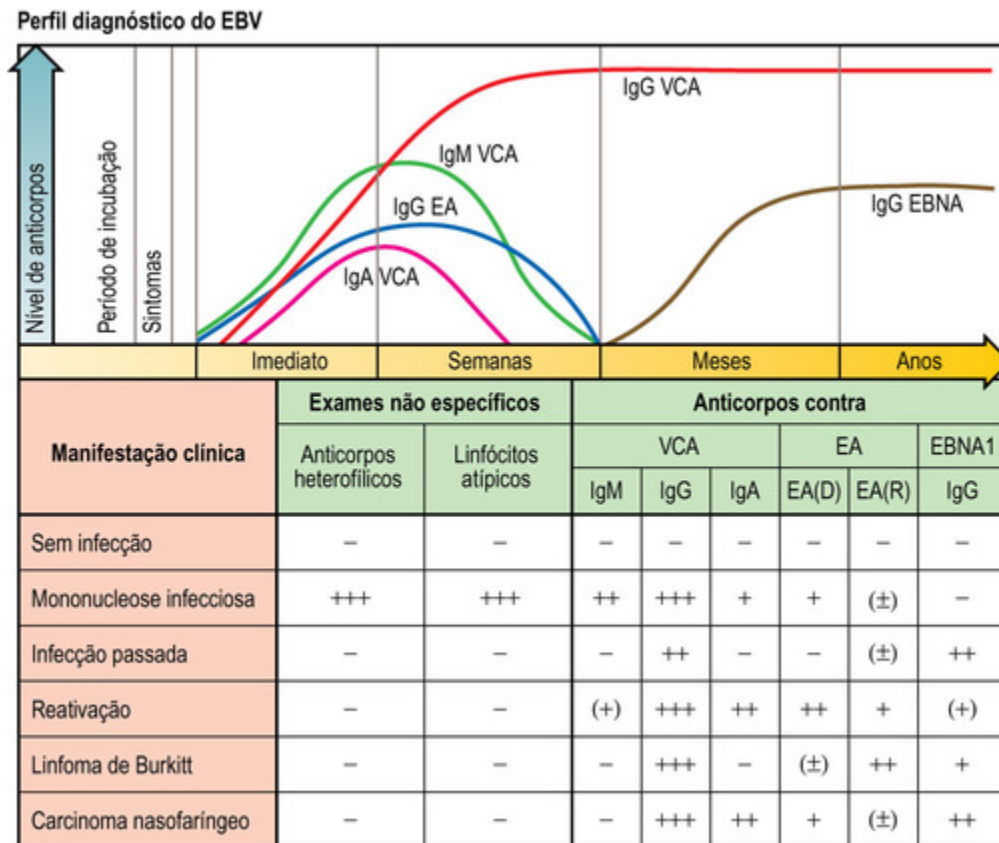


FIG. 2 Perfil diagnóstico do vírus Epstein-Barr.

Histologia e imuno-histoquímica – Podem ser realizadas nas biópsias das diversas manifestações malignas associadas ao EBV.

Estudos genéticos – Pode-se demonstrar a presença da translocação BL myc, t(8;14), t(2;8) ou t(8;22).

Técnicas moleculares – A reação em cadeia pela polimerase (PCR) para detecção viral no LCR é o método de escolha para o diagnóstico de EBV associado ao linfoma primário do SNC em pacientes com AIDS.

Tratamento

A mononucleose infecciosa é tratada sintomaticamente, podendo incluir analgésicos, para dor de garganta, e corticosteroides, para a obstrução das vias respiratórias e as complicações neurológicas e hematológicas. O linfoma de Burkitt é um tumor agressivo tratado com protocolos quimioterápicos que incluem a ciclofosfamida. O carcinoma nasofaríngeo (CN) apresenta um prognóstico reservado, sendo geralmente resistente à

maioria dos agentes quimioterápicos. A leucoplasia pilosa oral pode ser tratada com aciclovir ou um de seus análogos. O início oportuno da TARVAT (*HAART*) pode proteger contra infecções oportunistas e doenças malignas associadas ao HIV.

Prevenção

Não existe uma vacina disponível contra o EBV.

A redução da dose dos imunossupressores após o transplante pode prevenir o desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante e o uso de TARVAT (*HAART*) pode ser benéfico em pacientes com HIV.

OceanofPDF.com

Herpes-vírus humanos 6, 7 e 8

HHV-6 e HHV-7

Classificação (herpes-vírus)

Estrutura (estrutura dos herpes-vírus)

Replicação (replicação dos herpes-vírus, [Capítulo 22](#))

Epidemiologia

A infecção pelos herpes-vírus humanos 6 e 7 (HHV-6/HHV-7) geralmente ocorre nos grupos etários de 6 a 9 meses, assim como nos pacientes transplantados imunocomprometidos ou com HIV/AIDS. A infecção por ambos os vírus confere imunidade protetora por toda a vida. A principal via de transmissão em bebês é horizontal, pela saliva, mas nem a via neonatal (amamentação) nem a congênita podem ser excluídas. A infecção por transfusão de sangue ou transplante de órgão pode ocorrer em pacientes receptores de transplantes imunocomprometidos.

Patogênese

O HHV-6 e o HHV-7 causam infecções que duram a vida toda, podendo causar problemas para o hospedeiro tanto na infecção primária quanto na reativação da infecção latente. Os vírus são células T-trópicos e neurotrópicos. A latência parece ocorrer nas células progenitoras da medula óssea, monócitos e macrófagos. A infecção resulta em lise direta e indireta das células T, assim como em redução de sua função normal. Os vírus são mestres na evasão do sistema imunológico, empregando diversas estratégias, incluindo a ativação ou repressão de receptores celulares, redução da expressão do complexo principal de histocompatibilidade

(MHC), regulação anormal de citocinas e redução da função e maturação de monócitos, macrófagos e megacariócitos. Semelhante a outros herpes-vírus, a expressão dos genes virais inclui transcritos imediatamente precoces, precoces e tardios.

Quadro clínico

A infecção primária por HHV-6 nos lactentes é conhecida como a sexta doença da infância ou *roséola infantil* (exantema súbito). Um exantema maculopapular típico (Fig. 1) envolve o rosto e tronco, desenvolvendo-se de 3 a 4 dias após o início da febre. Ele pode ser confundido com o exantema do sarampo ou da rubéola. O exantema da roséola pode ser acompanhado de diarreia e leucopenia transitória. As complicações que podem surgir incluem convulsões febris (em aproximadamente 10% dos lactentes afetados), epilepsia, encefalite recorrente, hepatite, supressão da medula óssea, sintomas gastrintestinais, assim como complicações respiratórias como pneumonia e sinusite.

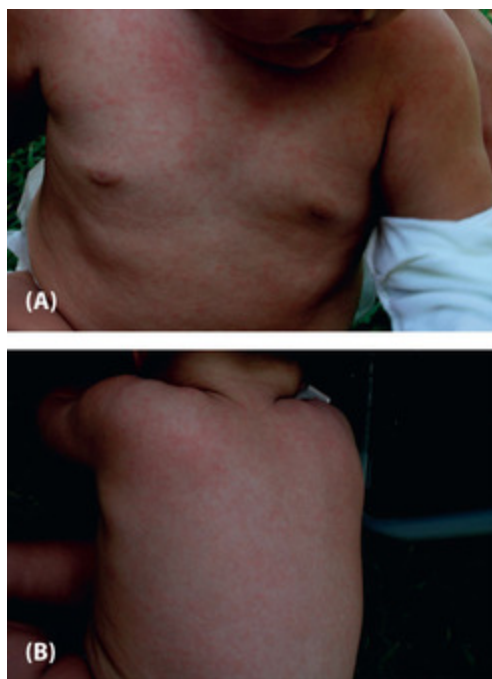


FIG. 1 Roséola infantil (A) no tórax e (B) no dorso de um bebê. (As fotografias são uma cortesia de Emiliano Burzagli.)

A infecção primária em adultos é rara, mas pode se apresentar com convulsões, encefalite, paralisia flácida e um quadro semelhante à mononucleose infecciosa.

A reativação da infecção latente ocorre em indivíduos imunocomprometidos, sendo o resultado dos efeitos diretos da multiplicação viral assim como os efeitos indiretos da modulação do sistema imunológico. Os receptores de transplantes de órgãos sólidos (p.ex., fígado e rim) podem apresentar febre, exantema, pneumonia, hepatite, encefalite, supressão da medula óssea, rejeição do transplante e reativação da infecção latente por citomegalovírus (CMV). Os receptores de medula óssea ou de células-tronco podem apresentar redução do crescimento do enxerto, reativação de infecção latente por CMV, encefalite, diarreia e exantema, semelhante à doença do enxerto contra o hospedeiro. Nesses pacientes, a reativação ocorre, tipicamente, 2 semanas a 1 mês após o transplante. Pacientes com AIDS e baixa contagem de CD4 estão propensos à reativação do HHV-6 e 7, podendo levar à retinite associada a AIDS, pneumonite, encefalite, linfadenopatia generalizada e progressão mais rápida do HIV/AIDS. Entretanto, pode-se prevenir a reativação dos herpes-vírus pela introdução oportuna da TARVAT (HAART).

Pontos principais

- A infecção por herpes-vírus humanos (HHV) -6 e 7 ocorre na faixa etária dos 6 aos 9 meses, assim como pacientes transplantados imunocomprometidos ou pacientes com HIV/AIDS.
- Os vírus são responsáveis por infecções latentes, por toda a vida, que podem ser reativadas em um estado de imunossupressão.
- A infecção primária por HHV-6 nos lactentes é conhecida como roséola infantil (exantema súbito).

Os herpes-vírus humanos 6/7 foram implicados em outras condições afetando o coração, sistema vascular e sistema nervoso central (SNC). Possíveis associações incluem miocardite, aterosclerose, doença de Alzheimer e esclerose múltipla.

Diagnóstico laboratorial

O isolamento do vírus no sangue ou SNC não é prático, requerendo o uso de linhagens especiais de culturas de linfócitos. Ensaios sorológicos disponíveis incluem a IFI (imunofluorescência indireta), EIE de captura, neutralização e *immunoblot*. As deficiências da sorologia incluem a incapacidade de distinguir entre a infecção primária e a reativação, assim como as reações cruzadas entre o HHV-6 e o HHV-7. As técnicas moleculares, especialmente a reação em cadeia pela polimerase (PCR) quantitativa, aplicada ao sangue e LCR, podem distinguir entre a infecção latente e a infecção primária ativa ou reativação, e estão rapidamente se tornando a principal abordagem diagnóstica.

Tratamento

Demonstrou-se, *in vitro*, que o ganciclovir é útil no tratamento do HHV-6/7.

Prevenção

Atualmente, não existe uma vacina disponível para prevenir a infecção por HHV-6 ou HHV-7.

HHV-8/herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (HHV-8/HVSK)

Classificação (herpes-vírus)

Estrutura (estrutura dos herpes-vírus)

Replicação (replicação dos herpes-vírus, [Capítulo 22](#)).

Epidemiologia

Vias de transmissão do HHV-8/HVSK ([Tabela 1](#))

Tabela 1

Vias de transmissão do HHV-8/HVSK

Áreas endêmicas, por exemplo, África, América do Sul (crianças)	Áreas não endêmicas (adultos)
☐ Saliva (transmissão horizontal)	☐ Sexual
	☐ Parenteral (PBMC, plasma, soro, uso de fármacos endovenosos)
	☐ Transplante de órgão sólido/medula óssea
	☐ Transplacentária, durante o parto

Tipos de sarcoma de Kaposi (Tabela 2)

Tabela 2

Tipos de sarcoma de Kaposi

Tipos de sarcoma de Kaposi	Grupo(s) afetado(s)	Outras características
Clássico	Homens idosos de descendência europeia oriental ou mediterrânea	Frequentemente afeta apenas a pele com 10% apresentando envolvimento visceral. Linfedema associado
Endêmico	Pessoas de descendência africana	Associação com linfoma
Pós-transplante	Transplantados imunocomprometidos (30 dias após o transplante)	Agressivo, 50% dos casos apresentam envolvimento visceral
Epidêmico	Pacientes com AIDS (especialmente homens homo e bissexuais)	O câncer relacionado à AIDS mais comum nos EUA

Patogênese

O HHV-8/HVSK dá origem a infecções líticas e latentes, expressando genes diferentes relacionados a esses estágios. Ele é um *oncovírus* eficiente, implicado em diversas doenças malignas (p.ex., sarcoma de Kaposi [SK], linfoma de cavidade/efusão primária [PEL] e doença de Castleman multicêntrica [MCD]). A maioria das infecções por HHV-8/HVSK é

assintomática, mas o declínio da imunidade celular pode resultar em infecção primária ou reativação sintomática.

As células fusiformes derivadas de células endoteliais são as células afetadas no SK, expressando um perfil de antígenos latentes. O PEL também é caracterizado por um perfil de antígenos latentes, enquanto antígenos líticos são expressos predominantemente na MCD. Anticorpos contra o HHV-8/HVSK e uma carga viral elevada são fatores de risco para o desenvolvimento de SK em indivíduos infectados. O vírus exerce seu efeito oncogênico por meio de diversos genes, primariamente expressos durante o período de latência. Entre eles, o LANA-1 (antígeno nuclear associado à latência) é essencial para a replicação do genoma latente, mitose, regulação da transcrição e inibição da apoptose. Outros genes envolvidos na transformação incluem o *v-cyc* (uma variante da ciclina D), *vFlip* (um inibidor da apoptose), *VEGF* e seu receptor, assim como as interleucinas 6 e 8. O HHV-8/HVSK também é eficiente na evasão de componentes dos sistemas imunológicos natural e adquirido.

Quadro clínico

Moritz Kaposi, um dermatologista húngaro, descreveu, em 1872, os nódulos vermelhos a arroxeados característicos do sarcoma de Kaposi. A pele das extremidades geralmente é acometida, com afinidade em particular pelas mãos e pés (Fig. 2). Pode haver envolvimento visceral dos pulmões e do trato gastrintestinal, especialmente no caso de SK pós-transplante. O SK se desenvolvia 5 a 10 anos após a infecção inicial em pacientes com AIDS antes da introdução da TARVAT (HAART).



FIG. 2 Sarcoma de Kaposi no tronco e extremidades superiores de um paciente com AIDS. (A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)

O linfoma de efusão primária (linfoma de cavidade corporal) pode se apresentar como efusões malignas dos espaços peritoneal, pleural ou pericárdico em pacientes com AIDS.

A MCD se manifesta como uma doença linfoproliferativa localizada dos linfonodos mediastinais, mesentéricos ou periféricos, frequentemente envolvendo vários locais.

Diagnóstico laboratorial

Ensaio sorológicos estão amplamente disponíveis para o diagnóstico tanto da infecção latente quanto da doença.

Ensaio moleculares, como a PCR quantitativa, ou ensaio de carga viral apresentam o benefício adicional de monitorar pacientes imunossuprimidos para a progressão da doença ou o risco de seu desenvolvimento. A PCR pode ser aplicada ao sangue, saliva, sêmen e espécimes teciduais.

O isolamento do HHV-8/HVSK pode ser realizado em linhagens específicas, mas não é considerado prático, não sendo oferecido rotineiramente por laboratórios de diagnóstico viral.

Tratamento

As modalidades de tratamento do SK incluem a excisão cirúrgica, radioterapia e diversos protocolos quimioterápicos. Demonstrou-se que o AZT, d4T, metotrexato e trimetoprima oferecem algum benefício, mas não são usados atualmente como agentes de primeira linha no tratamento do

SK. Pode-se considerar a administração intralesional de interferon (que pode ser usado em associação com AZT) e TNF (fator de necrose tumoral). Com a introdução da TARVAT (*HAART*) em 1996, veio a promessa de uma nova era no tratamento do SK e outras manifestações relacionadas ao HIV/AIDS. A TARVAT (*HAART*) tem não apenas um efeito inibidor direto no HHV-8/HVSK (especialmente em protocolos contendo um inibidor da protease), mas também assegura o desenvolvimento de uma resposta imune mais forte para combater o HHV-8. Agentes anti-herpes clássicos, por exemplo, o ganciclovir, cidofovir e o foscarnet, apenas auxiliam na prevenção do SK e não no tratamento da doença estabelecida. O vírus parece ser resistente ao aciclovir.

Prevenção

O início precoce de TARVAT (*HAART*) em pacientes HIV positivos e uma redução no nível de imunodepressão nos pacientes transplantados pode prevenir a doença e suas complicações. Não existe vacina disponível.

Pontos principais

- O HHV-8/HVSK é um oncovírus eficiente, sendo o causador de várias doenças malignas, como o sarcoma de Kaposi (SK), linfomas de células B, por exemplo, linfoma de cavidade corporal/efusão primária (PEL) e a doença de Castleman multicêntrica (MCD).
- O sarcoma de Kaposi é caracterizado por nódulos vermelhos a roxos na pele das extremidades, sendo o câncer relacionado à AIDS mais comum nos EUA.
- O início precoce da TARVAT (*HAART*) nos pacientes HIV-positivos pode prevenir a doença causada por HHV-8.

Poxvírus

Varíola

Epidemiologia

Em 1979, foi confirmada a erradicação da varíola; o último caso de ocorrência natural foi visto em 1977, e o último caso laboratorial relatado ocorreu em 1978. Até então essa era uma doença de distribuição mundial, mas apenas nos seres humanos.

Patogênese

A infecção ocorria por via respiratória, tornando-se sistêmica conforme o vírus se disseminava para os órgãos internos no período de incubação e depois seguia para a pele.

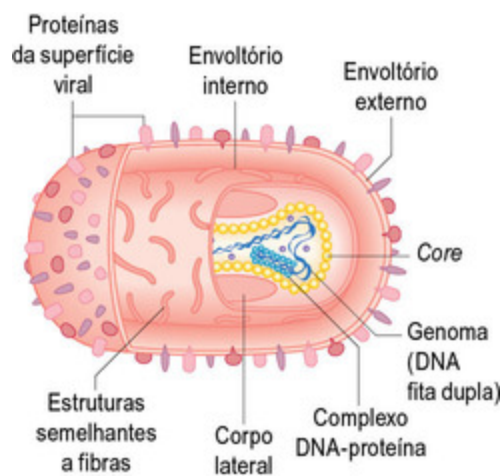


FIG. 1 Estrutura dos poxvírus.

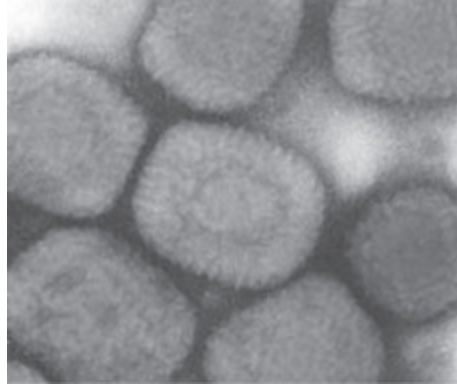


FIG. 2 Vírus do molusco contagioso. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Hazelton PR, Gelderblom HR, Emerging Infectious Diseases Journal.)

Quadro clínico

Febre com dor de cabeça, dor nas costas, vômitos e sintomas constitucionais apareciam após um período de incubação de 10 a 14 dias. Depois de mais 1 a 2 dias surgia um exantema, mais grave nas extremidades do que no tronco. Ele se desenvolvia de um exantema macular para vesículas do 4º ao 5º dia, pústulas, no 7º dia ([Fig. 3](#)), e crostas no 14º dia. Eram observadas lesões nas mãos, o que as diferenciava da varicela ([Fig. 4](#)). Noventa por cento dos casos desenvolviam a varíola normal, com mortalidade variando de <10% a 75%, dependendo da extensão do exantema e da estirpe do vírus, enquanto 5% desenvolviam uma forma modificada, menos grave. Cinco por cento desenvolviam a varíola major, com lesões focais de desenvolvimento lento e mortalidade elevada (~ 50%). A varíola hemorrágica era rara, mas geralmente fatal, com sangramento na pele e mucosas.



FIG. 3 Lesões de varíola; [Fig. 1 Capítulo 56](#). (A fotografia é uma cortesia do CDC/Cheryl Tyron.)



FIG. 4 Diferença na distribuição das lesões da varíola e varicela.
(Modificado do diagrama original, uma cortesia do CDC.)

Tabela 1

Classificação

Família – <i>Poxviridae</i>	
Subfamília – <i>Chordopoxvirinae</i>	
Gênero	Espécie
<i>Orthopoxvirus</i>	Vírus da varíola
	Vírus vacínia
	Vírus da varíola bovina
	Vírus da varíola dos macacos
<i>Parapoxvirus</i>	Vírus Orf
<i>Molluscipoxvirus</i>	Vírus do molusco contagioso
<i>Yatapoxvirus</i>	Vírus do tumor do macaco de Yaba
	Vírus Tanapox

Tabela 2

Estrutura

☐	Vírus grandes e complexos
☐	Vírus no formato de paralelepípedo
☐	200x100 nm
☐	DNA de fita dupla
☐	Envoltório, capsídeo, dois corpos laterais, placas proteicas na superfície, uma ampla gama de enzimas
☐	A replicação ocorre no citoplasma e é complexa
☐	Únicos vírus de DNA que se replicam completamente no citoplasma

Tabela 3

Diagnóstico virológico

Sorologia	Isolamento	Molecular
Sem uso clínico	Cultura celular, membrana corioalantóica dos embriões de galinha	Reação em cadeia da polimerase – centros especializados

Nota: o diagnóstico é primariamente clínico, fazendo-se investigações para determinar o tipo de poxvírus envolvido, se for necessário – útil nos casos de varíola dos macacos e importante em casos de suspeita de varíola relacionada a bioterrorismo.

Atualmente, apenas instituições especializadas são capazes de investigar os poxvírus.

Vacína

Epidemiologia

A origem exata da vacína é desconhecida, No passado, ela era amplamente utilizada como a vacina contra a varíola, reduzindo a taxa de mortalidade dessa doença para cerca de 1%.

Patogênese

Em geral é inoculada deliberadamente na pele, sendo seguida de multiplicação local com disseminação sistêmica limitada.

Quadro clínico

Geralmente é assintomática, mas em alguns indivíduos ocorriam complicações potencialmente fatais. Cerca de 8 a 10% apresentam um exantema leve ou lesões localizadas. Portanto, as contraindicações incluem condições ou tratamentos que podem causar imunodeficiência, por exemplo, corticosteroides, infecção por HIV; afecções cutâneas, por exemplo, queimaduras, dermatite, eczema; gravidez ou amamentação. Não existem contraindicações à vacinação em indivíduos expostos à varíola.

Pare e pense

- Quais as outras infecções virais que esperamos erradicar?
- Quais os microrganismos que são atualmente considerados agentes potenciais de bioterrorismo?

Vírus da vaccínia recombinante

Devido a seu genoma grande, o vírus da vaccínia é o vetor ideal para a inserção de genes exógenos, especialmente para ser usado como vacina. Isso permite que o vírus produza as proteínas exógenas no hospedeiro, estimulando uma resposta imune. Em virtude da preocupação com a segurança, são usados estirpes de vaccínia altamente atenuadas.

Varíola dos Macacos

Epidemiologia

Os hospedeiros naturais da varíola dos macacos são os esquilos e outros roedores. Sua distribuição natural parece ser apenas na África, apesar de cães de pradaria terem sido infectados nos EUA, provavelmente devido à exposição a animais de estimação importados. Os seres humanos e os macacos são hospedeiros ocasionais.

Patogênese e quadro clínico

Semelhante à varíola, mas menos infecciosa e com sintomas menos graves, mas com uma linfadenopatia mais severa e uma taxa de mortalidade menor.

Molusco contagioso

Epidemiologia

O molusco contagioso está distribuído mundialmente. Ele se dissemina por contato cutâneo – sexual, por meio de toalhas compartilhadas e inoculação pelo ato de coçar.

Patogênese

Após a incubação, desenvolve-se uma pápula, que se torna um nódulo na epiderme. São vistas inclusões nas células epidérmicas, que aumentam com a idade. A membrana basal sofre hiperplasia. A lesão é cercada por uma cápsula de tecido conjuntivo.

Quadro clínico

Inicialmente, a lesão aparece como uma pequena pápula. A lesão madura é cérea ou semelhante a uma pérola e frequentemente umbilicada. Nos indivíduos imunocompetentes, a doença é geralmente limitada a 1 - 20 lesões, com disseminação normalmente associada a áreas de prurido. Nos indivíduos com imunidade celular comprometida, como infecção pelo HIV, uso de corticosteroide ou atopia, pode ocorrer disseminação das lesões ([Fig. 5](#)) com uma duração maior da manifestação.



FIG. 5 Infecção por *Molluscipoxvirus* em uma criança com atopia. A infecção foi disseminada, envolvendo o abdome, nádegas e braços, disseminados por coceira.

Outros poxvírus

Outros poxvírus com significado clínico incluem o vírus Orf e o Yatapoxvírus.

Tratamento específico

Não existe tratamento específico para as infecções causadas pelos poxvírus. A maioria delas se trata de infecção auto-limitante, não requerendo mais do que o cuidado da lesão e, às vezes, a remoção cosmética, como no caso do molusco contagioso. As infecções pela varíola dos macacos e varíola melhoraram pelo uso da vacina contra a varíola. O cidofovir e a imunoglobulina contra a vaccínia (IGV) estão sendo investigados para serem usados no tratamento das infecções pelo poxvírus.

Prevenção

A vacinação com a vaccínia foi usada no passado para prevenir a varíola; seu uso está, atualmente, restrito a determinados grupos de alto risco. Ela foi usada para a profilaxia pré e pós-exposição. Ela também é eficaz na proteção contra a infecção pela varíola bovina e a varíola dos macacos. O isolamento de casos de infecção é importante e, no laboratório, o uso de equipamento especializado fornece proteção.

Pontos principais

- A varíola foi erradicada no final dos anos 1970, não existindo mais o vírus selvagem.
- A vaccínia é usada como um vetor no desenho de diversas vacinas.

Poliomavírus

Tabela 1**Classificação**

Família: *Polyomaviridae*

Gênero: *Polyomavirus*

Espécie

Vírus BK

Vírus JC

SV 40 (agente vacuolizante)

Vírus KI

Vírus WU

Poliomavírus das células de Merkel

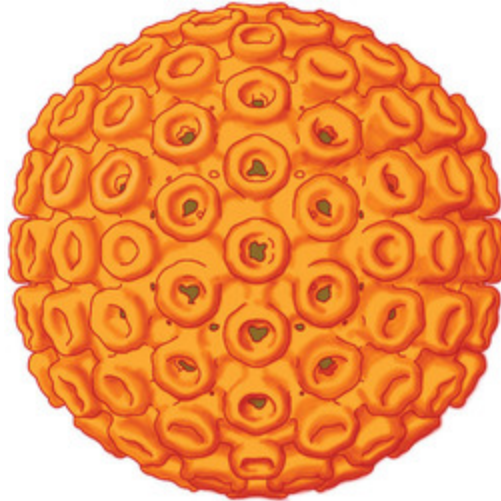


FIG. 1 Estrutura de um poliomavírus.

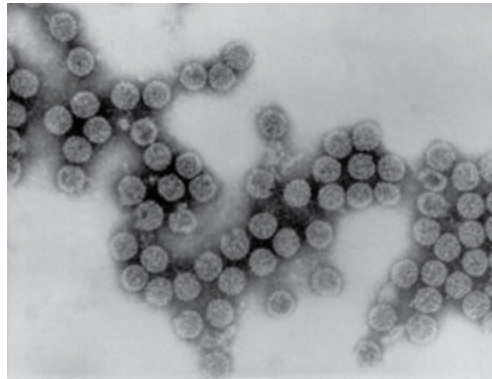


FIG. 2 Microfotografia eletrônica de poliomavírus. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Erskine Palmer.)

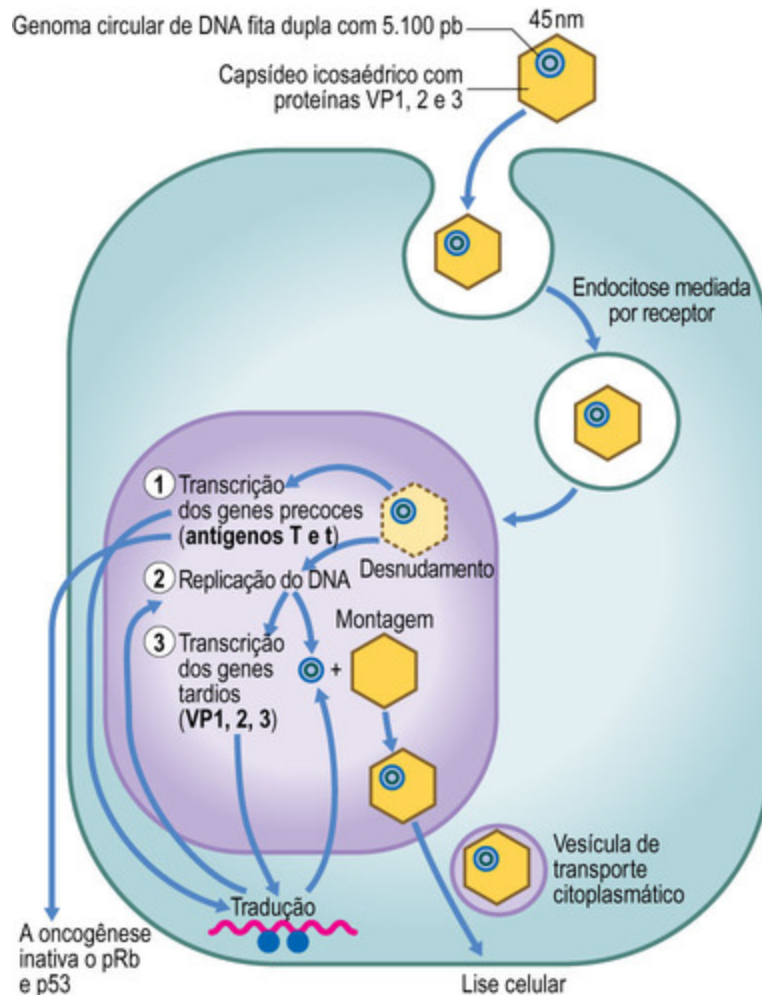


FIG. 3 Ciclo de replicação dos poliomavírus.

Epidemiologia

Os poliomavírus dão origem a infecções latentes que duram toda a vida, atingindo tanto a população adulta quanto a infantil imunocompetentes. Pesquisas revelaram que 100% das crianças com 10 anos de idade são soropositivas para o vírus BK e aproximadamente 80% dos adultos são soropositivos para o vírus JC em determinadas populações investigadas. Pressupõe-se que infecção seja de transmissão fecal-oral e respiratória, mas as vias congênita e sexual não podem ser desconsideradas. Os vírus BK e JC também são excretados pela urina. A infecção nas pessoas imunocompetentes é assintomática e geralmente não causa problemas. Por outro lado, os pacientes imunocomprometidos podem ter reativação do

vírus latente e manifestações clínicas graves devido a deficiências nas respostas mediadas pelas células T citotóxicas. Os vírus KI e WU são poliomavírus recentemente descobertos em secreções respiratórias, associados à infecção do trato respiratório. Descobriu-se poliomavírus das células de Merkel nos carcinomas das células de Merkel, assim como em secreções respiratórias, mas sua importância é desconhecida.

Patogênese

Pressupõe-se que os tratos respiratório, gastrintestinal e os linfócitos B sejam os locais de multiplicação primária dos poliomavírus. Ocorre uma viremia, que resulta na infecção dos órgãos-alvo, por exemplo, o sistema nervoso central e o trato urogenital. Os vírus persistem nos órgãos-alvo, assim como nos linfócitos B, baço, pulmões e tecido linfóide das tonsilas. A ativação da infecção persistente ocorre como resultado da imunodepressão, sendo observada em pacientes que recebem transplante de medula óssea e renais e com HIV/AIDS. A gravidez e a idade avançada também podem levar à reativação do vírus latente.

Quadro clínico

Vírus JC

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

A LEMP se apresenta como lesões diminutas, múltiplas, dispersas, desmielinizantes na substância branca subcortical do cérebro, na TC ou ressonância magnética, resultante da infecção primária ou reativação do vírus JC. As lesões apresentam margens irregulares, mostrando evolução clínica e histológica conforme a doença progride. Histologicamente, a doença se manifesta com atrofia cerebral e gliose, afetando, tipicamente, os oligodendrócitos. A doença apresenta um início insidioso, com a morte ocorrendo de 4 a 6 meses após a manifestação neurológica inicial. A LEMP foi descrita em pacientes com HIV/AIDS (especialmente naqueles cuja contagem de células CD4 está abaixo de 50 células/ml) e doenças malignas, assim como em pessoas que recebem tratamento imunossupressor para doenças autoimunes, como o LES, artrite reumatoide, polimiosite,

sarcoidose e asma. Ela se apresenta como parte da síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) em pacientes HIV-positivo que iniciaram a TARVAT (HAART). Clinicamente as manifestações também podem ser um painel de efeitos neurológicos, mas distúrbios da fala, visuais e motores são vistos frequentemente. A LEMP também pode se apresentar como demência.

Câncer

Os vírus BK e JC foram implicados no desenvolvimento de tumores malignos em animais, como os hamsters e roedores. Pode existir uma associação entre o vírus JC e o câncer colorretal em seres humanos, mas essa associação ainda precisa ser comprovada.

Vírus BK

Infecção urogenital

Tanto a infecção primária com o vírus BK em indivíduos imunocomprometidos e a reativação do vírus persistente pode resultar em doença do trato urogenital. Os receptores de transplante renal podem ter disfunção do enxerto, nefropatia, nefrite túbulo-intersticial e estenose ureteral. Cistite hemorrágica foi relatada em 25% dos receptores de transplante de medula óssea. Também se observou virúria BK, sem evidência de doença sintomática em transplantados. O significado desse achado ainda é incerto.

Outras infecções

A infecção primária ou reativação do vírus BK pode resultar em meningoencefalite e pneumonite intersticial em pacientes imunocomprometidos.

Outros poliomavírus

Acredita-se que os vírus KI e WU estejam envolvidos em infecções do trato respiratório, sendo geralmente diagnosticados pela reação em cadeia pela polimerase (PCR). Encontrou-se o poliomavírus de células de Merkel em

algumas células do carcinoma das células de Merkel, mas também em tecido normal. Nas células carcinomatosas, ele está integrado ao genoma do hospedeiro, apresenta mutações específicas do tumor e não é mais capaz de replicar.

Diagnóstico virológico

A LEMP pode ser diagnosticada pela detecção do ácido nucleico do vírus JC no LCR. Pode-se fazer o exame histológico e coloração para o antígeno JC em biópsias de lesões cerebrais suspeitas usando-se as reações de imunofluorescência ou de imunoperoxidase. O vírus JC pode ser cultivado em células da glia fetais primárias, mas isso não é considerado prático na maioria dos laboratórios de diagnóstico viral.

A urina (*Decoy cells*) pode ser examinada pela microscopia eletrônica para determinar a presença de inclusões intranucleares de BK. A microscopia eletrônica possibilita a diferenciação do vírus BK do citomegalovírus (CMV), outro vírus comumente visto na urina de pacientes imunodeprimidos. O vírus BK pode ser isolado em células Vero ou células de rim embrionário humano (HEK). A presença do vírus BK também pode ser estabelecida utilizando técnicas moleculares.

As técnicas sorológicas disponíveis para os poliomavírus incluem as reações de inibição da hemaglutinação, neutralização e fixação do complemento e ensaios imunoenzimáticos. Pode-se realizar a síntese intratecal de anticorpos e a detecção de bandas oligoclonais no LCR.

Tratamento

Pode-se tratar a LEMP com análogos dos nucleosídeos, por exemplo, ARA-A, ARA-C. O pronto início de TARVAT (*HAART*) pode proporcionar benefícios adicionais a pacientes com HIV/SIDA. O cidofovir pode ser combinado à TARVAT (*HAART*) para reduzir a replicação viral. Agentes imunomoduladores, por exemplo, o IFN alfa, IL-2 e heparan sulfato serão alternativas potenciais de tratamento no futuro.

Doenças associadas ao vírus BK podem ser tratadas reduzindo-se o nível de imunossupressão em pacientes transplantados. Também podemos

considerar o uso de cidofovir, vidarabina e prostaglandina E2 no tratamento.

Prevenção

Atualmente, não existe nenhuma vacina disponível para prevenir a doença associada ao vírus JC ou BK. A prevenção da doença causada pelo poliomavírus e a redução do nível de imunossupressão podem ser obtidas pelo início precoce de TARVAT (*HAART*) em pacientes HIV-positivos.

Pontos principais

- Os poliomavírus são vírus não envelopados com DNA de fita dupla.
- Eles dão origem à doença clínica em pacientes imunocomprometidos, especialmente pacientes transplantados e pacientes com HIV/AIDS.
- O vírus JC causa a LEMP (leucoencefalopatia multifocal progressiva), uma doença multifocal desmielinizante que afeta os oligodendrócitos no cérebro.
- A infecção pelo poliomavírus pode se apresentar como esclerose múltipla e com vários tipos de sintomas neurológicos.
- O vírus BK causa cistite hemorrágica em 25% dos pacientes que receberam transplante de medula óssea.
- A TARVAT pode prevenir o desenvolvimento da LEMP nos pacientes com HIV/AIDS.

Papilomavírus humanos

Tabela 1**Classificação**

Família: Papillomaviridae

Gênero: vários. *Por exemplo, Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus*

Espécie:

Papilomavírus humanos

82 genótipos nomeados

100 genomas totalmente sequenciados

possivelmente outros 100 genótipos

Tabela 2

Estrutura e replicação

Estrutura icosaédrica	Replicação
Não envelopado Capsídeo: 72 capsômeros Diâmetro: 52 - 53 nm Genoma: DNA Fita dupla Circular Todos os genes são transcritos de uma fita - 7.800 bases	☐ Epitélio mucoso e queratinizado FIG. 1 Replicação das células alvo. Proteínas iniciais: E1 - E7 (E1 e E2 estimulam a replicação e a síntese proteica tardia). E2 tem um feedback negativo em E6 e E7 Proteínas estruturais tardias: L1, L2 A síntese das proteínas tardias e a montagem do capsídeo só são completadas no epitélio diferenciado L1: a principal proteína do capsídeo

Epidemiologia

Tipos diferentes de papilomavírus humanos (HPV) infectam o epitélio escamoso e a pele. Em um estudo recente realizado em amostras coletadas com swab da testa de indivíduos com pele saudável normal, detectou-se uma prevalência de cerca de 70% de infecção pelo HPV. Usando-se técnicas mais sensíveis pode-se descobrir, no futuro, que a infecção assintomática da pele é praticamente onipresente. Atualmente, existem mais de 100 genótipos sequenciados e possivelmente outros 100 genótipos ainda não totalmente caracterizados. Os papilomavírus humanos 1, 2, 3 e 4 causam verrugas comuns na pele (Figs. 2 e 3). Os HPV5 e 8 causam múltiplas verrugas e máculas e aumento de risco de câncer de pele em pacientes com epidermodisplasia verruciforme, uma imunodeficiência genética rara. Os mesmos tipos estão associados ao câncer de pele em pacientes transplantados. Pelo menos 30 genótipos infectam a mucosa genital: os HPV6 e 11 estão associados a verrugas genitais benignas (Fig. 3), enquanto os HPV16 e 18 são encontrados com mais frequência no câncer do colo do

útero. O HPV-16 é responsável por cerca de 60% dos cânceres de colo do útero, enquanto o HPV-18 é responsável por 10% com outros tipos de alto risco, como o HPV-45, 31, 33, 52 e 58, com uma contribuição menor. A prevalência do HPV genital segue uma curva em U nas mulheres adultas, e a prevalência atinge um pico em mulheres no final da adolescência e início da terceira década de vida, devido à exposição sexual, após essa idade ela decai e aumenta novamente após os 50 anos de idade. A razão para o aumento na faixa etária mais avançada é a maior persistência do HPV nessas pessoas, o que aumenta o risco de câncer nesse grupo. Cerca de 70% das mulheres se infectam por HPV ao longo da vida. Esses vírus também foram implicados em outros cânceres genitais, como o carcinoma da vulva e pênis. Conhece-se menos sobre a epidemiologia do HPV nos homens. Existe uma associação entre o HPV e o câncer bucal e entre HPV-6 e 11 e a papilomatose laríngea juvenil. Apesar de esses vírus serem transmitidos da mãe para o filho durante o parto, as crianças apresentam, tipicamente, rouquidão, estridor ou obstrução das vias aéreas apenas aos 2 ou 3 anos.



FIG. 2 Verruga plana. (A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)



FIG. 3 Verruga vulgar. (A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)

Patogênese

O HPV infecta as camadas basais do epitélio através de pequenas abrasões. O vírus replica o genoma epissemal em baixos números nas células basais, com multiplicação viral ativa e expressão de genes estruturais (L1 e L2) apenas no epitélio diferenciado, o que ajuda o HPV a escapar da resposta imunológica. Ele estimula a multiplicação das células, até mesmo nas camadas diferenciadas superiores do epitélio. Portanto, ele leva à hiperplasia, resultando em lesões mucosas brancas hiperplásticas ou verrugas exofíticas ou endofíticas na pele.

O HPV é necessário para a oncogênese do colo do útero, mas outros cofatores, como o uso de contraceptivos orais e o fumo, também são importantes. As proteínas E6 e E7 dos tipos altamente oncogênicos, HPV-16 e 18, podem imortalizar as células em cultura. A proteína E6 se liga a p53, impedindo a apoptose após o dano do DNA, enquanto a proteína E7 se liga ao pRb, ignorando o ponto de verificação G1/S, permitindo a progressão do ciclo celular e a replicação contínua. O HPV-16 e 18 também estão associados a uma persistência mais prolongada da infecção, conferindo uma chance maior de integração do seu DNA. Durante a integração do DNA do HPV, pode haver a ruptura da proteína E2, permitindo a expressão descontrolada das proteínas E6 e E7, um achado comum no câncer de colo do útero induzido por HPV. Lesões pré-cancerosas no colo do útero geralmente surgem na zona de transformação, uma área de epitélio colunar no colo do útero no orifício cervical externo,

que se encontra sob controle hormonal, sofrendo metaplasia escamosa nas mulheres adultas.

Quadro clínico

Verrugas na pele são frequentemente observadas em crianças com mais de 5 anos de idade e em adultos jovens. As verrugas cutâneas geralmente regredem em 2 anos; já as verrugas comuns (*verruca vulgaris*) são frequentes em regiões sujeitas a abrasões, como os dedos, mãos e joelhos, são elevadas (exofíticas) e duras (hiperqueratóticas). As verrugas plantares são profundas, endofíticas e dolorosas. Verrugas achatadas são encontradas nas mãos e na face, apresentando uma superfície achatada e lisa.

As verrugas genitais (*condylomata accuminata*) e pápulas bowenoides são encontradas nas regiões genital e anal de adultos jovens, sexualmente ativos. Pode-se detectar lesões hiperplásicas subclínicas no pênis, vulva ou colo do útero sob magnificação usando-se ácido acético a 0,5%.

O exame Papanicolaou (Pap) é utilizado para detectar lesões pré-cancerosas no colo do útero. Esses esfregaços histológicos são graduados como SIL (lesão escamosa intraepitelial) de baixo grau ou de alto grau, dependendo da morfologia das células e da presença de coilócitos (células escamosas infectadas pelo HPV mostrando um efeito citopático característico). A citologia (e, em alguns casos, o teste para a presença do DNA do HPV) é usada para determinar se alguém precisa de uma biópsia cone cervical (conização) com histologia, que é útil como tratamento de lesões pré-cancerosas e diagnostica o carcinoma cervical precoce. A citologia também apresenta uma boa correlação com o grau de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) em cortes histológicos, graduada como NIC1-3, dependendo de as células anormais envolverem parte ou toda a espessura do epitélio.

O HPV também pode infectar a cavidade bucal causando hiperplasia epitelial focal. A papilomatose laríngea juvenil é uma condição rara que se segue à infecção da traqueia e da laringe durante o parto. A laringe é mais frequentemente envolvida, mas a infecção pode progredir e se disseminar distalmente, causando obstrução das vias aéreas.

Diagnóstico virológico

O diagnóstico de verrugas cutâneas e genitais é clínico, mas pode ser confirmado pela histologia. O teste molecular pode identificar e determinar o tipo do HPV envolvido. A triagem por meio da citologia cervical pelo exame Papanicolaou é o principal método diagnóstico para a detecção precoce de lesões pré-cancerosas. Entretanto, a sensibilidade é limitada e a combinação da citologia cervical com o teste para o HPV melhora a sensibilidade sendo, atualmente, parte das recomendações nacionais em determinados países desenvolvidos, como os Estados Unidos, para mulheres com mais de 30 anos de idade. O teste para o HPV também tem um valor especial na discriminação de resultados equívocos do Papanicolaou. A citologia e os testes moleculares simultâneos são facilitados colhendo-se o material colpocitológico em meio líquido. Os métodos disponíveis para a detecção do HPV por teste molecular incluem: captura híbrida DNA-RNA, hibridização com sonda de DNA e reação em cadeia da polimerase (PCR). O exame mais usado atualmente é a captura híbrida que usa sondas de RNA para detectar o DNA e anticorpos para capturar esses híbridos. O método atual diferencia entre os tipos de HPV de alto risco e baixo risco. Outro método que tem demonstrado sucesso é a PCR em tempo real (quantitativo). A genotipagem do HPV desempenha um papel importante na vigilância – especialmente com o advento da vacinação contra o HPV.

Uma nova estratégia para a triagem cervical que tem demonstrado utilidade é o uso de autoamostragem do fluido vaginal para o teste para o HPV.

Tratamento específico

As verrugas geralmente respondem a tratamentos não específicos, como congelamento, curetagem e pomada de podofilina. Em casos graves de papilomatose laríngea, pode-se usar a aplicação intralesional de interferon ou de cidofovir local ou sistêmico. Deve-se ter cuidado ao usar o cidofovir, pois é nefrotóxico.

O tratamento de lesões pré-cancerosas cervicais NIC2 ou NIC3 é feito com a “excisão ampla da zona de transformação” (LLETZ). Esse

procedimento também fornece material para a histologia que ajudará o médico a decidir se uma histerectomia está indicada.

Prevenção

O HPV genital é transmitido sexualmente, e sua incidência pode ser reduzida limitando-se as exposições sexuais de alto risco. A triagem por meio da citologia cervical reduz a incidência do câncer do colo do útero em 70% – isso pode ser melhorado associando-se o teste para o HPV. No entanto, essas estratégias são caras e a triagem frequente não é acessível na maioria dos países em desenvolvimento. Estudos clínicos recentes com uma vacina tetravalente de partículas semelhantes a vírus (*virus-like particles*, VLP), a Gardasil® (Merck), que consiste em capsídeos formados por proteína L1 vazios de HPV-16, 18, 6 e 11, produzida em células de levedura, e uma vacina bivalente de VLP de HPV-16 e 18, a Cervarix® (GSK), produzida em células de inseto, demonstraram que elas são altamente eficazes em reduzir a incidência da infecção tipo-específica pelo HPV e lesões cervicais pré-cancerosas (NIC2 ou maior). A Gardasil® tem a vantagem de também prevenir o desenvolvimento de verrugas cervicais benignas e papilomatose laríngea nos filhos. Devido à patogênese prolongada do câncer do colo do útero, levará muitos anos até que estudos de longo prazo sejam capazes de demonstrar uma redução na incidência de câncer do colo do útero nas mulheres vacinadas; entretanto, os modelos preveem uma redução substancial na incidência desse câncer. Essas vacinas podem ser a solução para a prevenção do câncer do colo do útero nos países industrializados e em desenvolvimento.

Parvovírus humanos

Tabela 1
Classificação

Família: Parvoviridae	Gênero	Espécie
Subfamília: Parvovirinae	<i>Erythrovirus</i>	Parvovírus humano B19
	<i>Bocavirus</i>	Bocavírus humano
	Não classificado	PARV4 e PARV5

Tabela 2
Estrutura e replicação

Estrutura (Fig. 1) Não envelopado Capsídeo: 60 capsômeros Diâmetro: 18 - 26 nm Genoma: ☐ DNA ☐ Fita simples ☐ Linear ☐ Senso positivo ou negativo ☐ ~ 5.500 bases São vistos capsídeos vazios Replicação (Fig. 2) Células-alvo ☐ Células progenitoras de eritróides (parvovírus B19) ☐ Trato respiratório (bocavírus)
--

Genoma e proteínas

A [Figura 3](#) mostra a estrutura do genoma dos parvovírus. A proteína não estrutural (NS) auxilia na replicação. VP1 e VP2 são proteínas estruturais, e VP1 difere da VP2 no comprimento.

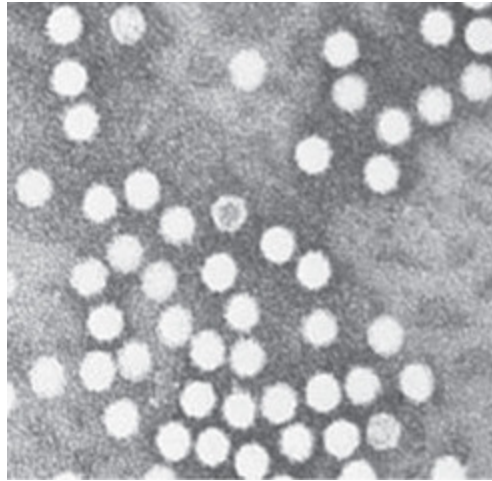


FIG. 1 Parvovírus. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

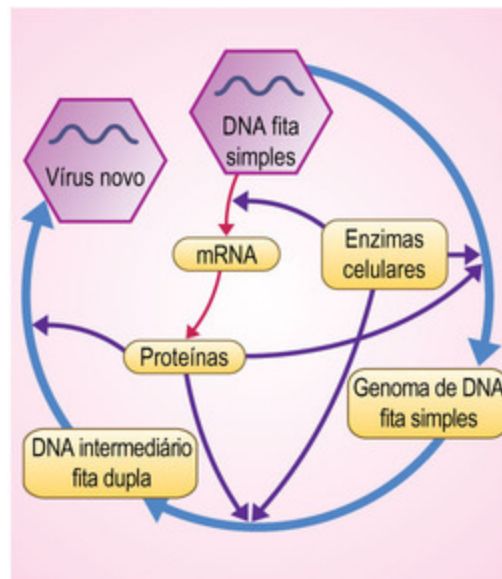


FIG. 2 Ciclo de replicação dos parvovírus.

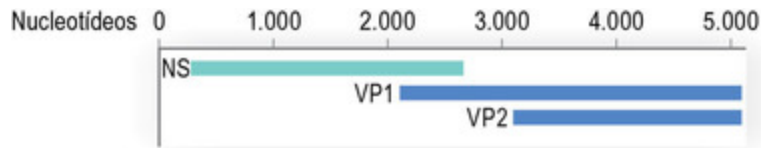


FIG. 3 Genoma dos parvovírus.

Epidemiologia

Parvovírus humano B19

Esse vírus só infecta os seres humanos, sendo encontrado no mundo todo. A infecção ocorre durante todo o ano, enquanto os surtos tendem a ser mais comuns entre o final do inverno e o início do verão, geralmente em escolas, onde as crianças são infectadas – eritema infeccioso ou quinta doença. As taxas de ataque podem ser de até 60%. Adultos suscetíveis podem ser infectados por contato durante esses surtos. Por volta da idade de 15 anos, 50% dos indivíduos apresentam IgG detectável; essa porcentagem aumenta com a idade. A infecção ocorre mais frequentemente pelo trato respiratório, mas pode ocorrer por transfusão de derivados de sangue.

Bocavírus humano

Esse vírus parece ter uma distribuição mundial, sendo disseminado pela via respiratória. Ele foi detectado em 3% a 11% dos casos de doenças do trato respiratório inferior infantil. O inverno é a estação com mais casos de infecção, com lactentes com menos de 2 anos apresentando o maior risco. Até o momento, isso é tudo que se sabe sobre sua epidemiologia.

Pare e pense

- Quais são as outras infecções virais para as quais se faz a triagem nos derivados de sangue?
- Que fatores você consideraria no diagnóstico diferencial de um paciente com anemia crônica que também desenvolve aplasia aguda?
- Quais as outras infecções que são importantes procurar na gravidez?

Patogênese

Parvovírus B19

O parvovírus B19 infecta as células usando como receptor os antígenos do sangue do grupo P, que está presente nas células precursoras dos eritroides, as principais células-alvo, e também nas células endoteliais e células miocárdicas fetais, que podem estar envolvidas na patogênese do exantema, vasculite, transmissão transplacentária e envolvimento cardíaco fetal. A infecção lítica dos precursores de eritroides resulta em anemia.

A entrada no organismo é geralmente pelo trato respiratório e a infecção se torna sistêmica. Ela é geralmente controlada por meio de uma resposta de anticorpos neutralizadores. São formados complexos imunes, resultando no exantema do eritema infeccioso, assim como na artropatia. A produção inadequada de anticorpos neutralizantes pode resultar em infecção persistente.

Bocavírus humano

Os lactentes são infectados pelo trato respiratório onde, acredita-se que ele se multiplique e cause um efeito citopático. Isso é tudo o que se sabe sobre a patogênese.

Quadro clínico

Parvovírus humano B19

O período de incubação do **parvovírus B19** varia de 4 a 20 dias, e a maioria da transmissão direta entre seres humanos ocorre entre 6 a 11 dias. Inicialmente, ocorre febre leve, mal-estar, mialgia e cefaleia e, após 2 a 5 dias, aparece um eritema nas bochechas com palidez perioral ([Fig. 4](#)), acompanhada de artrite leve, que é mais comum nos adultos. Um a 4 dias depois aparece um exantema maculopapular bilateral e simetricamente no tronco e membros, que se torna reticular ou semelhante à renda quando desaparece dias depois ([Fig. 5](#)). Nos adultos, é comum o desenvolvimento de neuropatia periférica, especialmente nos dedos das mãos e, algumas

vezes, nos dedos dos pés. Pode ocorrer uma artrite reativa, geralmente em mulheres adultas.



FIG. 4 O exantema da “síndrome da bofetada” do eritema infeccioso. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)



FIG. 5 Eritema infeccioso. Repare no eritema reticulado nas mãos. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

Uma crise aplástica transitória pode ocorrer em pacientes com anemia hemolítica, sendo geralmente grave. Nas mulheres grávidas, pode resultar na infecção do feto, com anemia e miocardite resultando em insuficiência

cardíaca e edema grave, conhecido como hidropisia fetal. No segundo trimestre, a perda do feto é preocupante. Não se acredita que ocorram malformações congênitas.

Bocavírus humano

O bocavírus humano causa infecção do trato respiratório em lactentes. Veja seção sobre infecções respiratórias virais.

Diagnóstico virológico

Sorologia: a presença de IgG indica infecção passada e geralmente persiste por toda a vida.

A IgM pode persistir por até 3 meses após uma infecção recente e não atravessa a placenta.

Isolamento: o exame pela microscopia eletrônica (ME) e a cultura são usados nas pesquisas.

Molecular: a reação em cadeia pela polimerase (PCR) pode detectar o vírus no sangue por semanas ou meses após a infecção, sendo utilizada para a triagem de sangue para doação em alguns países.

O bocavírus humano é geralmente diagnosticado pela PCR.

Tratamento específico

Não existe um tratamento antiviral disponível para as infecções por parvovírus. O tratamento sintomático da febre e artropatia pode ser útil. A transfusão de sangue pode ser útil nos fetos e nos pacientes com anemia crônica. As infecções crônicas podem responder à administração de imunoglobulina humana normal contendo anticorpos neutralizantes.

Prevenção

A prevenção não é prática, pois não existe vacina disponível; as infecções podem ser subclínicas e a viremia é maior antes do desenvolvimento do exantema específico. Pessoas reconhecidamente com fatores de risco devem ser isoladas de casos conhecidos e devem ser observadas após a exposição.

PARV4 e PARV5

O PARV4 é um vírus semelhante ao parvovírus B19, tendo sido encontrado no sangue humano. Ele pode se disseminar por transfusão de sangue, pela placenta e, possivelmente, por compartilhamento de agulhas. Ele foi ligado à anemia e hidropisia fetal, mas não pode-se chegar a uma conclusão definitiva nesse momento. Pode ser que seja um vírus incidental inofensivo. O PARV5 é relacionado ao PARV4, mas se sabe ainda menos sobre ele. No momento, não existem ferramentas diagnósticas disponíveis fora de um laboratório de pesquisa.

Pontos principais

- O eritema infeccioso, ou quinta doença, é uma doença comum na infância.
- Complicações da infecção por parvovírus B19 podem ocorrer em pacientes com anemia hemolítica, deficiências imunológicas e gravidez.

Hepadnavírus

Tabela 1
Classificação

Família: Hepadnavirus	
<i>Gênero</i>	<i>Espécie</i>
<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>
<i>Avihepadnavirus</i> (pássaros)	Vírus da hepatite B das marmotas
<i>Orthohepadnavirus</i>	Vírus da hepatite B do esquilo do solo
	Vírus da hepatite B humana: 8 genótipos A-H

Estrutura e replicação

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus esférico, algumas vezes pleomórfico, com um diâmetro de 40 a 80 nanômetros (Fig. 2). O genoma é um DNA circular parcialmente de fita simples com 3,2 kb. As proteínas são codificadas sobrepondo-se genes, de grandes para pequenos: a polimerase, as proteínas do envoltório ou de superfície (pré-S2, pré-S1 e S), pré-capsídeo (*pré-core*) e capsídeo (*core*) e a proteína X (Fig. 1).

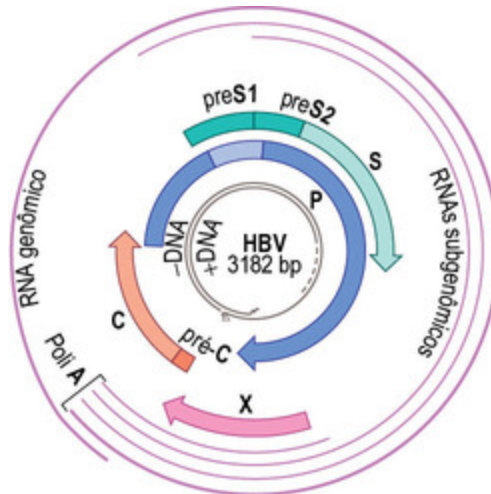


FIG. 1 Estrutura genômica do vírus da hepatite B.

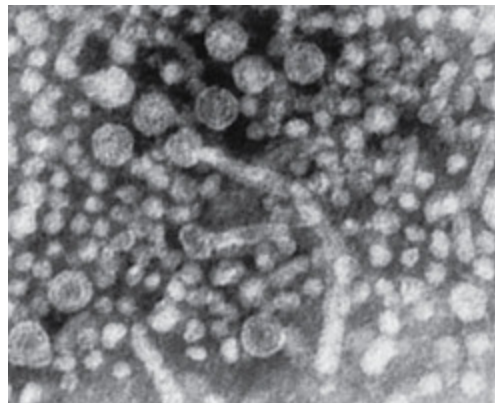


FIG. 2 Microfotografia eletrônica do HBV mostrando as partículas de Dane esféricas (vírions infecciosos). (A fotografia é uma cortesia do CDC/Betty Partin.)

A replicação se inicia pela ligação a receptores na superfície dos hepatócitos. O DNA é, então, transportado para o núcleo onde as polimerases celulares estendem o DNA parcialmente circular para formar um DNA circular covalentemente fechado. Os mRNAs são, então, produzidos para cada gene individual, que são traduzidos para produzir as respectivas proteínas. Um RNA pré-genômico é também transcrito, atuando como molde para a transcrição reversa, sendo necessário para a replicação viral.

O gene da polimerase codifica uma enzima com atividade de DNA polimerase e transcriptase reversa. As proteínas do *core* se agregam para formar um capsídeo contendo 240 capsômeros. Quando a transcrição começa a montante da região do *core* e pré-*core* (do genoma completo de RNA) o antígeno-e (AgHBe), uma proteína solúvel que não faz parte do vírion, mas é excretada no plasma, é produzido. A produção do antígeno-e (AgHBe) está normalmente acoplada à transcrição viral, sendo uma indicação da carga viral ou quantidade de vírus produzida, exceto nos casos em que ocorre mutação na região do pré-*core* ou *core* origina códons de parada. Vírus com mutação na região do pré-*core* ou *core* estão associados a altas cargas de HBV apesar da ausência do antígeno-e.

Epidemiologia

Tabela 2

Via de infecção	Fatores de risco
Sangue e derivados de sangue	Uso de drogas endovenosas, lesões por picada de agulha (trabalhadores da saúde), hemofilia
Horizontal	Transmissão sexual, crianças da África subsaariana (áreas rurais)
Vertical	Especialmente quando a mãe é uma portadora altamente infecciosa AgHBe positiva (sudeste da Ásia)

São produzidas três proteínas diferentes do envoltório. Se o mRNA inclui apenas S, uma proteína pequena (S, *small*) é produzida; se inclui S e pré-S1, é produzida uma proteína média (M, *medium*), e se inclui pré-S2, pré-S1 e S, é produzida uma proteína grande (L, *large*). As proteínas do envoltório estão ancoradas em uma membrana lipídica derivada da área entre o retículo endoplasmático e complexo de Golgi. Durante a infecção por HBV, a proteína S é superexpressa, agregando-se em filamentos e vesículas que podem ser diferenciadas pela microscopia eletrônica (ME) de um vírus infeccioso que contém um nucleocapsídeo.

Conforme as partículas do capsídeo são montadas, moldes de RNA genômico são encapsidados e a transcrição reversa prossegue dentro do

nucleocapsídeo. As proteínas do envoltório estão ancoradas nas membranas intracelulares de onde as partículas do nucleocapsídeo brotam, produzindo os vírions.

Patogênese

Período de incubação: 6 a 24 semanas (média de 12 a 14).

A doença hepática é causada por uma combinação de efeitos citopáticos virais e a resposta imune.

A **hepatite aguda** se segue à infecção inicial, sendo caracterizada por uma taxa elevada de replicação viral. O dano às células hepáticas resulta em níveis elevados de enzimas hepáticas no sangue e a obstrução dos pequenos tubos hepáticos devido à inflamação leva ao desenvolvimento de icterícia. Nos casos graves, a função hepática pode estar tão comprometida que a coagulação encontra-se alterada ou o paciente desenvolve encefalopatia hepática. Isso é chamado de hepatite aguda fulminante.

Entre 1% e 4% dos adultos, cerca de 70 a 80 dos lactentes e crianças e 90% dos recém-nascidos não se livrarão do vírus após a infecção aguda, desenvolvendo infecção crônica. A infecção crônica por HBV é definida como uma infecção que dura mais de 6 meses. Ela inclui um espectro que vai do portador crônico assintomático à hepatite crônica ativa com rápida progressão para cirrose.

Quadro clínico

A infecção aguda por HBV pode ser assintomática, causar doença aguda febril sem icterícia ou se apresentar como hepatite aguda ictérica. Essa é caracterizada pela perda de apetite, náusea, cansaço e febre. A icterícia aparece mais tarde no curso da doença. A presença de vômitos em excesso é um péssimo sinal prognóstico. A bioquímica do sangue mostra transaminases elevadas (frequentemente acima de 1.000 UI) e elevação mista das bilirrubinas conjugada e não conjugada. Nos casos mais graves, a coagulação sanguínea está alterada, de acordo com o tempo de sangramento. Isso pode ser acompanhado de encefalopatia hepática, que se caracteriza pela amônia plasmática elevada.

Diagnóstico virológico

O antígeno de superfície do HBV (AgHBs) é um marcador de hepatite ativa. Já que o antígeno-e da hepatite B (AgHBe) normalmente está associado à replicação viral ativa, ele é encontrado em infecções agudas, nos pacientes com hepatite crônica ativa e em um grupo de “superportadores” assintomáticos. Nos pacientes com hepatite B aguda, o desaparecimento do AgHBe e o aparecimento dos anticorpos específicos (anti-HBe) contra este antígeno indica recuperação e, nos pacientes com hepatite B crônica, geralmente está associado à resposta ao tratamento ou recuperação espontânea. A IgM anti-HBc (*core*) é detectada durante a fase aguda da hepatite e um pouco depois, quando é substituída pela IgG *anticore* (IgG anti-HBc). A IgM anti-HBc também pode ser observada em alguns casos de reativação de hepatite B crônica. A IgG anti-HBs indica imunidade: recuperação da infecção aguda ou vacinação bem-sucedida. No caso de vacinação, seria o único marcador presente. No caso de infecção aguda, o AgHBs geralmente desaparece antes que o anticorpo anti-HBs seja detectado. Exemplos de alterações temporais típicas nos marcadores sorológicos no caso de infecção aguda são apresentados na [Figura 3](#) e, na infecção crônica, na [Figura 4](#).

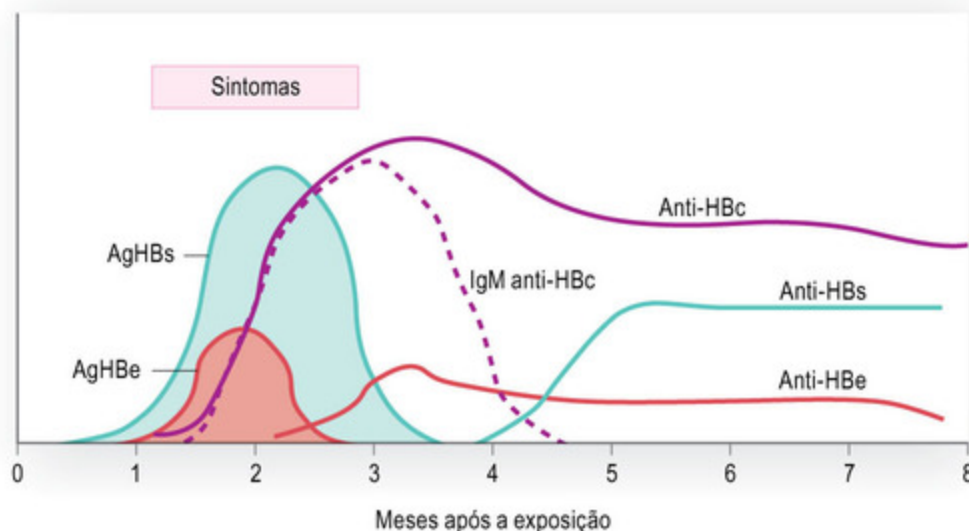


FIG. 3 Infecção aguda pelo vírus da hepatite B com recuperação.

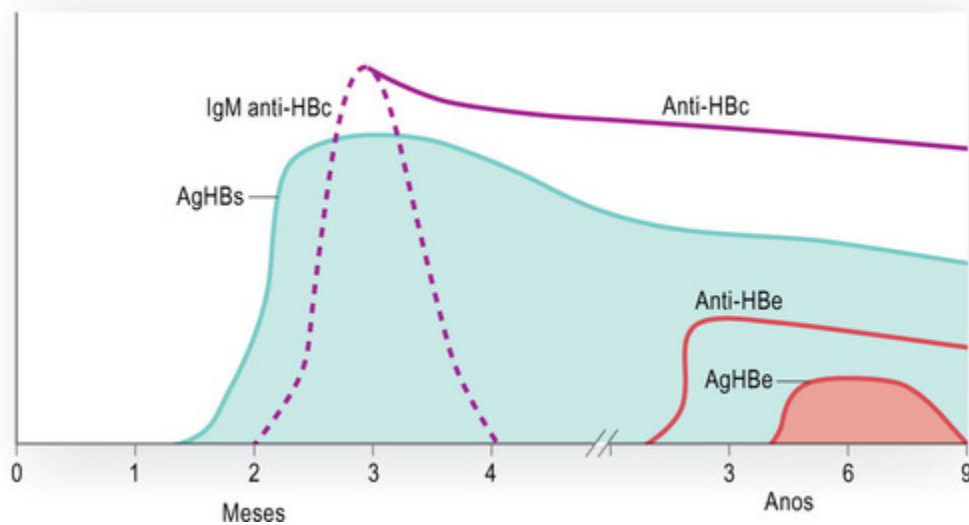


FIG. 4 Hepatite B crônica.

Tratamento específico

Os pacientes com hepatite crônica ativa – caracterizada pela presença de AgHBe e/ou cargas virais elevadas, dano celular hepático, detectado pelas transaminases elevadas, ou necrose e fibrose na biópsia, e em quem ainda não tem cirrose – se beneficiam com o tratamento. O interferon alfa ou análogos dos nucleosídeos, como a lamivudina, entricitabina, adefovir, entecavir e tenofovir, estão disponíveis para o tratamento.

Prevenção

A triagem de derivados de sangue, vacinação de pessoas de alto risco ou a imunização universal de crianças nos países endêmicos, assim como a prevenção de comportamentos de alto risco, como o uso de drogas endovenosas ou relação sexual sem preservativo (camisinha), são eficazes na prevenção da infecção.

Indivíduos não imunes que são expostos, como trabalhadores na área de saúde com lesões por picada de agulha ou filhos de mães infectadas, devem receber profilaxia pós-exposição, consistindo na administração simultânea da hiperimunoglobulina contra a hepatite B e a vacina administradas por via intramuscular em locais diferentes.

OceanofPDF.com

Vírus de RNA

OUTLINE

Capítulo 31: Retrovírus

Capítulo 32: Reovírus que causam doença humana

Capítulo 33: Bunyavírus

Capítulo 34: Orthomixovírus

Capítulo 35: Paramixovírus

Capítulo 36: Rhabdoviridae

Capítulo 37: Filovírus

Capítulo 38: Arenavírus

Capítulo 39: Calicivírus

Capítulo 40: Astrovírus

Capítulo 41: Picornavírus

Capítulo 42: Coronavírus humanos

Capítulo 43: Flavivírus

Capítulo 44: Togavírus

Retrovírus

Em 1975, Howard Temin e David Baltimore receberam o prêmio Nobel por sua descoberta da enzima transcriptase reversa que derrubou um princípio básico da biologia molecular – a de que a informação genética só se dá no sentido DNA > RNA > proteína. Essa enzima é encontrada em um grupo de vírus que pertencem à família Retroviridae, apesar de não ser exclusiva deles. Essa família inclui um grupo de vírus de RNA que se replica para produzir DNA a partir do RNA. O DNA é, então, incorporado ao genoma do hospedeiro por meio de uma enzima chamada integrase. Nessa fase, eles são conhecidos como *provírus*. Daí em diante, o vírus é capaz de se replicar como parte do DNA da célula do hospedeiro.

Retrovírus endógenos

Foram identificados mais de 98.000 retrovírus endógenos humanos (HERVs). Esses vírus constituem cerca de 5% do genoma, representando mais de 30 linhagens de vírus relacionados. Esses vírus se disseminam pela transmissão vertical pelo DNA da linhagem germinal. O papel dos HERVs no desenvolvimento de doenças não é bem compreendido. Eles podem participar do desenvolvimento de cânceres humanos e doenças autoimunes. Enquanto nos babuínos e camundongos os retrovírus endógenos (ERVs) são transmitidos como vírus infecciosos, esse não é o caso nos seres humanos. O foco será nos retrovírus exógenos que afetam os seres humanos – especialmente o HTLV e o HIV ([Tabela 1](#)).

Tabela 1
Classificação

Subfamília	Gênero	Exemplo	Hospedeiro
Orthoretrovirinae	<i>Alpharetrovirus</i>	Vírus do sarcoma de Rous	Galinhas
	<i>Betaretrovirus</i>	Vírus do tumor mamário de camundongo	Camundongos
	<i>Gammaretrovirus</i>	Vírus da leucemia murina	Camundongos
	<i>Deltaretrovirus</i>	Vírus linfotrópico T humano	Humanos
	<i>Epsilonretrovirus</i>	Vírus do sarcoma dérmico de Walleye	Peixes
	<i>Lentivirus</i>	Vírus da imunodeficiência humana	Humanos
Spumaretrovirinae	<i>Spumavirus</i>	Vírus espumoso símio	Símios

Classificação dos retrovírus exógenos

Estrutura e replicação

Esses vírus envelopados têm cerca de 100 nm de diâmetro ([Fig. 1](#)). Eles contêm duas moléculas de RNA de fita simples idênticas de 7 a 10 kb de comprimento. O envoltório é composto por um fragmento de membrana que é adquirido da célula do hospedeiro. As proteínas incluem proteínas gag, protease, pol e env ([Tabela 2](#)). O ciclo de multiplicação dos retrovírus é mostrado na [Figura 2](#).

Tabela 2
As principais proteínas retrovirais e suas funções

Proteína	Função
Gag	Capsídeo viral
Protease	Maturação (difere nos diversos vírus)
Pol/integrase	Síntese do DNA viral e integração ao DNA do hospedeiro
Env	Entrada do vírus na célula do hospedeiro

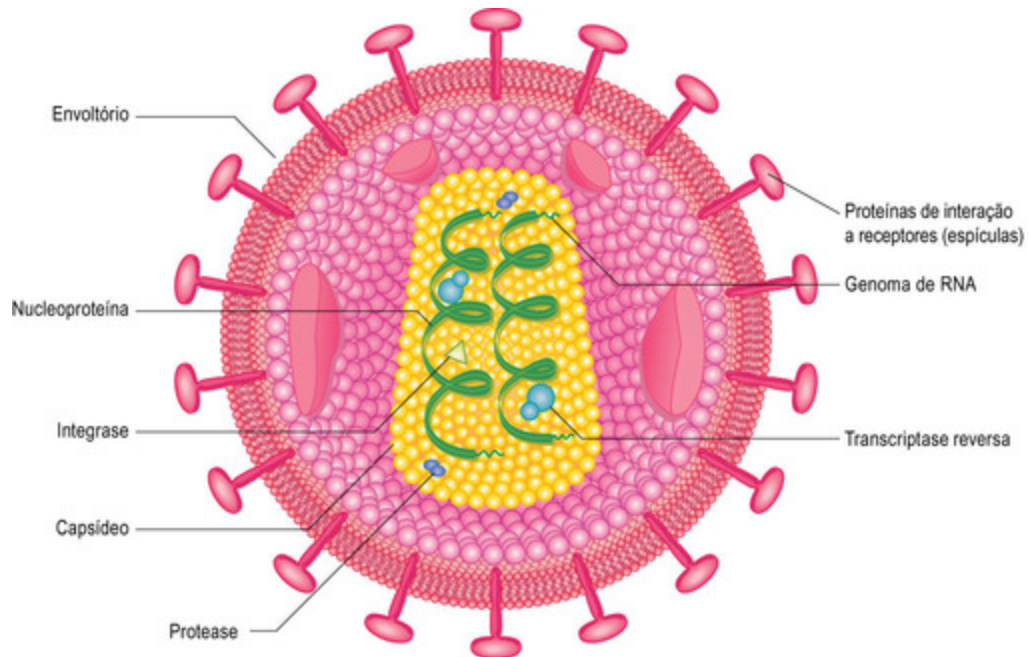


FIG. 1 Estrutura de um retrovírus.

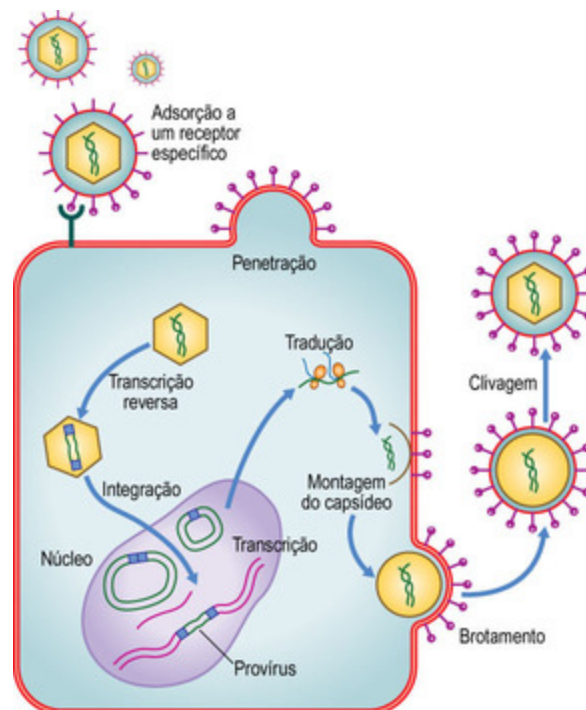


FIG. 2 Ciclo de multiplicação de um retrovírus

Vírus linfotrópico T humano

Quatro linhagens distintas de vírus linfotrópico T humano (HTLV) foram identificadas desde a descoberta do tipo 1 no início dos anos 1980. O HTLV-1 é reconhecido como causador de tumor maligno e doença neurológica em humanos, enquanto o HTLV-2 está associado a casos incomuns de doença semelhante à mielopatia/paraparesia espástica trópica associada ao HTLV-1 (HAM/TSP). Pouco se sabe sobre HTLV-3 e 4 e se eles causam doença nos seres humanos é motivo de debate.

Epidemiologia

Estima-se que 20 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas por HTLV-1 e a maioria permanecerá assintomática durante toda a vida. O vírus é endêmico no Japão, Caribe, Papua Nova Guiné, Américas Central e do Sul, África Central e na população aborígine da Austrália. A soroprevalência varia de 0,1% a 30% nas populações endêmicas, aumentando com a idade. A incidência é maior nas mulheres. O vírus pode ser transmitido sexualmente e pelos derivados do sangue que contêm elementos celulares (o HTLV-1 encontra-se, predominantemente, associado a células). Estima-se o risco de soroconversão após a transfusão de derivados do sangue contaminados em 40% a 60%. A transmissão do HTLV-2 foi associada ao compartilhamento de agulhas dos usuários de drogas endovenosas. O HTLV-1 também pode ser transmitido verticalmente, resultante de amamentação prolongada (> 6 meses) em áreas de prevalência elevada. O risco de uma mãe infectada de transmitir o vírus para o bebê pode ser de até 30%.

Quadro clínico

Leucemia de células T/linfoma do adulto

A leucemia de células T/linfoma do adulto (ATLL) (um linfoma não Hodgkin) pode se apresentar na forma cutânea, como leucemia aguda de células T, leucemia crônica de células T, assim como uma forma variante fulminante. A doença afeta, principalmente, os homens e o período de incubação varia de 15 a 20 anos. De 2% a 4% das infecções por HTLV-1

resultam no desenvolvimento de ATLL. Indivíduos com uma carga viral elevada de HTLV-1 são mais propensos a desenvolver a doença. Os pacientes podem apresentar concomitantemente lesões cutâneas, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e sede. Bioquimicamente, os níveis de lactato desidrogenase (LDH), assim como de cálcio, podem estar elevados. As células T malignas apresentam uma aparência polilobar ou em “flor” característica em esfregaços de sangue periférico ou de medula óssea (Fig. 3). As células infectadas apresentam um imunofenótipo de CD3 +, CD4+ e CD25+ (receptor da interleucina 2). O HTLV-2 foi associado à desordem linfoproliferativa, mas uma relação de causa e efeito com esse vírus ainda deve ser elucidada.

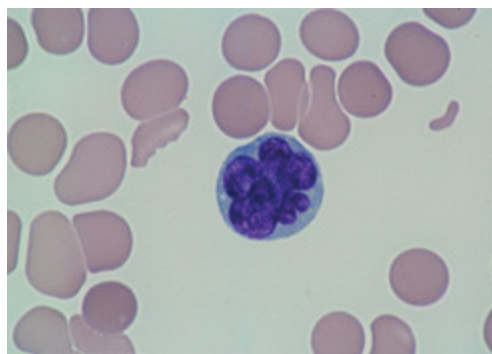


FIG. 3 Células em flor devido à infecção por HTLV (A fotografia é uma cortesia da Hematologia, Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch and National Health Laboratory Service.)

Mielopatia/paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-1

A mielopatia/paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) pode ocorrer logo após a infecção inicial pelo vírus. Ela é mais frequente nas mulheres do que nos homens. Clinicamente, a HAM/TSP apresenta-se com sinais do neurônio motor superior. Os sintomas incluem dor crônica nas costas, incontinência fecal e urinária, constipação e uma bexiga hiperativa. Distúrbios sensoriais podem ocorrer mais tarde no curso da doença. Deve-se considerar a HAM/TSP no diagnóstico diferencial de esclerose múltipla. A patologia de base inclui múltiplas lesões atróficas e

desmielinizantes disseminadas no cérebro e na medula espinal. A morte geralmente ocorre 2 anos após o início da doença.

O HTLV-1 está associado a diversas doenças inflamatórias, por exemplo, uveíte, polimiosite, alveolite, artrite, tireoidite e doença de Sjögren. O papel exato desempenhado pelo vírus em várias dessas desordens permanece desconhecido. O HTLV-1 também foi associado a determinadas infecções, por exemplo, a tuberculose, escabiose crostosa e estrongiloidíase. O HTLV-2 também foi associado à mielopatia.

Diagnóstico virológico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV é baseado na detecção sorológica da resposta de anticorpos contra o vírus e na detecção do genoma viral integrado (provírus) às células CD4 do hospedeiro.

Os ensaios imunoenzimático (EIE) de aglutinação do látex são usados como exames de triagem sorológicos para a infecção por HTLV e os ensaios positivos devem ser confirmados pelo Western blot. O Western blot também é capaz de distinguir entre os vírus HTLV-1 e HTLV-2. A reação em cadeia pela polimerase (PCR) também pode ser usada para detectar o ácido nucleico viral em espécimes de sangue periférico de doadores ou diagnosticar a infecção por HTLV em pacientes com ATLL. O líquido cefalorraquidiano pode ser investigado em pacientes com HAM/TSP para detectar a presença de níveis aumentados de proteína, pleiocitose linfocítica e anticorpos específicos contra o HTLV, assim como para a detecção do ácido nucleico viral pela PCR.

Pare e pense

- como os retrovírus se replicam?
- Quais são os possíveis locais de ação para os fármacos para bloquear a replicação dos retrovírus?

Tratamento

A ATLL tem um prognóstico sombrio. Tentaram-se os mesmos protocolos de tratamento usados para o linfoma de Hodgkin, mas com resultados

variados. Outros tratamentos tentados incluem o transplante de medula óssea, terapia de combinação com IFN alfa e AZT. As opções de tratamento para a HAM/TSP incluem o tratamento sintomático, vitamina C, esteroides anabólicos, fármacos citotóxicos, plasmaférese, IFN alfa e combinação de terapia antirretroviral.

Pontos principais

- Os retrovírus são vírus de RNA que se replicam através do DNA usando uma enzima transcriptase reversa.
- Os vírus linfotrópicos T humanos (HTLV)-1 e 2 demonstram um tropismo para os linfócitos T, resultando em infecção latente, por toda a vida, dessas células.
- O HTLV-1 é considerado um oncovírus devido a transativação pelo *tax*.
- A infecção pelo vírus HTLV-1 pode levar à leucemia de células T/linfoma do adulto (ATLL) ou a mielopatia/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).

Reovírus que causam doença humana

Table 1
Classificação

Família: Reoviridae

Gênero

Rotavirus: gastroenterite no mundo todo.

Coltivirus: “Vírus da febre do carrapato do Colorado” – doença febril, meningite e encefalite; transmitida por carrapatos encontrados na América do Norte.

Seadornavirus: infecções transmitidas por mosquitos, sudeste asiático – doença semelhante a gripe e, raramente, encefalite.

Orbivirus: várias espécies diferentes, surtos em mamíferos não humanos (epizoótico) transmitido por vetores – raramente causa infecção nos seres humanos.

Espécies de Rotavírus

Grupos A a G (apenas A, B e C causam infecção em humanos)

Rotavírus humanos foram classificados em 11G, tendo sido identificados 10P sorotipos

Tipos humanos mais comuns: grupo A (tipos G1-4 e 9; tipos P4 e 8)

Rotavírus

Estrutura e replicação

Um rotavírus (RV) tem um nucleocapsídeo icosaédrico trilaminar não envelopado de 100 nm. O nome vem do latim *Rota* que significa roda. Na microfotografia eletrônica, o vírus parece ter raios semelhantes aos de rodas de bicicleta (Fig. 1).

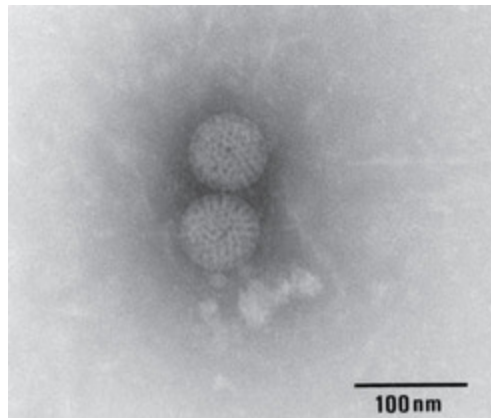


FIG. 1 Espécime de fezes com rotavírus. (A fotografia é uma cortesia do Prof. M. Taylor, University of Pretoria.)

A camada interna ou core consiste de VP1 - VP3 e contém 11 segmentos de RNA de dupla fita. Uma segunda camada é formada pelo VP6 (antígeno grupo-específico) e uma terceira camada é formada pelo VP7 (G ou glicoproteína) e VP4 (P ou proteína sensível à protease). O genoma segmentado codifica proteínas estruturais (VP) e também cinco proteínas não estruturais (NSP) NSP1 - NSP5.

Os vírus se ligam a receptores de ácido siálico nas células do hospedeiro no epitélio intestinal através da VP4 na camada externa; a clivagem da VP4 por proteases, como a tripsina, em VP5 e VP8, aumenta a infectividade. A ligação a receptores de integrinas é seguida de endocitose mediada por receptor. No citoplasma, a camada VP7 se desintegra. A transcrição e a replicação ocorre dentro da partícula de duplo capsídeo (DLP, *double-layered particle*), sendo mediada pela VP1 (polimerase-dependente) e VP3. São produzidos cap-mRNAs que são traduzidos para proteínas. Os mRNAs também atuam como moldes para a síntese de fitas negativas que são

transcritas em RNA de fita dupla. Esse RNA só é sintetizado no interior da partícula recém-formada, impedindo que o RNA de fita dupla desencadeie uma resposta forte de interferon. A DLP adquire VP4 e VP7 que constitui a camada externa brotando através do retículo endoplasmático, mas perde o envelope antes da maturação final. As partículas virais maduras são liberadas por meio da lise celular.

Epidemiologia

Os rotavírus são responsáveis por cerca de 50% dos casos de diarreia infantil nos EUA, sendo a principal causa de hospitalização devido à gastroenterite. No mundo inteiro, os rotavírus são responsáveis por 600 mil a 1 milhão de mortes por ano. Apesar de a transmissão fecal-oral ser a principal via de transmissão, a infecção respiratória também é possível. A infecção primária geralmente ocorre entre 6 meses e 2 anos de idade nos países temperados industrializados nos meses de inverno, apesar de, na África, as crianças geralmente se infectarem no primeiro ano de vida. A infecção inicial é geralmente mais grave. Surtos em unidades neonatais de tratamento intensivo podem causar morbidade grave.

Patogênese

Os rotavírus são transmitidos principalmente pela via fecal-oral. Os vírus são ingeridos e infectam os enterócitos maduros. A infecção pelo rotavírus causa citólise, liberando quantidades enormes de partículas virais. Espécimes de fezes de crianças com diarreia causada por esse vírus podem conter mais de 10^{10} a 10^{11} vírus por grama de fezes. Postulam-se os seguintes mecanismos para a diarreia causada pelos rotavírus:

A infecção citopática desnuda as microvilosidades, com a atrofia das vilosidades levando à redução na superfície de absorção, o que é acompanhado pela perda das enzimas da borda em escova e dos mecanismos de transporte, prejudicando a digestão. O dano celular inflamatório interfere no processo de absorção. Uma proteína viral, NSP4, também é responsável por induzir diarreia secretora, atuando como uma enterotoxina, e, finalmente, a liberação de neurotransmissores entéricos resulta no aumento da motilidade e secreção de líquido.

A resposta imunológica adquirida ao rotavírus se segue à apresentação dos antígenos do vírus às células T auxiliares e células B no tecido linfoide associado à mucosa gastrintestinal (GALT). A resposta imune natural e a resposta celular provavelmente desempenham um papel importante na eliminação do vírus, pois os níveis de IgA só atingem o pico depois de 14 a 17 dias, quando geralmente já houve a resolução da infecção. Os títulos de IgA tendem a persistir durante o primeiro ano após a infecção. São produzidos anticorpos tipo-específicos contra VP4 e VP7 e grupo-específicos contra VP6. A imunidade é tipo-específica, apesar de haver alguma proteção cruzada após a infecção inicial. Portanto, a infecção inicial é mais grave. Detectou-se viremia pelo rotavírus em alguns pacientes, podendo ser responsável pelos sintomas sistêmicos.

Quadro clínico

O período de incubação é de 1 a 4 dias. O início súbito de vômitos e diarreia pode levar rapidamente à desidratação. A doença dura de 3 a 9 dias. A gravidade pode variar de não evidente (mais comum em pacientes com menos de 6 meses de idade ou com mais de 5 anos) a desidratação grave, especialmente em crianças com vômitos frequentes, requerendo hospitalização e hidratação endovenosa. Os pacientes podem apresentar até 20 diarreias aquosas por dia e uma temperatura maior do que 39° C não é um achado incomum. Esse vírus também está associado à diarreia do viajante em adultos, diarreia crônica em pacientes HIV-positivos e doença disseminada em crianças com defeitos imunológicos congênitos. Os lactentes também podem apresentar doença respiratória e sistêmica.

Diagnóstico virológico

Como grandes quantidades de vírus são excretadas nas fezes, os métodos de detecção direta, como a microscopia eletrônica, ensaios de aglutinação ou ensaios imunoenzimáticos são relativamente sensíveis. Também existem técnicas especializadas para a sorotipagem dos rotavírus. A maioria dos rotavírus humanos não se multiplica bem em cultura de células; portanto, a cultura celular dos rotavírus está restrita a laboratórios de pesquisa. A eletroferotipagem, que separa os segmentos do vírus por eletroforese em

gel, também pode ser usada para a tipagem dos vírus. A transcrição reversa seguida da reação em cadeia pela polimerase (RT-PCR) é a técnica mais sensível para detectar a presença do rotavírus e os produtos da PCR podem ser usados para determinar o genótipo e a estirpe do vírus.

Tratamento específico

Não existe um tratamento específico. Na fase aguda da diarreia, é necessária a reidratação e reposição oral ou parenteral de eletrólitos, nas crianças com vômitos intensos ou desidratação excessiva. Na fase de convalescença, a má absorção e intolerância a lactose podem persistir por alguns dias, sendo necessária a instituição de uma alimentação sem lactose ou dieta elementar.

Prevenção

A amamentação reduz o risco de diarreia grave. Preceitos gerais de higiene podem reduzir o risco de infecção, mas como o vírus também pode se disseminar por aerossol, nem sempre é eficaz. A primeira vacina disponível, chamada **Rotashield**[®] (uma vacina tetravalente que consiste em dos vírus humanos G1, G2 e G4 e uma estirpe de rotavírus de macaco *rhesus*, G3) foi licenciada nos EUA em 1998. Entretanto, devido a uma incidência de intussuscepção de 1:10.000, a vacina foi retirada do mercado. Uma nova vacina, chamada **RotaTeq**[™] (Merck) foi licenciada nos EUA no início de 2006. Trata-se de uma vacina pentavalente de variantes gênicos (*reassortants*) de estirpes humanas-bovinas incluindo vírus com as proteínas G1-G4 e P1A[8]. Essa vacina demonstrou eficácia na prevenção da infecção pelo rotavírus, sendo segura. Ela é atualmente licenciada em mais de 85 países. Outra vacina, a **Rotarix**[®] (GlaxoSmithKline), uma versão atenuada da estirpe humana G1P1A[8] também demonstrou eficácia e segurança, sendo licenciada em 120 países. Como existe uma grande diversidade de rotavírus, há a preocupação de que o uso dessas vacinas levaria à seleção de estirpes virais que não correspondem aos vírus vacinais.

Coltivirus

O vírus da febre do carrapato do Colorado, um coltívirus, é transmitido pelo carrapato, *Dermacentor andersoni*, no oeste da América do Norte. Ele causa uma doença autolimitante semelhante à gripe na maioria dos pacientes. A doença é bifásica, com um período de incubação de 3 a 6 dias, seguido de melhora dos sintomas depois de aproximadamente 3 dias e recorrência depois de 1 a 3 dias. Ele raramente resulta em doença séria com meningite, encefalite, febre hemorrágica, pericardite e miocardite. Como não existe tratamento específico, o tratamento é de suporte e sintomático.

OceanofPDF.com

Bunyavírus

A família Bunyaviridae inclui numerosos vírus classificados em quatro gêneros. Eles têm cerca de 80 a 120 nm de diâmetro e possuem um envoltório. O genoma de RNA negativo de banda simples é organizado em três segmentos, cada um em um nucleocapsídeo no vírion: L (grande, codifica a transcriptase viral), M (médio, codifica as glicoproteínas do envelope) e S (pequeno, codifica a proteína do nucleocapsídeo).

Cada um dos quatro gêneros contém espécies patogênicas para os seres humanos além de diversos vírus que não os infectam ([Tabela 1](#)).

Tabela 1
Classificação

Gênero	Espécies importantes que infectam os seres humanos	Transmitido por
<i>Orthobunyavirus</i>	Encefalite da Califórnia Vírus Tahyna, Oropouche	Mosquitos
<i>Phlebovirus</i>	Febre da Sandfly (mosquito-pólvora) (também conhecida como febre do flebótomo ou <i>papatacci</i>)	Mosquito-pólvora
	Vírus da febre do Vale do Rift (Fig. 2)	Mosquitos; contato com sangue e tecido de animais infectados
<i>Nairovirus</i>	Febre hemorrágica Crimeia-Congo – FHCC (Fig. 2)	Carrapatos ixodídeos Contato com sangue e tecido de animais infectados Nosocomial, através de pacientes infectados
<i>Hantavirus</i>	Vírus Hantaan, Dobrava-Belgrado, Seoul, Puumala, Sin No mbre, Sangassou (Figs. 2 e 3)	Fezes e tecidos de roedores pela inalação ou inoculação (Figs. 3 e 4)

A maioria dos bunyavírus é transmitida por picada de insetos e alguns também podem ser transmitidos por meio do contato com tecidos e sangue de animais infectados, por exemplo, durante o abate. Uma exceção é o gênero hantavírus: a infecção é adquirida por inalação, raramente inoculação, das fezes de roedores. Os roedores infectados eliminam o vírus, que permanece infeccioso mesmo depois de seco. A infecção ocorre se a poeira contaminada for inalada, como ao varrer cabanas em florestas.

Durante a Guerra da Coreia, nos anos 1950, mais de 3.000 soldados das Nações Unidas (Fig. 1) foram afetados por uma doença febril acompanhada de insuficiência renal, chamada de febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR, Fig. 1). Uma doença semelhante foi descrita há muito tempo na China e doenças semelhantes, porém mais leves, foram relatadas na Rússia e Escandinávia. Em 1978, Lee *et al.* relataram o isolamento de um bunyavírus novo do camundongo do campo coreano, *Apodemus agrarius*. O novo vírus foi denominado Hantaan em homenagem a um rio que fica próximo à zona desmilitarizada que divide a Coreia do Norte e a Coreia do Sul.



FIG. 1 Paciente com febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) durante a Guerra da Coreia. (A fotografia é uma cortesia do National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.)

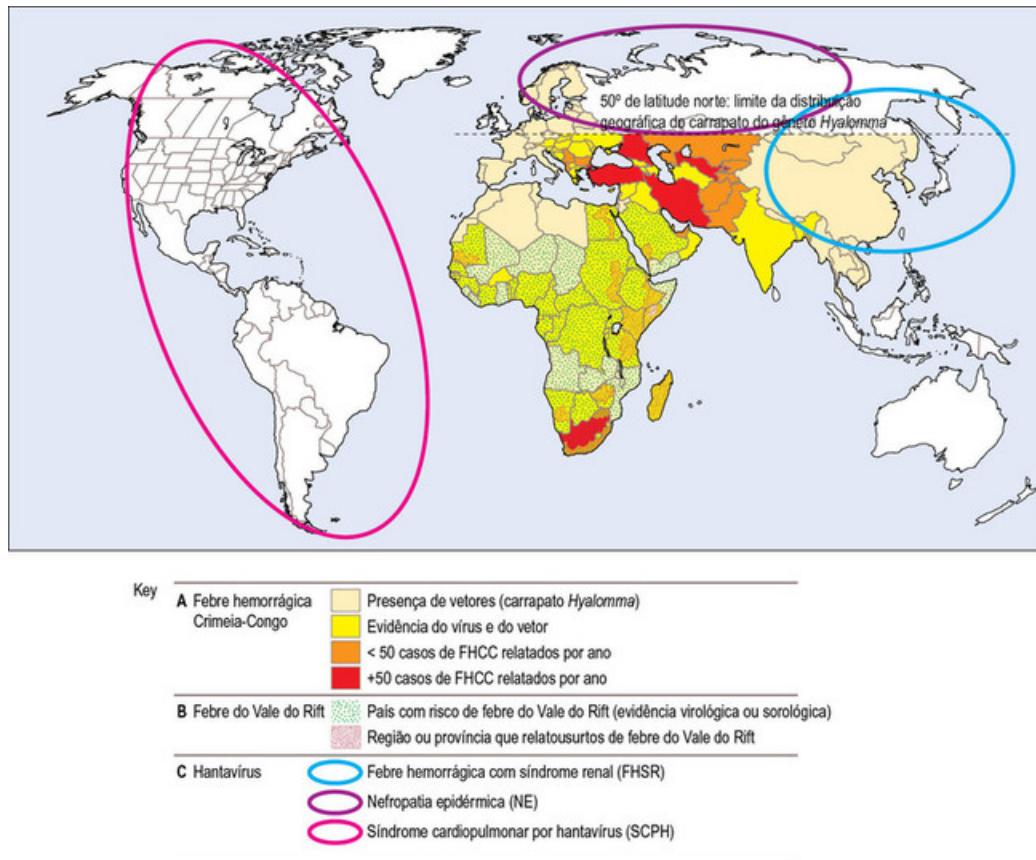


FIG. 2 Distribuição geográfica de doenças importantes causadas pelos bunyavírus: a) febre hemorrágica Crimeia-Congo, b) febre do Vale do Rift e c) hantavírus que causam febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), nefropatia epidérmica (NE) e síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) (Dados da OMS, Johnson *et al.*)

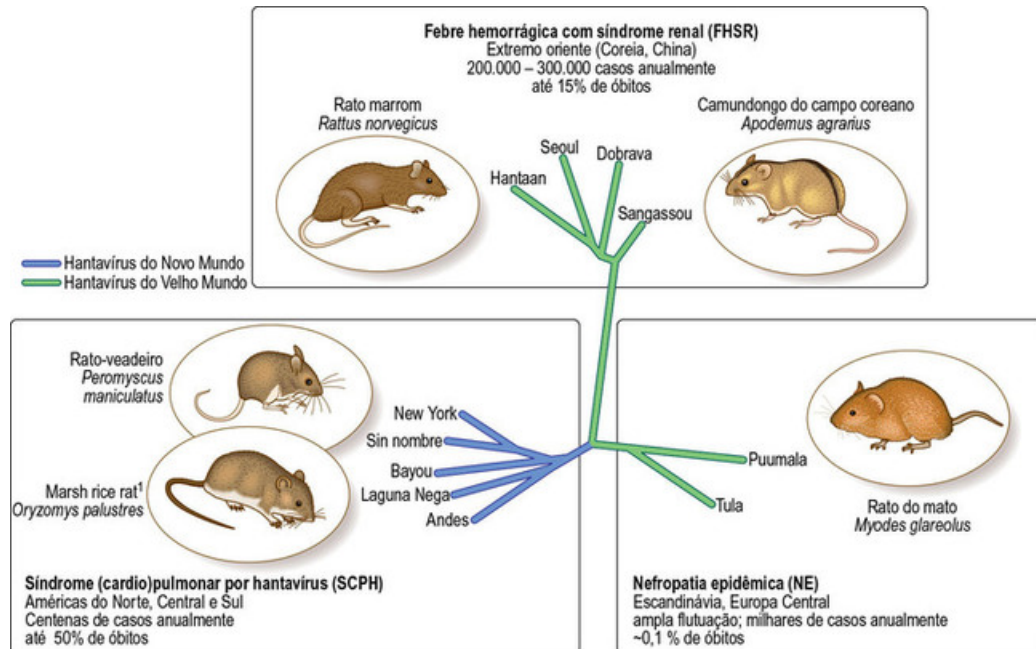


FIG. 3 Hantavírus Velhos e Novos importantes: seus hospedeiros e doenças associadas.

¹Nota da revisão científica: É uma espécie americana, portanto não tem tradução.

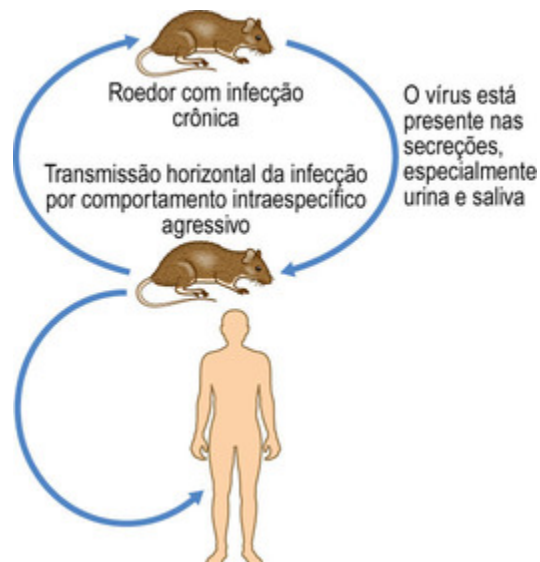


FIG. 4 Transmissão dos hantavírus. A infecção ocorre mais comumente pela inalação de poeira contendo secreções secas de roedores infectados pelo hantavírus.

Clinicamente, a FHSR se inicia agudamente com febre acima de 38,5° C acompanhada de dor nas costas e/ou de cabeça e/ou abdominal. Isso é seguido de insuficiência renal aguda: proteinúria e/ou hematúria, aumento dos níveis de creatinina e oligúria. Após a fase oligúrica, ocorre poliúria seguida da fase de convalescença. No entanto, a mortalidade é considerável.

Uma forma de FHSR clinicamente menos grave e raramente fatal ocorre em partes da Europa, onde é conhecida de Nefropatia epidêmica (NE), sendo causada por um hantavírus diferente que afeta diferentes espécies de roedores.

Em 1995, uma doença respiratória severa, aparentemente nova ocorreu na região dos “Quatro Cantos” (onde os estados do Arizona, Utah, Colorado e Novo México se encontram) dos Estados Unidos. Ela é caracterizada por febre, mialgia, náusea e vômitos, tosse, taquipneia, taquicardia, hipotensão e falta de ar na fase tardia da doença. Era causada por uma espécie de hantavírus até então desconhecida, o primeiro de uma longa lista de hantavírus que se sabe, atualmente, que ocorrem no Novo Mundo. Eles infectam diferentes espécies de roedores, afetando primariamente os pulmões e não os rins, causando a síndrome (cardio)pulmonar por hantavírus (SCPH). O primeiro desses vírus é conhecido como vírus *sin nombre* (em espanhol “sem nome”), pois os investidores no turismo local fizeram objeção a um nome que refletisse a localidade em que o vírus foi inicialmente isolado, Four Corners ou Murto Cañon, temendo pela reputação da região.

Com a exceção do Andes vírus, um dos hantavírus da América do Sul que causa a SCPH, os hantavírus não são transmitidos por contato direto entre pessoas.

Leitura recomendada

Swanepoel, R., Burt, F. J. Bunyaviridae. In Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Schoub B.D., Griffiths P.D., Mortimer P., eds.: *Principles and Practice of Clinical Virology*, ed 6, London: John Wiley & Sons Ltd, 2009.

Ulrich, R., Hjelle, B., Pitra, C., Krüger, D. H. Emerging viruses: the case ‘hantavirus’. *Intervirology*. 2002; 45(4-6):318–327.

World Health Organization (WHO): Fact sheet No208: Crimean-Congo haemorrhagic fever revised (November 2001). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/index.html>.

World Health Organization (WHO): Fact sheet No207: Rift Valley fever (revised May 2010). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs207/en/index.html>.

OceanofPDF.com

Orthomixovírus

A família Orthomyxoviridae contém três gêneros (ou tipos): os vírus da *Influenza A*, *B* e *C*. Eles podem ser diferenciados através de sua nucleoproteína (NP) e proteínas da matriz (M) que são antigenicamente distintas.

Os vírus da *influenza* têm um genoma composto de um RNA segmentado de fita simples negativo (*influenza A* e *B*: oito segmentos; *influenza C*: sete segmentos). O envelope viral contém dois antígenos glicoproteicos importantes na superfície: hemaglutinina (HA ou H) e neuraminidase (NA ou N) (Fig. 1). A HA é responsável pela adsorção ao receptor celular, mas ela deve, primeiro, sofrer clivagem pós-tradução, por uma protease semelhante à tripsina, em dois peptídeos, HA1 e HA2, antes do vírus se tornar infeccioso. A NA é enzimaticamente ativa, participando da maturação e liberação viral.

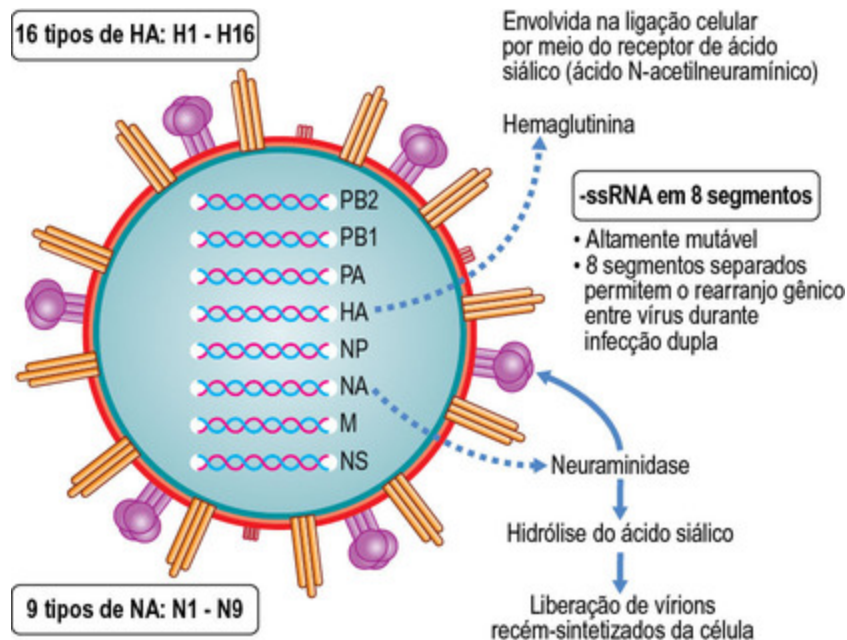


FIG. 1 Estrutura do vírus da *influenza A*.

Nomenclatura do vírus da *influenza*: tipo/localização do isolamento/número consecutivo/ano do isolamento, por exemplo, A/Sidnei/5/97 [H3N2]

Os vírus da *influenza* causam doença nos seres humanos segundo dois padrões distintos:

1. Epidemias que ocorrem regularmente. Em áreas temperadas e mais frias, essas epidemias ocorrem durante o inverno, enquanto nas áreas tropicais, elas ocorrem a qualquer hora. Variam em magnitude.

A *influenza* sazonal (epidêmica) pode ser causada pelos vírus da *influenza A* ou B (o vírus da *influenza C* está associado a uma doença semelhante ao resfriado, especialmente nas crianças). Conforme circulam na população humana, esses vírus sofrem mudanças antigênicas sutis e contínuas nos seus antígenos de superfície. Isso é chamado de variação antigênica do tipo *drift*, sendo provavelmente resultante da imunidade preexistente na população.

Apesar de a maioria das pessoas ter algum grau de imunidade preexistente devido a infecções passadas, a *influenza* é uma causa importante de morbidade e mortalidade em grupos de alto risco. Fármacos antivirais (adamantanos: amantadina, rimantadina; inibidores da neuraminidase: zanamivir, oseltamivir) estão disponíveis, mas a medida

profilática mais importante é a vacinação. Vacinas inativada (partículas ou subunidades virais) ou viva atenuada (FluMist®) estão disponíveis. Elas contêm uma variante de *influenza* A H1N1, uma de *influenza* A H3N2 e uma de *influenza* B. A vacinação deve ser repetida anualmente usando-se vacinas que incorporam as variantes que mais provavelmente circularão na estação vindoura. Uma rede de fiscalização global isola variantes do mundo todo para monitorar essas alterações ([Tabela 1](#)).

Tabela 1

Recomendações da OMS para as vacinas sazonais contra a *influenza*

Para a estação de 2009/2010 (hemisfério norte)	
☐	Semelhante ao vírus A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
☐	Semelhante ao vírus A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
☐	Semelhante ao vírus B/Brisbane/60/2008
Para a estação de 2010 (hemisfério sul)	
☐	Semelhante ao vírus A/Califórnia/7/2009 (H1N1)
☐	Semelhante ao vírus A/Perth/16/2009 (H3N2)
☐	Semelhante ao vírus B/Brisbane/60/2008
Para a estação 2010/2011 (hemisfério norte)	
☐	Semelhante ao vírus A/Califórnia/7/2009 (H1N1)
☐	Semelhante ao vírus A/Perth/16/2009 (H3N2)
☐	Semelhante ao vírus B/Brisbane/60/2008

Clinicamente, a *influenza* foi descrita como uma “doença que não muda causada por um vírus que muda”. Ela é transmitida por perdigotos respiratórios. Depois de um período de incubação curto (aproximadamente 48 horas), o início é súbito com febre, cefaleia, fotofobia, tremores, tosse seca, mal-estar, mialgia e garganta seca. A *influenza* não complicada dura 1 semana, mas a tosse e a fraqueza podem persistir por mais algumas semanas.

Complicações não são raras, sendo mais frequentes nos lactentes, idosos e pessoas debilitadas e com doenças crônicas (doença crônica das vias aéreas; doença cardíaca, hepática ou renal; diabetes; imunodeficiência). Elas se manifestam como infecções bacterianas secundárias como pneumonia, otite média, sinusite, raramente como pneumonia viral primária

(frequentemente hemorrágica) ou miocardite ou encefalite. Crianças com *influenza* que recebem ácido acetilsalicílico (Aspirina®) podem desenvolver a síndrome de Reye: encefalopatia e degeneração gordurosa do fígado, com uma mortalidade de 40% a 50%.

2. Pandemias ocasionais (epidemias globais). Ocorrem em intervalos irregulares e imprevisíveis: em 1918 ('gripe espanhola'), 1957 ('gripe asiática'), 1968 ('gripe de Hong Kong') e 2009 ('gripe suína').

A *influenza* pandêmica só é causada por um novo subtipo emergente do vírus da *influenza* A "humano". O mecanismo básico é uma mudança antigênica significativa, chamada de "variação antigênica do tipo *shift*", Isso se origina de um processo denominado de "rearranjo". Caso subtipos diferentes de vírus da *influenza* infectem o mesmo indivíduo, sua replicação pode causar o surgimento de uma progênie de vírus cujo genoma se origina de segmentos diferentes dos vírus "genitores".

Isso pode resultar em uma estirpe de vírus com um gene de hemaglutinina que codifica um subtipo diferente das que circulavam previamente na população humana. Assim, não haverá imunidade da população contra a nova variante do vírus e, se for transmitido eficientemente entre seres humanos e tiver uma virulência elevada, causará uma pandemia (Fig. 3).

Pássaros aquáticos abrigam diversas estirpes diferentes de vírus da *influenza* (Fig. 2). Portanto, eles são considerados como a fonte original de todas as infecções pelo vírus da *influenza* que acometem os porcos, cavalos, seres humanos e diversas outras espécies de animais. O rearranjo entre um subtipo de vírus aviário e um de mamífero pode ocorrer, por exemplo, nos porcos, que então transmitem a infecção para os humanos, ou pode ocorrer em um indivíduo que é infectado por um subtipo humano e outro animal ao mesmo tempo.

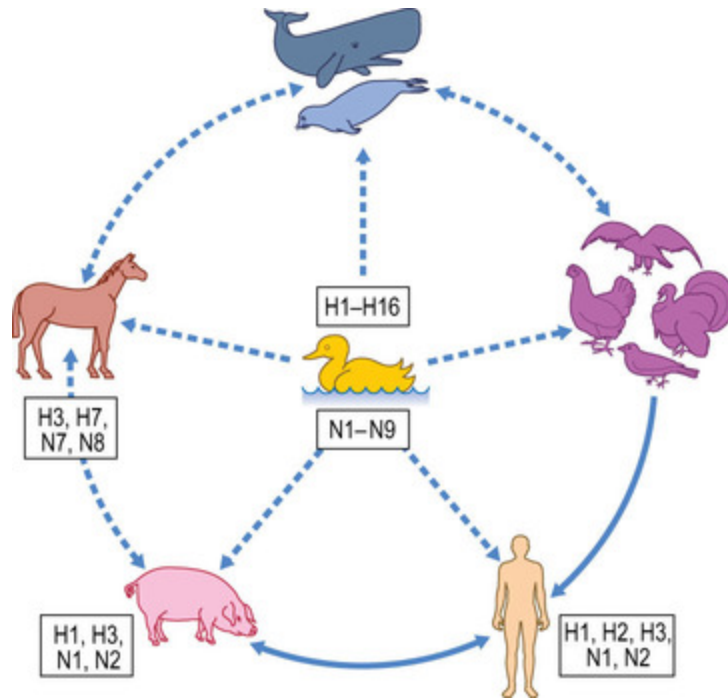


FIG. 2 Os vírus da influenza A são essencialmente vírus de animais.

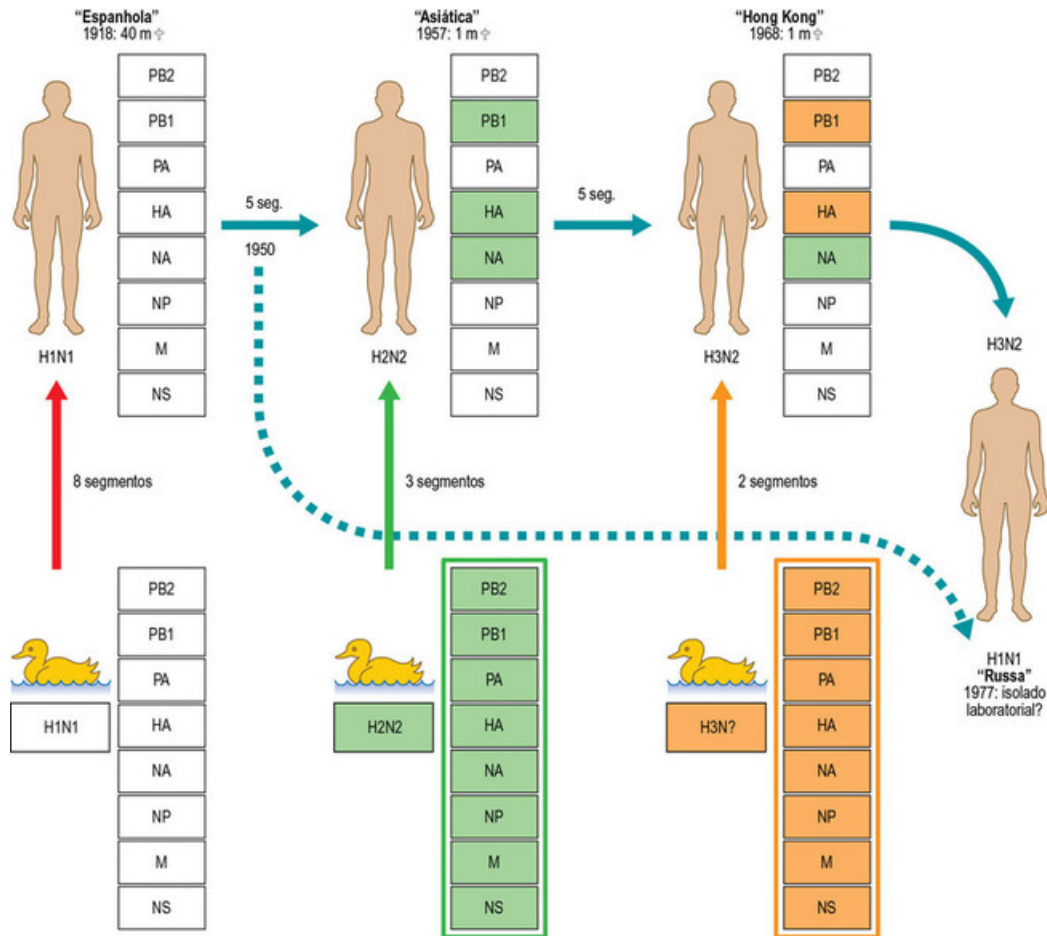


FIG. 3 Vírus da *influenza* A que causou pandemias no século XX e como eles emergiram.

Leitura complementar

Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W, editors: *Influenza Report 2006*, 2006, Amedeo Flying Publisher, Available online at: <http://www.influenzareport.com>.

Maritz, J., Maree, L., Preiser, W. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: The experience of the first six months. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010; 48(1):11–21.

Zambon, M., Potter, C. W. Influenza. In Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Schoub B.D., Griffiths P.D., Mortimer P., eds.: *Principles and Practice of Clinical Virology*, ed 6, London: John Wiley & Sons Ltd, 2009.

Paramixovírus

Tabela 1
Classificação

Ordem: Mononegavirales		
Família - Paramyxoviridae		
Subfamília	Gênero	Espécie
Paramyxovirinae	Respirovirus	Vírus da <i>parainfluenza</i> humana 1 + 3
	Morbillivirus	Vírus do sarampo
		Vírus da cinomose canina
	Rubulavirus	Vírus da peste bovina
	Henipavirus	Vírus da caxumba
Pneumovirinae		Vírus da <i>parainfluenza</i> humana 2 + 4
		Vírus Hendra
		Vírus Nipah
	Pneumovirus	Vírus sincicial respiratório humano
	Metapneumovirus	Metapneumovírus humano

Paramixovírus que causam infecções respiratórias comuns: vírus sincicial respiratório, vírus da *parainfluenza* 1 a 4, metapneumovírus humano

Epidemiologia

O vírus sincicial respiratório (VSR), os vírus *parainfluenza* 1 a 4 e o metapneumovírus humano (hMPV) são comuns no mundo todo. A disseminação ocorre pelo trato respiratório, com o contato com secreções infecciosas ou aerossol e perdigotos. O vírus sincicial respiratório é uma

das causas mais importantes de infecção respiratória séria no primeiro ano de vida e, por volta do terceiro ano de vida, a maioria das crianças já foi infectada. Ele geralmente é visto no inverno. Epidemias ocorrem facilmente em creches e enfermarias de hospitais com uma taxa de ataque elevada. O VSR também causa doença significativa em idosos e pacientes imunocomprometidos. A reinfecção é comum. O vírus da *parainfluenza* 3 causa doença do trato respiratório inferior mais grave do que os tipos 1, 2 e 4 em crianças pequenas, ocorrendo durante o ano todo com um pico na primavera, enquanto os tipos 1 e 2 ocorrem principalmente no outono, estando associados principalmente à laringotraqueobronquite ou coqueluche (crupe). Em 2001, descobriu-se o metapneumovírus humano. Ele causa epidemias sazonais no início da primavera, acreditando-se que contribua significativamente para a carga de doença respiratória em crianças pequenas e pessoas idosas, pois se encontra o hMPV em um número significativo de casos negativos para outros organismos. A doença respiratória que parece ter uma causa infecciosa, mas na qual não se encontra um organismo causador permanece sendo um problema de diagnóstico, podendo ser causada por um patógeno ainda não identificado.

Tabela 2

Estrutura e replicação

Estrutura

RNA de fita simples sentido negativo

Genoma com comprimento de 15.000 a 16.000 nucleotídeos

Aparência pleomórfica, simetria helicoidal com envelope

Diâmetro de 150 a 400 nm

Proteínas de superfície de importância: hemaglutinina-neuraminidase, fusão, glicoproteínas

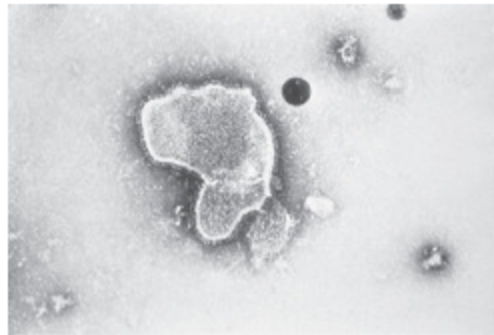


FIG. 1 Vírus sincicial respiratório. (A fotografia é uma cortesia do CDC/E. L. Palmer.)

Replicação

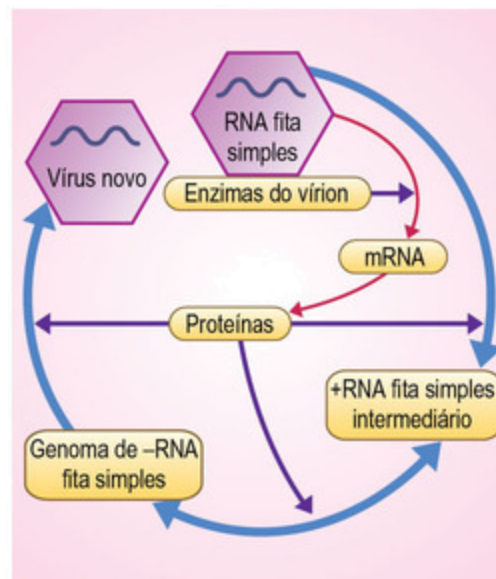


FIG. 2 Replicação dos paramixovírus.

Patogênese

O vírus entra pelo trato respiratório, geralmente os olhos ou o nariz, replicando-se multiplicando no epitélio do trato respiratório superior e, a partir disso, pode se disseminar de célula em célula para o trato respiratório inferior. Ocorrem inflamação e edema das vias aéreas com desprendimento das células epiteliais, o que pode resultar em um efeito de válvula em esfera, causando aprisionamento de ar com consequente hiperventilação.

Quadro clínico

Esses vírus causam doença dos tratos respiratórios superior e inferior e a doença pode variar de branda a grave. Para maiores detalhes, veja as seções sobre doenças do trato respiratório.

Diagnóstico virológico

Sorologia: tem pouco significado diagnóstico; utilizada para estudos epidemiológicos e pesquisa.

Isolamento: geralmente, os isolamentos virais em cultura são realizados em células de rim de macaco, a partir de espécimes do trato respiratório, mas os vírus também podem ser detectados por imunofluorescência em células epiteliais se a amostra for de boa qualidade. O teste rápido para o VSR é usado frequentemente.

Molecular: a reação em cadeia da polimerase (PCR), frequentemente realizada para um painel de vários vírus, é cada vez mais usada para o diagnóstico de todas as infecções respiratórias virais, mas nem sempre encontra-se disponível nos laboratórios.

Tratamento específico e prevenção

Vacinas para o VSR ainda estão sendo investigadas. Anticorpos monoclonais, sob a forma de palivizumabe, ou a imunoglobulina contra VSR podem ser usados para prevenir a infecção por esse vírus e casos graves podem ser tratados com a ribavirina. A maioria dos casos de infecção por VSR, vírus da *parainfluenza* e metapneumovírus são tratadas

sintomaticamente ou com tratamento de suporte. Entretanto, o diagnóstico é importante, pois pode influenciar o diagnóstico geral e o tratamento. Se os médicos estiverem cientes da presença do vírus, dependendo das evidências clínicas, eles podem optar por não usar antibióticos.

Sarampo

Epidemiologia

O vírus se dissemina especialmente por aerossol e secreções respiratórias que podem permanecer infecciosas por várias horas no meio ambiente. Os surtos são mais frequentes no inverno, quando é menos úmido e, nos países tropicais, a época das epidemias não é tão clara, mas elas tendem a ocorrer nas estações quentes e secas.

Antes do uso da vacina, o grupo etário mais afetado eram crianças na idade de 5 a 9 anos, mas atualmente dois grupos principais são afetados – as crianças com menos de 5 anos de idade que não foram vacinadas e as com idade entre 5 e 19 anos, quando houve falha da vacina devido à vacinação inadequada, presença de anticorpos maternos no momento da vacinação ou queda dos anticorpos com o tempo. Atualmente, o sarampo é raro devido a esforços mundiais. Existem planos para a sua erradicação – existe uma vacina eficaz que fornece imunidade para toda a vida, não existindo reservatório animal.

Patogênese

O vírus entra no organismo pelo trato respiratório superior ou da conjuntiva e a multiplicação inicial ocorre no local de entrada. Devido à viremia, o vírus segue para os linfonodos, disseminando-se para o resto do sistema reticuloendotelial e trato respiratório.¹ O período de incubação é de cerca de 10 dias.

Quadro clínico

Os sintomas prodrômicos incluem febre, mal-estar, conjuntivite e sintomas do trato respiratório superior e, algumas vezes, um exantema leve (urticária

ou macular) que desaparece antes que o exantema típico apareça. Nesse ponto, o paciente é altamente contagioso. Manchas de Koplik podem ser observadas, mas elas desaparecem 2 a 4 dias depois que os sintomas prodrômicos começam e enquanto o exantema se desenvolve. Conforme o exantema evolui, os sintomas pioram.

O exantema se inicia atrás das orelhas e na testa, disseminando-se para o tronco e depois para o resto do corpo durante cerca de 3 dias, após o que ele desvanece deixando uma descoloração marrom e uma descamação fina. Conforme o exantema atinge o seu pico, a febre desaparece, os sintomas melhoram, os títulos de anticorpo aumentam e os níveis virais caem. A [Figura 3](#) mostra o exantema do sarampo.



FIG. 3 Sarampo. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

Nos pacientes que receberam anticorpos contra o sarampo, materno ou parenteral, ou após a falha da vacina viva que forneceu apenas imunidade parcial, os sintomas podem estar presentes, mas serem atenuados.

O vírus do sarampo inibe a imunidade celular, o que pode ter implicações clínicas, como em pacientes com tuberculose, piorando significativamente essa infecção. A recuperação da imunodepressão pode levar até vários meses. Ocorreram mortes intrauterinas devido ao sarampo, apesar de não resultar em anormalidades congênitas nas crianças nascidas após a infecção intrauterina.

Sarampo atípico

Após a vacinação incompleta, geralmente com vacina inativada ou vacina inativada seguida de vacina com vírus vivo, pode-se ver uma forma mais grave da doença. (A vacina inativada foi usada no passado, mas não está mais disponível devido a esse efeito.) Existe um período de incubação de 7 a 14 dias seguido de cefaleia, mialgia, dor abdominal e febre alta. O exantema não é típico – ele se inicia na região perioral, disseminando-se para o resto do corpo. Inicialmente, é um exantema maculopapular eritematoso, mas se torna purpúreo, vesicular ou urticariforme. Ele está presente nas palmas das mãos e solas dos pés. A maioria dos pacientes desenvolve pneumonia.

Complicações

Pneumonia de células gigantes

Esta é uma doença vista em pacientes imunocomprometidos, podendo ser fatal. Há a formação de sincícios nos pulmões, ocorre proliferação de células alveolares e metaplasia escamosa do epitélio bronquiolar.

Encefalite por sarampo com corpos de inclusão

Essa é também uma doença de pacientes imunocomprometidos, comum em crianças com leucemia recebendo radioterapia, sendo também observada em pacientes infectados pelo vírus HIV. O período de incubação pode ser de algumas semanas a 6 meses e os sintomas começam com convulsões, geralmente mioclônicas, que são, em sua maioria, limitadas a um lado. Pode-se ver hemiplegia ou alteração do nível de consciência. Ela leva à morte em alguns meses.

Encefalite aguda pós-infecciosa

Ocorre em cerca de 1 em 1.000 a 5.000 casos de sarampo, afetando pessoas saudáveis. Quinze por cento dos casos são fatais e 20% a 40% dos sobreviventes têm sequelas neurológicas permanentes. Ela geralmente se inicia quando o paciente ainda apresenta o exantema, 8 dias após o início do sarampo, mas também pode ocorrer no estágio de pródrômo. Os pacientes

apresentam febre, cefaleia, convulsões, ataxia e coma. A condição parece resultar de uma reação autoimune contra a proteína básica da mielina.

Panencefalite esclerosante subaguda

É uma condição neurológica rara, progressiva e fatal que afeta cerca de 1 em 1 milhão de pacientes com sarampo agudo. Ela afeta um número um pouco maior de meninos do que de meninas, geralmente começando 6 a 8 anos após a infecção primária, mas às vezes pode levar de 20 a 30 anos para se desenvolver. O risco é maior nos pacientes que tiveram sarampo antes dos 2 anos de idade – metade dos pacientes com panencefalite esclerosante subaguda (PESS) estão nesse grupo. A PESS começa com uma redução do nível intelectual ou problemas psicológicos, mas nesse ponto pode-se não suspeitar de PESS até que o quadro clínico se torne mais claro. Os pacientes desenvolvem distúrbios visuais e de fala, assim como movimentos involuntários, coreiformes, e convulsões. As alterações no EEG são características – complexos de ondas lentas periódicos de amplitude elevada que ocorrem com os movimentos mioclônicos involuntários, com um intervalo de 3 a 20 segundos. O LCR apresenta altos níveis de IgG. Ainda não se sabe a razão do desenvolvimento da PESS, mas parece depender tanto de fatores virológicos, como um vírus deficiente ou mutante, quanto de fatores imunológicos que têm a ver com os anticorpos encontrados no LCR, que parecem inibir certas funções virais e não outras.

Osteíte deformante e otosclerose

O papel que o vírus do sarampo desempenha nessas condições não está claro, mas foram vistos corpos de inclusão intranuclear e intracitoplasmático, que reagem a anticorpos antiparamixovírus, semelhantes nos osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos e monócitos de pacientes com doença de Paget e otosclerose.

Diagnósticos virológicos

Sorologia: o diagnóstico do sarampo é primariamente clínico. Métodos sorológicos, como a reação de inibição da hemaglutinação, determinação do

aumento dos títulos de IgG ou detecção da presença de IgM podem ser valiosos.

Isolamento: a microscopia direta das células respiratórias pode revelar a formação de células gigantes enquanto a microscopia de imunofluorescência nas secreções respiratórias e sedimento urinário, após a remoção de anticorpos ligados do paciente, possibilita detectar a presença de antígenos virais nas membranas celulares. Células primárias de rim de macaco podem ser usadas na cultura dos vírus presentes em amostras do trato respiratório, lavado conjuntival ou urina.

Molecular: a reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser útil, mas é usada principalmente em pesquisa. Nos casos de PESS, o RNA pode não estar presente no LCR, pois o vírus permanece no meio intracelular e, portanto, não pode ser isolado.

Tratamento específico

O tratamento é de suporte, em que a nutrição adequada é uma preocupação nos países em desenvolvimento. A imunoglobulina, quando administrada nos primeiros 3 dias após a exposição, pode prevenir o desenvolvimento da doença ou reduzir a gravidade, mas não oferece nenhum auxílio depois de 6 dias. O uso de antibióticos é apropriado em caso de pneumonia, pois é difícil distinguir a pneumonia devido ao sarampo e à infecção bacteriana secundária. O uso de anticonvulsivantes e a reposição de líquidos/eletrólitos é importante no tratamento da encefalite pelo sarampo.

Prevenção

A vacina inativada levou a um aumento na incidência do sarampo atípico devido à imunidade incompleta. As vacinas vivas usadas atualmente (como a estirpe Edmonston-Zagreb e a estirpe de Schwartz) são mais atenuadas e seguras do que a estirpe Edmonston inicial. A incidência de encefalite é de 1 caso em 1 milhão de vacinados, enquanto a infecção natural pelo sarampo é de 1 em 1.000 a 5.000 casos.

Caxumba

Epidemiologia

Antes do uso da vacina, a maior incidência de caxumba ocorria em crianças na faixa etária de 5 a 9 anos. No entanto, como a doença é menos contagiosa do que outras doenças da infância, muitas pessoas só se contaminam com o avançar da idade, quando são mais propensas a serem sintomáticas – 90% dos que têm a caxumba entre 10 e 14 anos são sintomáticos enquanto todos com mais de 60 anos são sintomáticos. Algumas complicações são mais comuns após a puberdade – principalmente a orquite, ooforite e meningoencefalite, esta última é de duas a três vezes mais comum em homens do que nas mulheres.

Patogênese

O sítio primário de multiplicação é o epitélio da mucosa do trato respiratório superior e o olho. Destes, o vírus se dissemina para os tecidos linfoides locais, ocorrendo a viremia primária em que ele se dissemina para outros órgãos – geralmente a parótida, mas também o pâncreas, testículo, ovário e sistema nervoso central. Ocorre uma viremia secundária com mais disseminação. O vírus é excretado na urina e no leite materno, mas a principal via de transmissão é por gotículas do sistema respiratório. O interferon parece desempenhar um papel importante na patogênese, estimulando a produção de IgG, IgM e IgA assim como a imunidade celular. Não parece haver um risco maior para as crianças com imunodeficiência.

Quadro clínico

O quadro clínico clássico inclui a parotidite, que está presente em 95% das infecções sintomáticas. As infecções subclínicas representam cerca de 30% de todas as infecções naturais. O período de incubação é de 16 a 18 dias. Pode haver um pródromo com mal-estar, cefaleia, febre e mialgia. O edema de uma das glândulas parótidas é frequente (em 75% dos casos), geralmente seguido pelo da outra glândula 1 a 5 dias mais tarde. Algumas vezes, outras glândulas estão envolvidas e o edema sublingual e laríngeo causado pela

obstrução linfática pode ser problemático. O edema da parótida regride 7 a 8 dias depois. A [Figura 4](#) mostra uma criança com parotidite.



FIG. 4 Parotidite da caxumba. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

A caxumba foi a principal causa de meningite asséptica antes do uso geral da vacina contra a caxumba. O início varia de 1 semana antes do início da parotidite a 3 semanas depois. Os sintomas desaparecem de 3 a 10 dias depois e a recuperação normalmente é completa. Alguns pacientes (1 em 6.000 casos de caxumba) também apresentam sinais de encefalite, como convulsões, movimentos anormais, percepção sensorial anormal e sinais neurológicos localizados. A perda auditiva sensório-neural é uma complicação menos frequente da caxumba, com cerca de 1 em 15.000 casos desenvolvendo perda auditiva permanente.

Cerca de um quarto dos casos de caxumba em homens após a puberdade incluem casos de orquite com 20% a 40% sendo bilateral. Ocorre dor aguda e sensibilidade com aumento testicular. Os pacientes também podem desenvolver náusea e vômitos. Complicações tardias incluem infertilidade secundária à atrofia testicular. A ooforite é mais rara nas mulheres após a puberdade do que a orquite nos homens, não estando associada à infertilidade.

Outras complicações incluem: envolvimento de outras glândulas, como o pâncreas, próstata, glândulas lacrimais e outras glândulas salivares; artrite; miocardite; disfunção renal transitória; nefrite; trombocitopenia; aborto

espontâneo (entretanto, não há evidência de um aumento no risco de anomalias congênitas).

Pare e pense

- Quais são as outras infecções virais da infância passíveis de prevenção por meio da vacinação?
- Quais são as outras infecções virais que se disseminam facilmente nos hospitais?

Diagnóstico virológico

Sorologia: IgG e IgM; os níveis de IgG correspondem aos níveis de anticorpos neutralizantes.

Isolamento: pode-se fazer cultura da saliva e urina.

Molecular: a PCR fornece um diagnóstico mais rápido, sendo útil no LCR para o diagnóstico rápido da meningite.

Tratamento específico e prevenção

O tratamento é sintomático – controle da febre e uso de analgésicos. As vacinas com vírus vivo atenuado, a maioria das quais é produzida com a estirpe Jeryl Lynn, estão disponíveis por si só ou em combinação com o sarampo e a rubéola (MMR).

Henipavírus

Os vírus Hendra e Nipah são as duas espécies estabelecidas do gênero *Henipavirus*. Inicialmente, descobriu-se o vírus Hendra na Austrália seguido da descoberta do vírus Nipah na Malásia. Recentemente descobriram-se vírus semelhantes aos henipavírus na África.

Epidemiologia

Parece que os hospedeiros naturais dos henipavírus são as raposas voadoras (grandes morcegos comedores de frutas, [Fig. 5](#)) e outras espécies de

morcegos. Eles têm uma ampla variedade de hospedeiros e os vírus Hendra e Nipah podem infectar os seres humanos. Inicialmente, descobriu-se o vírus Hendra durante um surto em cavalos na Austrália com uma taxa de mortalidade elevada; subsequentemente, descobriu-se o vírus Nipah em um surto envolvendo porcos na Malásia e Cingapura. A emergência desses vírus se deve, provavelmente, ao aumento da invasão agrícola no habitat natural do morcego, como um pomar de frutas. A infecção humana parece resultar de contato com animais de fazenda infectados e não devido ao contato direto com os morcegos. A transmissão entre seres humanos é possível, especialmente nos casos em que a infecção resulta em doença respiratória.



FIG. 5 Desenho de Gustav Mützel de uma grande raposa voadora (*Pteropus vampyrus*), um tipo de mega-morcego comedor de frutas.

Patogênese

O vírus entra nas células depois de se ligar a receptores nos neurônios, músculo liso e endotélio dos vasos sanguíneos sendo seguido pela viremia. Os sintomas se correlacionam bem com o tropismo celular, sendo principalmente neurológicos e respiratórios.

Quadro clínico

A doença pode ser primariamente respiratória ou neurológica ou uma combinação das duas. Nos seres humanos, o vírus Nipah geralmente causa uma infecção neurológica, com 25% dos pacientes apresentando também sintomas respiratórios. Os sintomas de apresentação incluem febre, cefaleia, depressão da consciência e sintomas respiratórios leves com a progressão levando à piora dos sintomas respiratórios e dos sintomas da encefalite com edema/hemorragia pulmonar, dificuldade de deglutição ou para respirar, visão embaçada, convulsões, coma e, frequentemente, morte. Os sobreviventes da infecção pelo vírus Nipah podem desenvolver uma encefalite tardia.

A infecção parece ser assintomática em morcegos, mas a mortalidade é elevada em seres humanos e animais domésticos, na faixa de 40% a 75%.

Diagnóstico

A sorologia e a PCR para o *Henipavirus* não estão disponíveis na maioria dos laboratórios, sendo geralmente realizados em centros especializados.

Prevenção

Atualmente, não existe tratamento específico para esses vírus e o tratamento é de suporte. A Ribavirina demonstrou sucesso limitado. Estão sendo desenvolvidas vacinas para cavalos contra o vírus Hendra.

Pontos principais

- Atualmente, o sarampo é raro devido a vacinações bem-sucedidas realizadas em todo o mundo.
- O vírus do sarampo e sua vacina causam imunodepressão temporária.

- Após a puberdade, as complicações da caxumba podem ser mais graves.
- O vírus respiratório sincicial (VRS) é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em lactentes.

¹Nota da revisão científica: Após uma segunda viremia, o vírus também vai para a pele, SNC e outras vísceras, justificando a manifestação do exantema e outras complicações.

Rhabdoviridae

Classificação: Família Rhabdoviridae, gênero *Lyssavirus*

Tabela 1
Classificação

Genótipo	Fonte	Distribuição
Vírus da raiva	Cachorro, raposa, texugo, gambá, morcego	Disseminada
Vírus do morcego de Lagos	Morcegos, gatos	África
Mokola	Musaranhos, gatos	África do Sul, Nigéria, Camarões
Duvenhage	Morcegos insetívoros	África do Sul
Lyssavírus 1a e b do morcego europeu	Morcegos	Europa
Lyssavírus 2a e b do morcego europeu	Morcegos	Países Baixos, Reino Unido, Suíça
Lyssavírus do morcego australiano	Raposas voadoras, morcegos insetívoros	Austrália

Estrutura

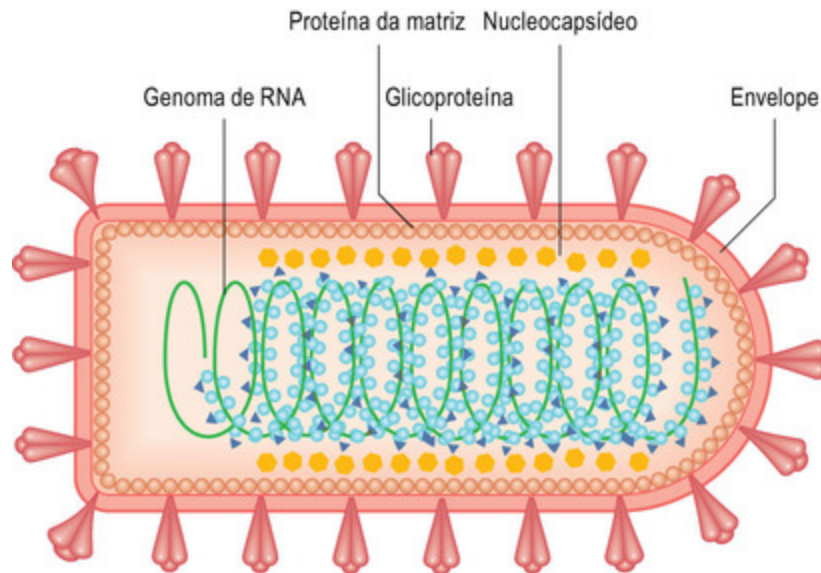


FIG. 1 Estrutura do vírus da raiva.

Epidemiologia

A raiva é enzoótica em diversos países. A maioria dos casos, exceto nos Estados Unidos, é devida a mordidas de cachorros com raiva. A raiva também pode ser transmitida por raposas, texugos, morcegos (EUA), gambás, coiotes e lobos.

A transmissão para os seres humanos geralmente ocorre pela mordida/lambida de um animal infectado. Descreveu-se a transmissão iatrogênica em associação com o transplante de córnea ou de outros órgãos sólidos. Os seres humanos contraíram a raiva pela inalação de preparados vacinais e possivelmente de secreções de morcegos em cavernas.

Patogênese

Após penetrar através da pele ou membranas mucosas, o vírus pode se multiplicar localmente, no músculo afetado, antes de entrar nos neurônios ou entrar diretamente no sistema nervoso ligando-se a receptores específicos e não específicos na célula nervosa, por exemplo, o receptor nicotínico da acetilcolina na junção neuromuscular.

O vírus é transportado para o sistema nervoso central por um sistema de transporte axonal retrógrado. A multiplicação intraneuronal ocorre nas

células dos gânglios dorsais e do corno anterior. Ocorre uma disseminação rápida do vírus pelo SNC e centrifugamente para locais periféricos, incluindo as glândulas salivares, lacrimais, adrenais, coração, pulmões e pele. Não ocorre viremia.

Quadro clínico em animais

Pode-se reconhecer os animais com raiva devido ao seu comportamento anormal que inclui: irritabilidade, perambulando inquietamente por quilômetros, ataques não provocados aos seres humanos, hipersalivação, disfagia, tremores, paralisia da mandíbula, pescoço ou extremidades e uma alteração na qualidade do latido. Nem todos os animais infectados morrem.

Quadro clínico nos seres humanos

O período de incubação da raiva nos seres humanos é geralmente de 20 a 90 dias, mas pode ser de até 19 anos! Observaram-se períodos de incubação mais curtos em crianças, com mordidas na cabeça, pescoço e face (uma distância mais curta até o SNC), com mordidas múltiplas, uma inoculação viral grande e mordidas em áreas com grande densidade de nervos.

A encefalite causada pelo vírus da raiva pode ser precedida de sintomas prodrômicos, como febre, alterações do humor, agitação, medo, inquietação, irritabilidade, insônia, pesadelos e depressão. Os pacientes também podem se queixar de mal-estar, perda do apetite, cefaleia, cansaço e dor de garganta. Cinquenta por cento dos pacientes se queixam de prurido e parestesia no local da ferida. Tremores e fasciculações podem estar presentes. A encefalomielite da raiva geralmente ocorre 1 semana depois do pródromo. Ela pode se apresentar clinicamente de duas maneiras. A raiva furiosa (excitada, louca) é a forma mais comum, sendo caracterizada por uma série de espasmos inspiratórios nos músculos respiratórios precipitados pela visão, o pensamento ou o som da água. A isso se chama de *hidrofobia* (medo da água), sendo patognomônico da doença. Os espasmos também podem ser desencadeados por jatos de ar na pele exposta ou *aerofobia*. O paciente tem períodos de excitação e também de “lucidez”. Os pacientes podem apresentar instabilidade autonômica disseminada com aumento da secreção de saliva, suor e lágrimas. Eles também podem apresentar

elevações transitórias na pressão arterial, taquicardia, anormalidades no ECG, defeitos pupilares e síndrome de Horner.

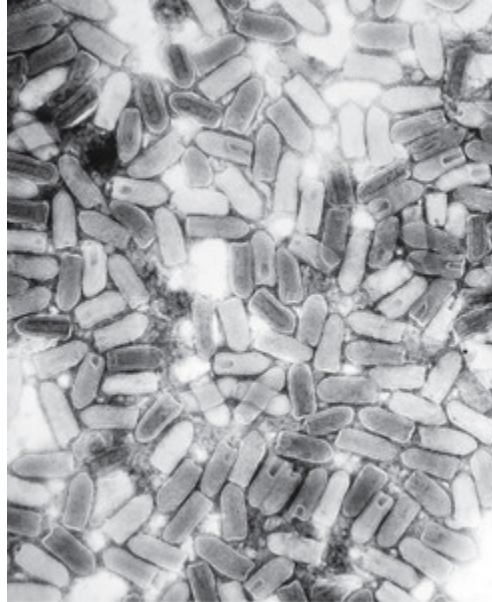


FIG. 2 Microfotografia eletrônica de um rabdovírus. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Fred Murphy.)

As manifestações neurológicas podem incluir convulsões, opistótono, alucinações, sinais referentes ao neurônio motor superior, meningismo, movimentos anormais e coma.

A forma paralítica da doença inclui paralisia ascendente progressiva, disfunção de esfíncteres e paralisia respiratória inevitável.

A TC e a ressonância magnética podem ser normais, especialmente se feitas no início da doença.

Diagnóstico virológico

Tabela 2

Diagnóstico virológico

Espécime	Técnicas laboratoriais
☐ Animal ☐ Cérebro em 50% glicerol – soro fisiológico	1. Microscopia eletrônica
☐ Ser humano: <i>ante mortem</i> ☐ Líquido cefalorraquidiano	2. Esfregão de tecidos – Detecção direta do Ag/imunofluorescência
☐ Saliva	3. Cultura/isolamento:
☐ Raspagem de córnea	☐ Animal (camundongo)
☐ Soro	☐ Linhagem de células – neuroblastoma de camundongo
☐ Biópsia de pele da nuca	☐ Células, células de rim de filhote de <i>hamster</i> (BHK)
☐ Ser humano: <i>post mortem</i> ☐ Cérebro – tronco cerebral, cerebelo, hipocampo em 50% glicerol em soro fisiológico	4. Molecular – reação em cadeia pela polimerase (PCR)
	5. Sorologia – LCR e soro a partir da segunda semana
	6. Histopatologia

Tratamento da raiva

A taxa de mortalidade da raiva é de aproximadamente 100% quando não é administrada a profilaxia. O tratamento é paliativo e inclui sedação e analgesia.

Prevenção/profilaxia

Diversas vacinas inativadas contra a raiva estão disponíveis, sendo registradas para a profilaxia antes e após a exposição. As vacinas produzidas em cultura celular estão licenciadas para aplicação intramuscular assim como a administração intradérmica.

A profilaxia antes da exposição está indicada nos residentes ou viajantes para áreas endêmicas e em exposição ocupacional de grande risco, por exemplo, trabalhadores de laboratório envolvidos na pesquisa da raiva ou desenvolvimento de vacinas, veterinários e cuidadores de animais ou biólogos. A profilaxia antes da exposição simplifica a profilaxia pós-exposição (PPE), eliminando a necessidade da imunoglobulina antirrábica (HRIG) e diminuindo o número de doses de vacina.

Reporte-se à [Tabela 3](#) e [Fig. 3](#) para as indicações e o tempo da profilaxia antirrábica.

Tabela 3
Categorias de risco para a administração da profilaxia pós-exposição

Categoria de risco	Tipo de exposição	Ação a adotar
1	Tocar ou alimentar o animal infectado Lamber a pele intacta	Nenhuma ação será necessária se a história for confiável, se não houver risco, o mesmo da categoria 2
2	Morder a pele Arranhão superficial sem sangramento Lamber a pele com solução de continuidade	Tratamento da ferida – lavar bem, esfregando com escova e lavando com água, sabão e uma solução de etanol/povidine a 70% por > 15 minutos. Evite suturar e usar bandagens compressivas Vacina antirrábica – parar a vacinação se for comprovado que o animal não tem raiva Não se deve administrar a imunoglobulina antirrábica
3	Mordidas/arranhões que penetram a pele com sangramento Lamber membranas mucosas	Tratamento da ferida Tratamento antitetânico/antibióticos, se houver indicação Vacina antirrábica – parar a vacinação se for confirmado que o animal não tem raiva A imunoglobulina antirrábica está indicada



FIG. 3 O momento de se aplicar o cronograma da profilaxia da raiva.

A aplicação do dobro da primeira dose da vacina antirrábica na PPE está indicada em pacientes imunodeprimidos e idosos com insuficiência

cardíaca congestiva, quando houver uma demora de mais de 48 horas após a exposição e quando o paciente está tomando determinados fármacos, por exemplo, cloroquina, AINE (anti-inflamatórios não esteroidais) e corticosteroides. A administração da vacina e da imunoglobulina antirrábica é considerada segura durante a gravidez, não devendo ser negadas, quando indicadas.

OceanofPDF.com

Filovírus

A família Filoviridae é uma de quatro famílias da ordem Mononegavirales (as outras são a Bornaviridae, Rhabdoviridae – incluindo o vírus da raiva – e Paramyxoviridae – incluindo o vírus do sarampo e muitos outros), caracterizadas pelo seu genoma de RNA senso negativo não segmentado. Sob a microscopia eletrônica, as partículas de filovírus parecem ser pleomórficas: como filamentos longos e finos (latim, *fillum* = fio), algumas vezes ramificados ou enrolados, dando a eles uma aparência característica de cajado de pastor.

Infecções humanas por filovírus são eventos raros, mas espetaculares, frequentemente causando surtos dramáticos com taxas de mortalidade elevadas, geralmente afetando instalações de saúde.

O início da doença é súbito, começando com cefaleia severa e mal-estar e, 5 a 7 dias depois, os pacientes desenvolvem manifestações hemorrágicas intensas, frequentemente com sangramento em diversos locais. As taxas de fatalidade variam de 25% a mais de 80%, tornando os filovírus um dos patógenos humanos mais virulentos. De fato, eles são tão virulentos que as epidemias tendem a ser autolimitantes: a maioria dos indivíduos morre muito rápido para sustentar uma transmissão continuada do vírus, enquanto os que escaparam da doença fogem da cena de horror.

O primeiro surto reconhecido de infecção por filovírus ocorreu em Marburg e Frankfurt am Main, Alemanha, e em Belgrado, então Iugoslávia, em 1967: Macacos recém-importados de Uganda adoeceram e os cuidadores de animais, veterinários e trabalhadores de laboratório que tiveram contato com os animais doentes ou seu tecido e sangue desenvolveram uma doença grave caracterizada por sangramento profuso.

As investigações revelaram um vírus até então desconhecido ([Fig. 1](#)) que chamaram de vírus de Marburg em homenagem à cidade onde ele foi isolado pela primeira vez.



FIG. 1 Microfotografia eletrônica colorida de partículas do vírus de Marburg realizadas em 1968 por F. A. Murphy. (A fotografia é uma cortesia do CDC/ F. A. Murphy).

Em 1976, epidemias de doença hemorrágica semelhante ocorreram em Yambuku, no norte do Zaire, e em Maridi, no sul do Sudão ([Fig. 2](#)). A epidemia no Zaire afetou 318 pacientes com uma mortalidade de 88%, enquanto no Sudão foram 284 pacientes com uma mortalidade de 53%. Ambas foram causadas por filovírus; entretanto, esses vírus eram distintos do vírus de Marburg e entre eles, tendo sido denominados de vírus Ebola-Zaire e Ebola-Sudão.



FIG. 2 Equipe de vigilância de epidemia viajando pela floresta próxima a Yambuku, Zaire (atualmente, República Democrática do Congo) durante uma epidemia do vírus Ebola em 1976. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Joel Breman/Lyle Conrad.)

Desde então, identificaram-se mais três espécies de vírus Ebola: o Ebola-Costa do Marfim, que infectou uma cientista suíça que fez uma autópsia em um chimpanzé morto na floresta Tai, na Costa do Marfim, em 1994; ela sobreviveu, sendo o único caso conhecido nos seres humanos. O Ebola-Boundibugyo que causou um surto na Uganda em 2007 com 93 casos. O Ebola-Reston é o único filovírus originário de um país fora da África, as Filipinas. Ele é patogênico para macacos e porcos, mas, por enquanto, não para os seres humanos.

Em várias epidemias do vírus Ebola, geralmente prolongadas, na África central, morreram muitos primatas e outros animais. O abate de animais infectados pode levar à infecção da população humana com a consequente disseminação direta entre humanos. A grande virulência da doença causada pelo Ebola em gorilas e outros animais é preocupante em termos de conservação, mas os exclui como reservatórios naturais. O mais provável é que os gorilas contraíam a infecção pelo contato com as espécies que servem de reservatório para o vírus; no caso dos chimpanzés, provavelmente quando eles caçam animais menores para comer.

Diversos estudos tentaram identificar o reservatório. Desde os anos 1970, os morcegos figuram na lista dos principais suspeitos: Casos iniciais de epidemias se deram muito próximos a ninhos de morcegos ou visitaram

cavernas usadas por morcegos. Entretanto, apenas nos últimos anos pesquisas e estudos experimentais demonstraram a suscetibilidade e infecção natural dos morcegos frugívoros pelos filovírus (raposas voadoras, família Pteropodidae) que, atualmente, acredita-se serem os hospedeiros naturais desses vírus. Epidemias de febre hemorrágica causada pelos vírus de Marburg e Ebola parecem estar aumentando de frequência e magnitude; as razões para isso não estão claras. Os filovírus se disseminam por contato direto entre pessoas pelo sangue ou de outros fluidos corporais (fezes, vômito, urina, saliva, secreções respiratórias e sêmen) durante a fase sintomática da doença, mas não durante o período de incubação. Publicaram-se diretrizes para melhorar os procedimentos de controle de infecção em hospitais nos países em desenvolvimento onde, algumas vezes, falhas gritantes, como reutilização de agulhas não esterilizadas, favoreceram a transmissão nosocomial. O tratamento dos casos é de suporte; o principal foco é a prevenção da transmissão. Algumas vacinas experimentais demonstraram resultados iniciais promissores em estudos com animais, podendo estar disponíveis para os seres humanos e para espécies de animais ameaçadas no futuro.

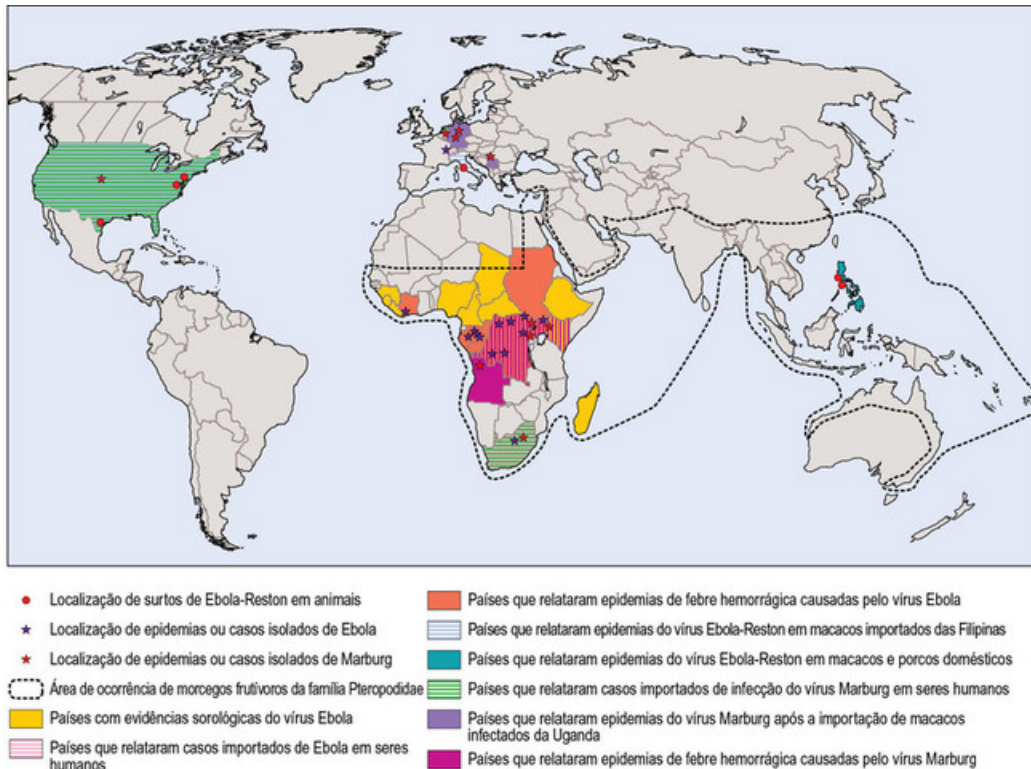


FIG. 3 Distribuição geográfica de epidemias e casos de febres hemorrágicas causadas pelos vírus Ebola e Marburg e áreas onde ocorrem morcegos frugívoros (família Pteropodidae). (Dados do Global Alert and Response Dept., OMS.)

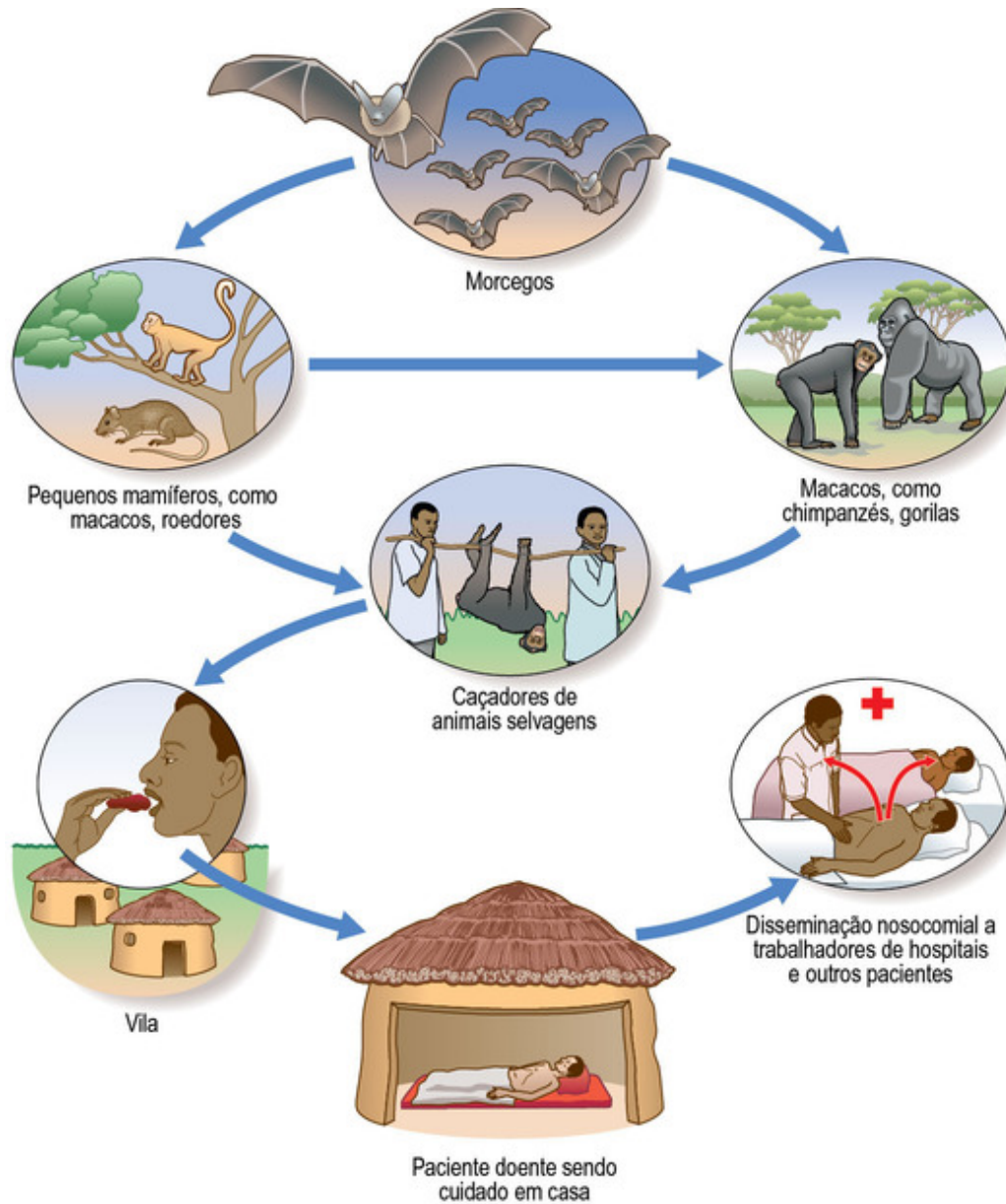


FIG. 4 Suposta disseminação dos filovírus na população humana.

Leitura complementar

Fisher-Hoch, S. P. Filoviruses. In: Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Schoub B.D., Griffiths P.D., Mortimer P., eds. *Principles and Practice of Clinical Virology*. John Wiley & Sons Ltd., 2009. [6. ed. ISBN: 978-0-470-51799-4].

World Health Organization (WHO). Ebola haemorrhagic fever. Fact sheet N°103. Revised: December 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/index.html>.

World Health Organization (WHO). Marburg haemorrhagic fever. Fact sheet. Revised: December 2011. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_marburg/en/index.html.

OceanofPDF.com

Arenavírus

Os arenavírus são divididos em vírus do Velho Mundo (febre de Lassa, coriomeningite linfocítica [LCM]) e do novo mundo (Junin, Machupo, Guarnarito e Sabiá). Eles são conhecidos como arenavírus devido à aparência arenosa dos ribossomos, que são adquiridos da célula do hospedeiro ([Quadro 1](#)). Alguns arenavírus estão associados à disseminação entre seres humanos, por exemplo, os vírus de Lassa e Machupo; enquanto a transmissão de outros está associada ao contato com roedores.

Quadro 1 Características dos arenavírus

Envelopados

RNA de fita simples bissegmentado

O ciclo de multiplicação na célula é restrito ao citoplasma

Doenças zoonóticas; nos seres humanos, geralmente estão associadas à transmissão pelos roedores.

O vírus

Os arenavírus são pleomórficos, com tamanho variando de 40 a mais de 200 nm. O envelope do vírion apresenta projeções glicoprotéicas igualmente espaçadas ([Fig. 1](#)). Estas consistem em complexos de glicoproteínas. Esses vírus têm genoma de RNA linear bissegmentado ambissenso, formado de um segmento L (grande), que tem cerca de 7,5 kb, e um segmento S (pequeno), com 3,5 kb. Esse genoma codifica as quatro proteínas ([Fig. 2](#)). Eles compartilham com outros vírus de RNA sendo negativo o fato de que o genoma purificado não é infeccioso.

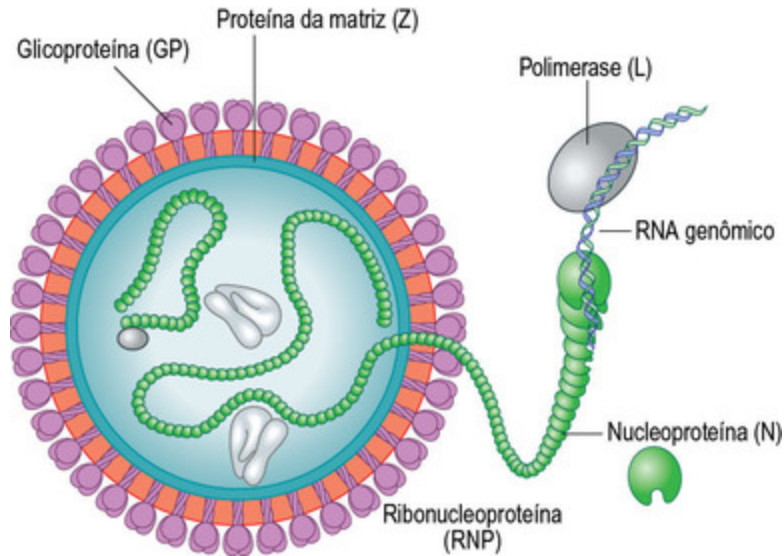


FIG. 1 Estrutura dos arenavírus.

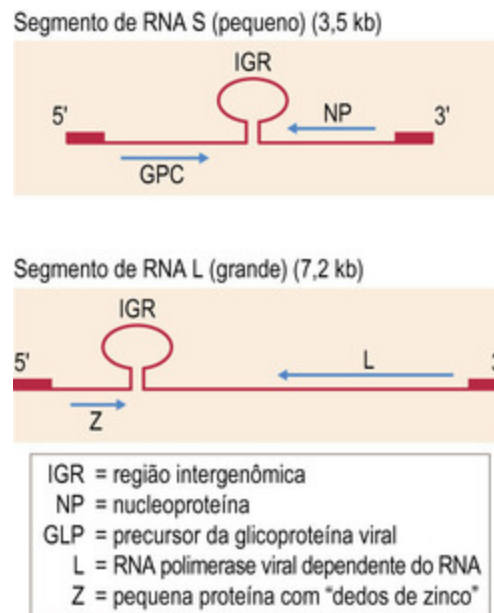


FIG. 2 Diagrama esquemático do genoma dos arenavírus.

Replicação

A replicação ocorre no citoplasma. O genoma dos arenavírus usa uma estratégia única ambissenso para direcionar a síntese de dois polipeptídeos

em orientações opostas separadas por uma região intergênica (IGR), não codificadora, com uma estrutura estável em grampo. A RNA polimerase viral dependente de RNA (L) se liga a uma região promotora em cada segmento, transcrevendo um RNA mensageiro. A transcrição é terminada por uma sequência em grampo no final de cada gene.

A replicação é confinada ao citoplasma e o brotamento ocorre na membrana plasmática das células infectadas.

Lassa

O vírus de Lassa é encontrado em partes da África Ocidental. Ele foi identificado na Guiné Equatorial, Serra Leoa e Nigéria. Estima-se o número de infecções entre 100.000 e 300.000 ao ano com cerca de 5.000 mortes ao ano.

O hospedeiro é um roedor conhecido como camundongo selvagem do gênero *Mastomys* (Fig. 3). Esse roedor procria frequentemente, produzindo um grande número de filhotes, sendo numeroso nas savanas e florestas da África Ocidental, Central e Oriental. Eles também colonizam prontamente os ambientes em que os seres humanos vivem.



FIG. 3 Camundongo selvagem (*Mastomys*). (A fotografia é uma cortesia de Marek Herman.)

Transmissão

Os roedores do gênero *Mastomys* eliminam os vírus na urina e fezes. O vírus pode se disseminar por meio do contato direto com essas fezes, tocando-se objetos contaminados, consumindo alimentos contaminados ou pelo contato com feridas abertas. Esses roedores reviram comida que foi mal armazenada, facilitando a transmissão. Casos de transmissão aérea foram relatados e ocorrem quando as partículas virais são inaladas.

O vírus de Lassa também pode se disseminar por contato direto entre seres humanos. A transmissão se dá pelo contato com secreções corporais, sangue e tecido ou excreções. A transmissão pelo equipamento médico contaminado, por exemplo, agulhas reutilizadas, é bem conhecida.

Pare e pense

- Quais são os procedimentos de controle de infecção que devem ser considerados ao cuidar de um paciente com suspeita de infecção por arenavírus?

Apresentação clínica

Em áreas endêmicas, a febre de Lassa é leve ou subclínica em 80% dos casos, enquanto em 20% dos casos ela causa uma doença grave envolvendo vários sistemas. O período de incubação da febre de Lassa é de 1 a 3 semanas após o qual paciente pode apresentar febre, dor no peito, dor de garganta, tosse, dor abdominal, vômito, diarreia, conjuntivite, edema facial e sangramento de mucosas. Esses sintomas não são específicos, podendo retardar o diagnóstico. A surdez é a complicação a longo prazo mais comum. As taxas de mortalidade são particularmente elevadas nas mulheres grávidas, especialmente no terceiro trimestre, e 95% dos fetos morrem *in utero*.

Diagnóstico

Pode-se detectar o vírus no sangue até 14 dias após o início dos sintomas. Ele pode ser isolado em células Vero por laboratórios dedicados, detectando-o por imunofluorescência. Mais frequentemente, detecta-se o antígeno do vírus de Lassa por ELISA. Essa técnica é robusta e confiável. A

reação da transcriptase reversa seguida da reação em cadeia pela polimerase (RT-PCR) é outro exame sensível usado para detectar o vírus. A sorologia pode ser realizada por ELISA ou imunofluorescência.

Tratamento

A ribavirina tem sido usada no tratamento. Ela é mais eficaz quando administrada no início da doença junto com terapia de apoio.

Prevenção

A prevenção inclui evitar o contato com o camundongo, guardando a comida em recipientes à prova de roedores e evitar consumir esses roedores. Pode-se prevenir a disseminação nosocomial com a adoção de procedimentos de barreira eficazes.

Vírus da coriomeningite linfocítica

O vírus da LCM foi o primeiro arnavírus descrito, tendo sido isolado em 1933 durante o estudo de uma epidemia da encefalite de St. Louis. Foi a primeira causa reconhecida de meningite asséptica nos seres humanos. O vírus da LCM encontra-se distribuído no mundo todo. Os pacientes apresentam febre e, cerca de 10 dias depois, apresentam sinais de irritação meníngea. Isso pode vir acompanhado de mialgia, prostração, náusea e vômitos. É uma causa rara de pneumonia atípica. Apesar de essa doença geralmente se manifestar com meningite, cerca de 10% dos casos apresentam características neurológicas mais profundas. Relatou-se encefalite em 5% a 35% dos pacientes hospitalizados, mas raramente é fatal em pacientes imunocompetentes (<1%). O paciente imunocomprometido pode apresentar doença mais grave. Outras manifestações incluem orquite, parotidite, início súbito de surdez, trombocitopenia ou leucopenia. Imagina-se que seja pouco diagnosticada em pessoas que têm roedores como animais de estimação.

Diagnóstico

Ela pode ser diagnosticada isolando-se o vírus do sangue ou pela detecção do anticorpo presente no LCR por ELISA ou IFA.

Tratamento

O tratamento da LCM é de suporte.

Tabela 1

Arenavírus do Velho Mundo e do Novo Mundo

Velho mundo	Distribuição	Novo mundo	Distribuição
Vírus da LCM	Europa, Ásia e Américas	Vírus Junin	Argentina
Vírus de Lassa	África ocidental	Vírus Machupo	Bolívia
Vírus Lujo, vírus Mopeia	África do Sul	Vírus Guamarito	Venezuela
Vírus Mobala	República Centro-africana	Vírus Sabiá	Brasil
Vírus Ippy	República Centro-africana		

LCM, vírus da coriomeningite linfocítica.

Vírus Junin e Machupo

O vírus Junin causa a febre hemorrágica argentina, enquanto o vírus Machupo causa a febre hemorrágica boliviana. Nas áreas em que essas infecções são endêmicas, infecções subclínicas são frequentes. Nos pacientes que apresentam características clínicas da doença, as manifestações podem ser severas. Roedores silvestres do gênero *Calomys*, encontrados na América do Sul, são os reservatórios. O homem é apenas um hospedeiro acidental. Trabalhadores no campo, que podem entrar em contato com excremento de roedores, são mais frequentemente afetados. O período de incubação é de 1 a 2 semanas. Estudos com primatas sugerem que a replicação viral ocorre nos linfonodos hilares e pulmões pouco depois da infecção. A viremia subsequente causa sua disseminação para o fígado, baço, coração e cérebro. Os sinais iniciais não são específicos, como mal-estar, fadiga, febre, cefaleia e conjuntivas injetadas. Na segunda fase da doença, os pacientes podem apresentar um exantema petequial que pode

progredir para sangramento, trombocitopenia e manifestações neurológicas. A taxa de mortalidade é de 15% a 30%.

Diagnóstico

Pode-se isolar o vírus do sangue ou espécimes de tecido usando-se cultura de tecido ou camundongos recém-nascidos. Técnicas de RT-PCR também foram desenvolvidas.

Tratamento

Não existem fármacos eficazes contra esses vírus e, portanto, o tratamento é de suporte.

Pontos principais

- Os arenavírus estão divididos em vírus do Velho Mundo (febre de Lassa, LCM) e do Novo Mundo (vírus Junin, Machupo, Guarnarito e Sabiá).
- A transmissão pode ocorrer pela disseminação entre pessoas ou pelo contato com fezes de roedores.
- O tratamento é de suporte, pois não se desenvolveu um tratamento para essas infecções.

Calicivírus

Estrutura e replicação

Tabela 1
Classificação

Família: Caliciviridae	
Gêneros da família Caliciviridae	Manifestações da doença
<i>Norovirus</i>	Associado a epidemias de gastroenterite nos seres humanos. Existem cinco genogrupos GI a GV (I, II e IV causam doença nos seres humanos)
<i>Sapovirus</i>	Gastroenterite nos seres humanos (diarreia infantil)
<i>Lagovirus</i>	Viremia, necrose hepática e doença hemorrágica em coelhos e lebres
<i>Vesivirus</i>	Uma ampla variedade de infecções das mucosas e sistêmica nos animais

Os calicivírus são vírus icosaédricos não envelopados com um diâmetro de 27 a 40 nm (Fig. 1). O capsídeo consiste em 90 dímeros da proteína principal do capsídeo. A configuração é tal que são criados na superfície 52 espaços no formato de copo que podem ser vistos na microscopia eletrônica (a palavra copos vem do latim, *calyx*). O genoma é composto por uma fita simples de RNA linear positivo com 7,4 a 8,3 kb de comprimento. Os genes não estruturais para as proteínas helicase, protease e polimerase dependente de RNA estão localizados na terminação 5' do genoma, enquanto as proteínas estruturais encontram-se na terminação 3' do genoma. Pouco se sabe sobre o uso de receptor pelo vírus e seu tropismo celular. No interior das células infectadas são formadas duas espécies de mRNA pela transcrição de um RNA complementar intermediário (RNA negativo): um RNA genômico completo que é traduzido em uma poliproteína, que é clivada para formar as proteínas não estruturais, e um RNA subgenômico de 2,2 a 2,4 kb que é traduzido para formar a proteína principal do capsídeo.

As proteínas do capsídeo sofrem automontagem, formando o capsídeo do vírion infeccioso.

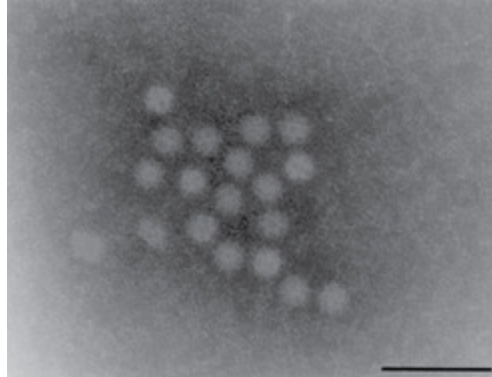


FIG. 1 Calicivírus em um espécime de fezes. (A fotografia é uma cortesia do Prof. M. Taylor, University of Pretoria.)

Epidemiologia

Dois gêneros, *Norovirus* e *Sapovirus*, infectam os seres humanos, sendo chamados de calicivírus humanos (HuCV).

Os *Norovirus* são altamente contagiosos, pois uma dose baixa, contendo apenas 10 vírus, é capaz de estabelecer uma infecção. Esses vírus são responsáveis por 60% a 80% das epidemias de gastroenterite nos países industrializados. A transmissão ocorre por meio de alimentos contaminados (como ostras), água ou superfícies contaminadas com vômito aerossolizado, mãos não lavadas ou disseminação direta entre as pessoas. As epidemias se espalham rapidamente em populações fechadas, como em navios de cruzeiro, e a taxa de ataque é de aproximadamente 50%.

Os *Sapovirus* estão associados à diarreia infantil, mas também podem causar surtos em creches, hospitais e escolas. Também ocorrem surtos ocasionais em casas de repouso de idosos.

Patogênese

Os indivíduos apresentam diferentes padrões de suscetibilidade a diferentes norovírus e uma pessoa suscetível a um pode ser altamente resistente a

outro. Isto se deve ao fato de que os norovírus infectam enterócitos ligando-se aos antígenos H dos grupos sanguíneos, altamente expressos no topo das vilosidades intestinais.

Assim, diferenças genéticas entre os indivíduos afetam a suscetibilidade aos diversos norovírus.

A exposição prévia a um tipo em particular pode levar a uma resposta de anticorpos (IgA e IgG) que confere proteção por curto período de tempo contra o mesmo tipo viral e provavelmente proteção parcial contra vírus do mesmo genótipo, mas não contra outros norovírus.

Quadro clínico

O período de incubação das infecções com os norovírus é geralmente de 24 a 48 horas, mas pode ser de até 12 horas. A infecção começa subitamente com náusea, vômitos, cólica e diarreia aquosa que, em casos graves, pode causar desidratação. Algumas pessoas podem apresentar febre baixa. Cerca de 30% das pessoas infectadas pelos norovírus são assintomáticas. A duração dos sintomas é de 24 a 60 horas, mas pacientes imunodeprimidos podem desenvolver diarreia crônica. Pacientes sob muito estresse físico, como os militares, podem desenvolver doença grave com sintomas sistêmicos.

Diagnóstico virológico

É necessário uma amostra de fezes para se fazer o diagnóstico. Antigamente, o diagnóstico dos HuCV dependia da microscopia eletrônica, que atualmente foi substituída pela RT-PCR (mais sensível), que detecta a presença do RNA viral, fornecendo DNA que pode ser sequenciado para determinar o genótipo do vírus. Isso permitiu que as epidemias fossem rastreadas rapidamente. Ensaio antigênicos, como EIE, para detectar rapidamente determinados calicivírus, estão comercialmente disponíveis.

Tratamento específico

Não existe tratamento específico. A terapia de suporte da diarreia causada pelos HuCV inclui a administração de fluidos.

Prevenção

Não existem vacinas ou quimioterapia profilática disponíveis.

Os norovírus podem permanecer infecciosos após o congelamento ou após serem expostos a temperaturas de até 60 °C. Eles também sobrevivem em água clorada. A proteção de sistemas públicos de água por meio do manejo dos dejetos e saneamento adequado; lavar as mãos e boa higiene ao preparar alimentos são medidas importantes para prevenir a doença.

OceanofPDF.com

Astrovírus

Tabela 1
Classificação

Família: Astroviridae	
Gênero	Espécie
Mamastrovirus	Várias espécies que infectam diversos mamíferos, como os astrovírus dos felinos e bovinos
	Astrovírus humanos (HAsV): 8 genótipos HAsV 1–8
Avastrovirus	Várias espécies que infectam as aves

Estrutura e replicação

O nome astrovírus é derivado do Grego *astron* que significa estrela, referindo-se à aparência de estrela de cinco ou seis pontas do nucleocapsídeo à microscopia eletrônica em amostras de fezes (Fig. 2). O genoma de RNA de fita simples positivo tem aproximadamente 6,8 kb (excluindo a cauda poli-A). Ele codifica três sequências abertas de leitura (Fig. 1): ORF 1a (serina protease); ORF 1b (RNA polimerase dependente de RNA) e ORF 2 (proteína estrutural ou do capsídeo). Durante a transcrição, são formadas duas espécies de RNA – o genoma completo, que é traduzido para formar as proteínas não estruturais 1a e 1b. A terminação 3' do genoma é transcrita para formar um RNA subgenômico que é traduzido para a proteína do capsídeo. Pouco se sabe a respeito do uso de receptores ou tropismo celular, exceto que provavelmente os enterócitos são infectados por meio da endocitose mediada por receptor. A replicação dos astrovírus humanos (HAsV) ocorre principalmente no citoplasma, mas o núcleo e o nucléolo desempenham um papel indefinido.



FIG. 1 A organização genômica dos astrovírus humanos (HAstV); ORF-1a codifica uma serina protease (SP), ORF-1b codifica uma RNA polimerase (POL) e ORF-2 codifica a proteína estrutural do capsídeo.

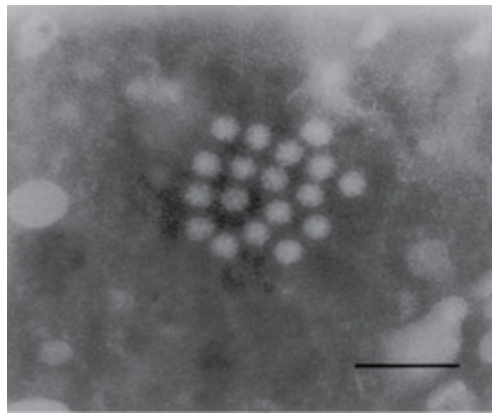


FIG. 2 Astrovírus em um espécime de fezes. (A fotografia é uma cortesia do Prof. M. Taylor, University of Pretoria.)

Epidemiologia

As infecções por HASV ocorrem no mundo inteiro. Eles causam diarreia em crianças pequenas e diarreia nosocomial, que pode ser especialmente grave em pacientes com HIV. É o segundo vírus encontrado com mais frequência em crianças com diarreia, mas raramente resulta em hospitalização. Existem evidências da sazonalidade em determinadas localidades, com o predomínio das epidemias na primavera e inverno. As infecções pelos HASV podem ocorrer em várias faixas etárias, mas a maioria das infecções ocorrem em crianças com 2 a 4 anos. O vírus é transmitido por via fecal-oral, tendo sido encontrado em água de rio e em moluscos. A transmissão entre pessoas é possível em hospitais e ou em outras instalações que cuidam de pessoas. Também ocorrem grandes epidemias relacionadas a alimentos ou água

contaminada. Os HAsV são bastante resistentes à desinfecção com álcool, podendo sobreviver em superfícies, o que também é importante na transmissão hospitalar.

Patogênese

O período de incubação é de 1 a 4 dias. Em um modelo animal, descobriu-se que os astrovírus induzem diarreia sem causar dano celular ou inflamação. O exato mecanismo que causa a diarreia é desconhecido. O sistema imunológico natural, anticorpos neutralizadores e linfócitos CD4 participam na proteção contra a infecção.

Quadro clínico

Os HAsVs causam gastroenterite leve que geralmente dura de 2 a 3 dias. Indivíduos saudáveis podem eliminar o vírus durante 2 semanas, enquanto pacientes imunodeprimidos eliminam o vírus por 3 semanas. O astrovírus é o agente que causa a diarreia menos grave. A coinfeção com o rotavírus e calicivírus dificulta o estabelecimento do papel dos HAsVs, nesses casos.

Diagnóstico sorológico

Amostras de fezes são necessárias para o diagnóstico. Apenas 10% dos vírus apresentam morfologia característica à microscopia eletrônica. O EIE é uma técnica mais sensível para detectar o antígeno, existindo um ensaio comercial capaz de detectar os oito genótipos humanos. A reação da transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) é a técnica diagnóstica mais sensível.

Tratamento específico

Não existe tratamento específico disponível. A maioria dos pacientes se recupera espontaneamente, enquanto alguns pacientes necessitam de reposição hídrica.

Prevenção

A descontaminação de superfícies, lavar as mãos e processos seguros para manipular alimentos são importantes. A proteção das fontes de água também é importante, pois os astrovírus são relativamente resistentes à adição de cloro na água. Não existem vacinas disponíveis para os HAsVs.

OceanofPDF.com

Picornavírus

Tabela 1
Classificação

Família: Picornaviridae	
Gênero	Espécie
<i>Enterovirus</i>	Enterovírus humano A
	Enterovírus humano 71
	Coxsackievírus humanos A 2–8, 10, 12, 14, 16
	Enterovírus humano B
	Coxsackievírus humanos B1–6
	Coxsackievírus humano A9
	Enterovírus humano 69
	Echovírus humano 1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33
	Enterovírus humano C
	Coxsackievírus humanos A1:
	1, 11, 13, 15, 17–22, 24
	Poliovírus 1–3
	Enterovírus humano D
	Enterovírus humano 68, 70
	Enterovírus humano E
<i>Rinovirus</i>	Rinovírus humano A + B + C
<i>Cardiovirus</i>	Vírus da encefalomiocardite
	<i>Theilovirus</i>
<i>Aphthovirus</i>	Vírus da febre aftosa
<i>Hepatovirus</i>	Vírus da hepatite A
<i>Parechovirus</i>	Parechovírus humano
	Parechovírus humano 1 + 2

Tabela 2

Estrutura e replicação

Estrutura	Replicação
RNA de fita simples senso positivo	
Genoma com 7.300 bases	
Diâmetro de 27 nm, forma icosaédrica	
Proteínas do capsídeo VP1, VP2, VP3, VP4	
Proteínas não estruturais: proteases, polimerase, nucleotídeo-trifosfatase	

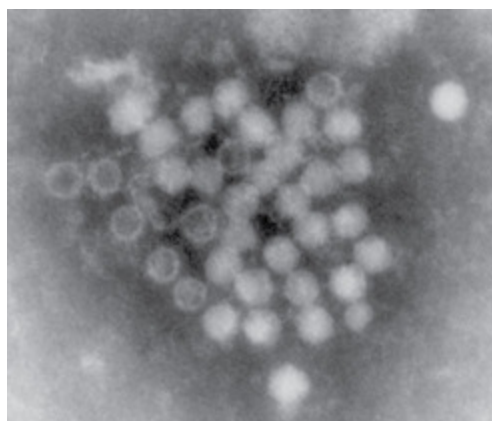


FIG. 1 Enterovírus. Repare na presença de alguns vírus com capsídeos vazios. (A fotografia é uma cortesia do Prof. M. Taylor, University of Pretoria.)

Historicamente, os enterovírus foram classificados em cinco grupos – poliovírus, Coxsackievírus A, Coxsackievírus B, echovírus e enterovírus recém-identificados. Uma classificação baseada no genoma substituiu essa classificação.

Enterovírus

O genoma e a replicação

Os enterovírus utilizam diferentes receptores para se ligar e infectar as células, como o receptor de Coxsackievírus-adenovírus, para o

Coxsackievírus B1 a B6. Isso explica o tropismo tissular diferente dos picornavírus, por exemplo, fígado, para o vírus da hepatite A, e tecido nervoso, para os poliovírus. O genoma é potencialmente infeccioso, pois pode atuar como um mRNA para a síntese de proteínas virais. A [Figura 2](#) mostra a representação do ciclo de replicação.

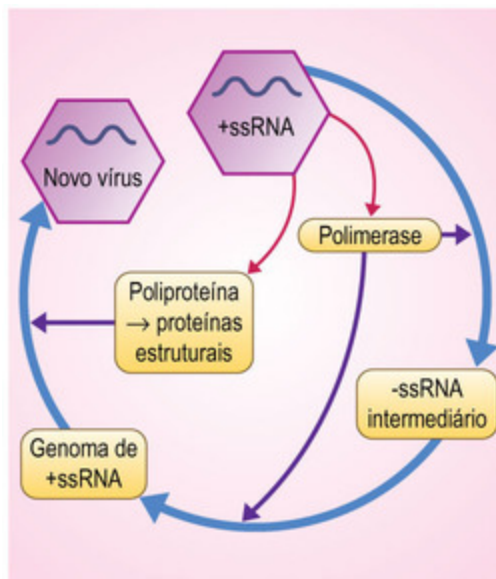


FIG. 2 A replicação dos enterovírus.

Epidemiologia

Os enterovírus são encontrados no mundo todo, apesar de, devido a uma campanha para erradicar a poliomielite, atualmente, a maioria dos países esteja livre dessa infecção, sendo poucos os países que permanecem com poliomielite endêmica e alguns com casos importados que resultam em epidemias. A disseminação é fecal-oral, pois o vírus é excretado nas fezes com alguma eliminação respiratória. Nos casos de conjuntivite, a transmissão se dá por inoculação direta.

Patogênese

O vírus entra pela orofaringe, multiplicando-se no local de entrada e nos intestinos. Dependendo do vírus, ele se dissemina do sangue para vários

órgãos. No caso do poliovírus, o tecido nervoso é infectado, enquanto os Cocksackievírus frequentemente infectam o coração. O período de incubação difere conforme o vírus, variando de 2 a 40 dias.

Quadro clínico

Os enterovírus causam uma ampla variedade quadros clínicos. A poliomielite, causada pelos poliovírus, é o quadro clínico que conhecemos melhor, com outros enterovírus, principalmente o enterovírus 71, causando uma doença semelhante à poliomielite. Todos os enterovírus, mais frequentemente os echovírus, os Cocksackievírus B1 a B6, A7 e A9 e o enterovírus 71, podem causar meningite asséptica. Também pode ocorrer encefalite. Os Cocksackievírus B são a causa mais comum de miocardite viral aguda e a sua persistência pode resultar em miocardite crônica ou cardiomiopatia dilatada crônica. A doença de Bornholm, ou pleurodinia epidêmica, infecção dos músculos intercostais ou abdominais superiores, também é causada pelos Cocksackievírus B, assim como, junto com diversos echovírus, a infecção neonatal, que pode variar de uma doença leve a uma doença fulminante envolvendo diversos sistemas. Ocorreram surtos de tal infecção neonatal. Também ocorrem infecções leves do trato respiratório superior, herpangina e conjuntivite com graus variáveis de gravidade. A doença da mão, pé e boca está associada aos Cocksackievírus A e enterovírus 71, enquanto o echovírus 9 pode causar exantemas maculopapulares leves. O mimetismo molecular – em que uma proteína viral é semelhante a uma proteína humana – pode resultar em doença autoimune, e imagina-se que as infecções enterovirais são importantes no desenvolvimento do diabetes tipo 1, apesar de outros fatores, como a genética, também estarem envolvidos.

Pare e pense

- O que torna um vírus adequado para ser erradicado?
- Por que é importante identificar todos os casos de doença paralítica?

Diagnóstico virológico

Sorologia: é trabalhosa, envolvendo o uso de ensaios de neutralização para determinar o nível de anticorpos. É usada principalmente para testar a imunidade aos poliovírus e diagnosticar infecção recente por Cocksackievírus A.

Isolamento: os Cocksackievírus A e B foram distinguidos pelos efeitos patogênicos diferentes que eles causam em camundongos recém-nascidos. Os Cocksackievírus A não se multiplicam em cultura de células, enquanto células de rim de macaco ou linhagens celulares humanas podem ser usadas para o cultivo dos outros enterovírus. A [Figura 3](#) mostra os efeitos citopáticos do enterovírus em células primárias de rim de macaco. A reação de imunofluorescência nas células infectadas ou ensaios de neutralização, nos quais anticorpos que previnem a infecção pelos enterovírus individuais são adicionados às culturas para verificar quais são os anticorpos que previnem a multiplicação viral, capazes de diferenciar os diferentes tipos de enterovírus.

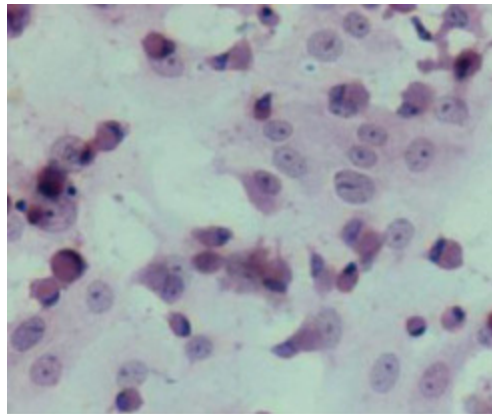


FIG. 3 Efeito citopático do Cocksackievírus B3 em células primárias de rim de macaco. Repare no grande corpo de inclusão intracitoplasmático empurrando o núcleo para um lado da célula redonda.

Molecular: a reação em cadeia da polimerase (PCR) é usada frequentemente para diagnosticar a infecção pelos enterovírus, podendo diferenciar entre os diversos tipos. Ela é mais rápida do que o isolamento do vírus.

Tratamento específico

O pleconaril é um fármaco que se liga estavelmente ao vírion, impedindo a interação celular; entretanto, não está rotineiramente disponível.

Prevenção

Para os poliovírus 1 a 3, existem as vacinas com o vírus vivo atenuado (Sabin) e com o vírus inativado (Salk). Ambas são geralmente aplicadas em várias doses, pois as vacinas inativadas geralmente necessitam de doses de reforço e as estirpes das vacinas vivas geralmente interferem na replicação umas das outras. A vacinação contra a poliomielite no mundo inteiro reduziu muito a morbidade e mortalidade, esperando-se que essa doença seja radicada no futuro próximo. Não existem vacinas disponíveis para os outros enterovírus.

Rinovírus

Epidemiologia

Existem mais de 100 sorotipos de rinovírus e eles estão distribuídos no mundo todo. Eles causam infecções respiratórias comuns em todos os grupos etários. A disseminação se dá pela via respiratória. Eles não causam doença grave, mas o impacto econômico no mundo todo é considerável.

Patogênese

O vírus entra pelo nariz, replicando-se localmente no epitélio nasal e da nasofaringe. Observou-se a replicação ocasional no trato respiratório inferior. A resposta imunológica desencadeia o aumento das secreções nasais e irritação, resultando em sintomas. A seguir, o vírus é eliminado.

Quadro clínico

Os rinovírus representam uma causa importante de rinite e otite média, podendo também causar bronquiolite e faringite.

Diagnóstico virológico

Sorologia: não é usada para o diagnóstico devido ao grande número de sorotipos.

Isolamento: muito trabalhoso e sem utilidade clínica. A maioria dos métodos diagnósticos é usada principalmente em pesquisas e estudos epidemiológicos.

Molecular: a PCR é a forma mais prática de diagnóstico, mas geralmente é desnecessária.

Tratamento específico e prevenção

O tratamento é sintomático. A higiene desempenha um papel importante na prevenção da infecção pelos rinovírus.

Hepatovirus

O gênero *Hepatovirus* contém uma espécie, o vírus da hepatite A. Ele é discutido em detalhes no capítulo sobre as hepatites virais.

Outros picornavírus

Os três *Parechovirus*, que causam doença respiratória e gastrointestinal leve e, ocasionalmente, doença neurológica – paralisia flácida ou encefalite, são importantes.

Pontos principais

- A poliomielite pode ser prevenida por vacinação contra o poliovírus.
- O diagnóstico de doença viral leve do trato respiratório superior geralmente não é necessário.
- A higiene desempenha um papel importante na prevenção da maioria das infecções causadas pelos picornavírus.

Coronavírus humanos

Tabela 1
Classificação

Ordem: Nidovirales	
Família: Coronaviridae	
Gênero	Espécie
<i>Coronavirus</i>	Coronavírus humano 229E Coronavírus humano OC43 Coronavírus humano NL63 Coronavírus humano HKU1 Coronavírus da síndrome respiratória severa aguda Coronavírus entérico humano
<i>Torovirus</i>	Torovírus humano

Tabela 2

Estrutura e replicação

Estrutura
RNA de fita simples senso positivo
Genoma – 30.000 nucleotídeos de comprimento
Vírus pleomórficos
Diâmetro de 80 3 160 nm com projeções na superfície (em forma de clava) de 12 – 24 nm, causando uma aparência em coroa (do latim, <i>corona</i>)
Proteínas principais:
S – espícula
E – envoltório
M – matriz
N – nucleocapsídeo
Diagrama de um vírus Coronavírus. O vírus é esférico com uma superfície irregular coberta por projeções em forma de clava (proteína S). O interior contém o RNA (verde) e a proteína N (azul) formando o nucleocapsídeo. A proteína M (matriz) está localizada entre o envoltório e o nucleocapsídeo. O envoltório é formado por proteínas HE (hemaglutinina) e S (espícula). O RNA possui extremidades 3'-Poli-A e 5'-Cap A. Fig. 1 Coronavírus.

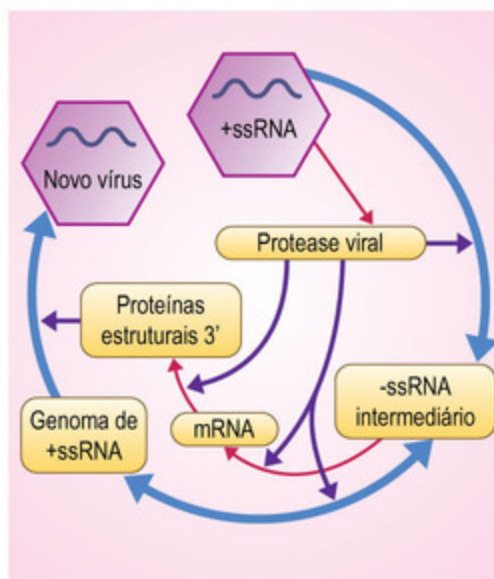


FIG. 2 Ciclo de replicação dos coronavírus.

História

A doença causada pelos coronavírus foi inicialmente descrita em 1931 com isolamento do primeiro coronavírus (HCoV-229E) de humanos em 1965. Até a epidemia da síndrome respiratória aguda grave no final de 2002, apenas dois coronavírus humanos (HCoV) eram conhecidos – o HCoV-229E e o HCoV-OC43. Uma vez identificado o coronavírus causador da SARS (SARS-CoV), identificaram-se mais dois coronavírus humanos. Existem três grupos de coronavírus: grupo 1 (HCoV-229E e HCoV-NL63), grupo 2 (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) e grupo 3 (ainda não existem coronavírus humanos). O SARS-CoV não pertence a nenhum dos grupos, apesar de algumas pessoas o colocarem no grupo 2.

Coronavírus dos grupos 1 e 2

Epidemiologia

Todos os quatro coronavírus foram relatados em todo o mundo. A maioria dos estudos focou nas crianças, nas quais a doença é mais significativa, apesar de também infectarem os adultos. As infecções

ocorrem durante todo o ano, apesar de serem mais frequentes no inverno e primavera, com grandes epidemias a cada 2 a 4 anos.

Patogênese

Os vírus entram pelo trato respiratório, se multiplicando nas células epiteliais do trato respiratório superior. Ocorre a disseminação para o trato respiratório inferior.

O vírus é excretado pelo trato respiratório durante a fase de infecção aguda, mas continua a ser eliminado por algum tempo pelo trato gastrointestinal depois da recuperação.

Quadro clínico

Os coronavírus representam uma causa importante de resfriado comum – 2% a 10%, a segunda causa depois dos rinovírus. Nos adultos, a doença geralmente é limitada aos sintomas do resfriado comum com rinite, dor de garganta e, algumas vezes, tosse. Nos pacientes asmáticos e naqueles com bronquite crônica e outras doenças pulmonares crônicas, pode haver piora da doença de base.

Nos lactentes, a infecção pode ser mais grave, causando laringotraqueobronquite (coqueluche), bronquite e pneumonia.

Diagnóstico

Devido à natureza leve e passageira da doença, o diagnóstico é raramente necessário, sendo geralmente limitado ao diagnóstico no período de recuperação ou de infecções passadas em estudos epidemiológicos. Poucos laboratórios fazem o teste para os coronavírus e menos ainda oferecem esse teste para o diagnóstico. Nos casos de infecção mais grave em lactentes, primeiro são excluídas diversas causas tratáveis. No futuro, exames diagnósticos mais raros estarão disponíveis, como:

Sorologia: de pouca utilidade clínica; usada para estudos epidemiológicos.

Isolamento: cultura celular, por exemplo, células Vero.

Molecular: reação em cadeia da polimerase (PCR) – geralmente usada em centros especializados.

Tratamento específico

Não existe tratamento específico para os coronavírus. O tratamento é sintomático e de suporte.

Prevenção

Higiene e desinfecção gerais podem prevenir a transmissão entre pessoas. Não existe vacina disponível.

Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

Epidemiologia

Entre novembro de 2002 e julho de 2003, 8.096 possíveis casos de SARS foram relatados para a Organização Mundial da Saúde. O número total de mortes atingiu 774, com uma taxa de mortalidade de 9,6%. Desde então, ocorreram três surtos associados a laboratórios, com um total de 11 casos. Desde então, a SARS não está circulando.

O SARS-CoV entrou na população humana a partir de uma fonte animal – descobriram-se diversos animais com vírus muito parecidos. A epidemia começou na província de Guangdong, na China, e se disseminou para o Vietnã e Hong Kong e depois para outros países. A disseminação do vírus se deu por meio de gotículas respiratórias e, portanto, o contato com superfícies era importante. Como ele era excretado pelo trato gastrointestinal, a transferência fecal-oral era uma possibilidade. Determinados indivíduos, chamados de superdisseminadores, eram mais infecciosos do que outros e, imagina-se, que foram responsáveis pela maior parte da transmissão. O período de incubação era de 4 a 6 dias (variando de 1 a 14 dias); os pacientes só eram infecciosos durante o período sintomático, sendo mais infecciosos durante a segunda semana da doença.

Pare e pense

- Quais são os outros agentes infecciosos que causam epidemias e pandemias?
- Quais são os novos vírus clinicamente relevantes que foram descobertos recentemente?
- Em que outras infecções a resposta imunológica desempenha um papel importante na patologia?

Patogênese

Foi difícil determinar a patogênese da SARS baseado nos achados da necrópsia devido à confusão causada pelos efeitos do tratamento, por exemplo, ventilação e medicamentos. O vírus se multiplica no trato respiratório inferior, sendo seguido de uma resposta imunológica natural e específica e tanto os fatores virais quanto a resposta imune (por exemplo, desregulação de citocinas) participam da patogênese. O primeiro estágio da doença está associado ao dano alveolar difuso, infiltração de macrófagos e células T e proliferação de pneumócitos do tipo 2. O infiltrado pulmonar parece salpicado na radiografia do tórax. No segundo estágio ocorre a organização. A infecção não está limitada ao sistema respiratório. O vírus se multiplica nos enterócitos, resultando em diarreia e excreção do vírus nas fezes, assim como na urina e, possivelmente, em outros fluidos corporais.

Quadro clínico

A primeira fase da doença consiste de febre superior a 38 °C com tremores, mialgia, dor de garganta e sintomas gastrintestinais, com o início da tosse e, frequentemente, dispneia depois de 3 a 7 dias. Pode-se desenvolver hipóxia e 10% a 20% dos pacientes necessitam de ventilação mecânica. Podem ocorrer linfopenia e neutropenia relativas. Alguns pacientes apresentaram um curso bifásico com uma recuperação aparente seguida de piora de sua condição clínica. A mortalidade foi maior nos idosos e menor na população jovem e doenças preexistentes pioraram a morbidade e mortalidade.

Diagnóstico

Inicialmente, era preciso identificar o agente etiológico, o que foi feito rapidamente por meio do esforço conjunto de cientistas de todo o mundo usando uma combinação de técnicas sorológicas, cultura viral, microscopia eletrônica, histopatologia e métodos moleculares para diminuir a lista de agentes possíveis até o ponto em que o coronavírus específico foi identificado. Esse foi um caso incrível para identificar um organismo desconhecido.

A exclusão de outros organismos que poderiam causar uma patologia semelhante, assim como o estabelecimento de uma ligação epidemiológica foram importantes no diagnóstico individual de SARS:

Sorologia: a presença de anticorpos indicava a presença de infecção e foi parte dos critérios diagnósticos (um aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos ou soroconversão).

Isolamento: microscopia eletrônica ([Fig. 3](#)).

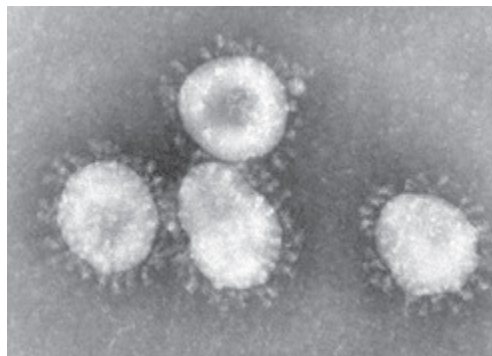


FIG. 3 Coronavírus sob a microscopia eletrônica. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Fred Murphy.)

Cultura de células: células Vero.

(Os critérios diagnósticos exigiam a confirmação pela reação em cadeia da polimerase [PCR] para identificar o vírus, como o SARS-CoV).

Molecular: reação da transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) (dois ou mais conjuntos de iniciadores (*primers*) na mesma amostra positiva ou duas amostras positivas ou mais eram exigidos nos critérios diagnósticos).

Tratamento específico

O tratamento de suporte, como a ventilação mecânica, foi o principal tratamento dos pacientes com SARS. Tratamentos específicos, como corticosteroides, permanecem controversos em relação a seus efeitos, se são prejudiciais ou benéficos. A ribavirina foi usada, pois é um análogo da guanosina de amplo espectro, e pareceu apresentar algum benefício, assim como outros agentes que mostram um efeito na resposta inflamatória, como a cloroquina e o interferon, assim como agentes que interferem na atividade da protease dos coronavírus, como a combinação lopinavir/ritonavir usada no tratamento do HIV. Também se tentou a imunoglobulina específica para a SARS. O grau de sucesso de cada um desses tratamentos ainda é motivo de debate.

Prevenção

O isolamento dos pacientes infectados e a quarentena das pessoas expostas associados à desinfecção e precauções para o controle de infecção foram os pontos principais na prevenção da disseminação. Investigou-se uma vacina, mas atualmente ela é apenas uma medida acadêmica relevante na pesquisa futura de uma vacina, pois a epidemia acabou e a SARS não está mais circulando.

Pontos principais

- A síndrome respiratória grave aguda (SARS) não está mais circulando na população humana, mas existem estoques laboratoriais.
- Os coronavírus representam causas importantes de resfriado nos adultos e importantes causas de coqueluche e infecção do trato respiratório inferior nos lactentes.
- As instalações capazes de diagnosticar as infecções pelos coronavírus são escassas.

Flavivírus

Nota: Mais de 70 membros da família Flaviviridae causam infecções em humanos. Somente alguns de importância são discutidos aqui.

Tabela 1
Classificação

Gênero	Espécie
<i>Flavivirus</i>	Muitos arbovírus
<i>Pestivirus</i>	Infectam mamíferos não humanos
<i>Hepacivirus</i>	Vírus da hepatite C, GBV-C

Tabela 2
Arbovírus humanos importantes do gênero flavivírus

Vírus transmitidos por carrapatos	Encefalite transmitida por carrapatos	Vários subtipos geográficos
	Febre hemorrágica de Omsk	
	Powassan	
Vírus transmitidos por mosquitos	Grupo do vírus da dengue	Vírus da dengue 1 – 4
	Grupo da encefalite japonesa (JE)	Vírus JE, da encefalite de St. Louis (SLE), do Nilo ocidental (WN)
	Grupo do vírus da febre amarela	Vírus da FA, vírus Wesselsbron

Estrutura e replicação

Os flavivírus (FVs) apresentam um diâmetro de 40 a 60 nm, são redondos e possuem um envoltório lipídico. O capsídeo é composto de diversas cópias de uma única proteína do capsídeo. Duas ou três proteínas virais estão

embebidas na membrana. Os FVs contêm um genoma de RNA positivo de fita simples. A [Figura 1](#) mostra a estrutura do genoma e a [Figura 2](#) ilustra a multiplicação dos FVs.

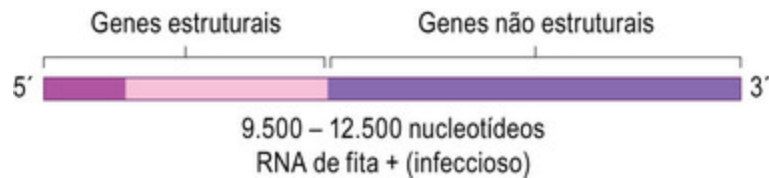


FIG. 1 A estrutura do genoma dos flavivírus.

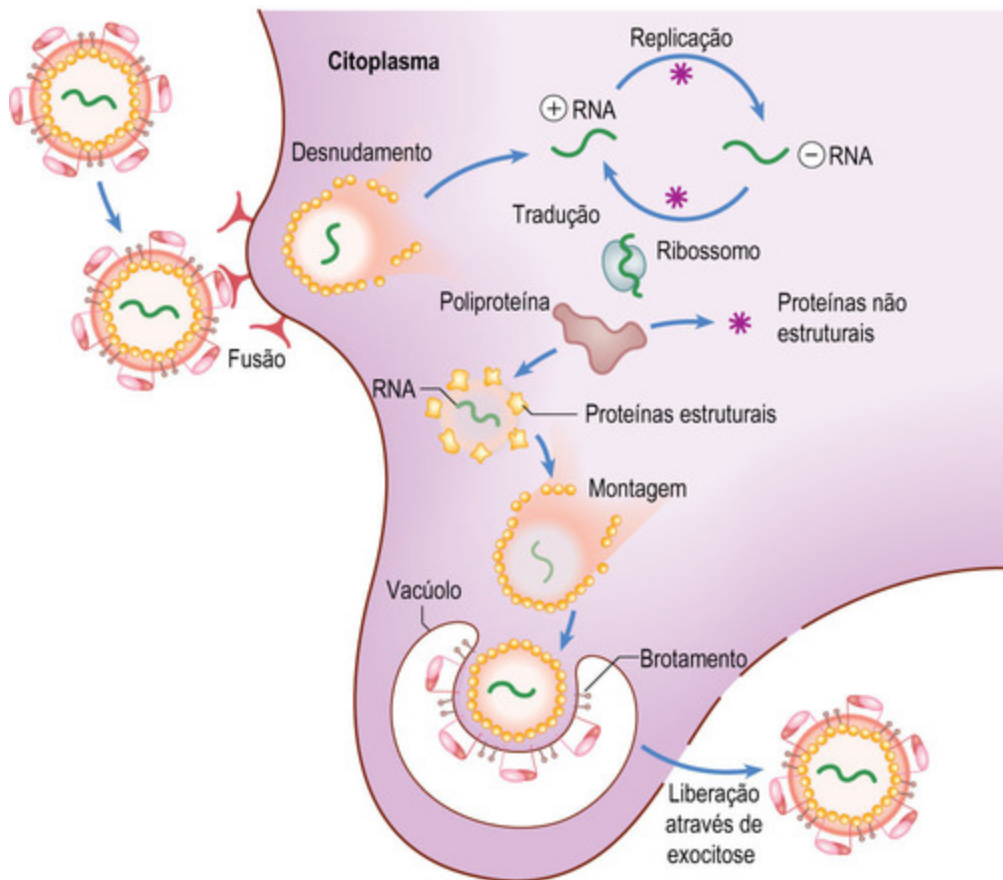


FIG. 2 Multiplicação dos flavivírus.

Epidemiologia

A principal via de transmissão dos FVs humanos é pelo sangue ou de derivados do sangue (o vírus da hepatite C ou qualquer um dos arbovírus durante a fase virêmica) ou por meio de artrópodes – mosquitos e carrapatos. Para maiores detalhes sobre o vírus da hepatite C, veja o capítulo sobre as hepatites virais. O restante dessas discussões focará os arbovírus que necessitam de um vetor artrópode para ser transmitido de um animal para outro, sendo adaptados para se multiplicar nesses dois sistemas hospedeiros bastante diferentes. Alguns desses FVs também podem ser transmitidos entre insetos por via transovariana ou sexual – os insetos e animais atuam como reservatórios.

Alguns vírus são altamente específicos para o hospedeiro enquanto outros infectam diversas espécies de animais.

A abrangência de várias dessas infecções se expandiu durante o século passado. A dengue era, inicialmente, encontrada no sudeste asiático, mas atualmente é encontrada por toda a área tropical. A encefalite japonesa (JE) era inicialmente encontrada nas áreas temperadas do leste da Ásia, disseminando-se para o sudeste asiático e o sul da Ásia até 1970. O vírus do Nilo Ocidental (WN) era restrito à África e à Eurásia, mas foi introduzido nas Américas em 1999, onde se disseminou.

O vírus da febre amarela (FA) apresenta dois ciclos epidemiológicos: um padrão de transmissão no ambiente silvestre e outro de transmissão urbana. Na transmissão silvestre envolvendo animais, os primatas são o reservatório e os seres humanos que entram na selva são hospedeiros acidentais quando são picados por mosquitos da floresta. No ciclo de transmissão urbana, os seres humanos atuam como reservatório e a infecção é transmitida pelo mosquito antropofílico *Aedes aegypti*. Para os FVs, exceto o vírus da dengue e a FA urbana, os hospedeiros humanos não são reservatórios importantes, mas são, geralmente, hospedeiros terminais. Entretanto, relataram-se recentemente casos raros de transmissão do vírus WN entre seres humanos durante transplantes de órgãos e transfusão de sangue. Foram registrados também casos raros de transmissão *in utero* dos vírus JE, WN e dengue e a transmissão do vírus WN pelo leite materno.

No caso do vírus JE, ele é transportado por grandes distâncias pelas garças e outros pássaros. A infecção é, então, transmitida por mosquitos para os porcos que atuam como hospedeiros amplificadores. O mosquito

Culex e outras espécies de mosquitos transmitem a infecção dos porcos para os seres humanos.

Pássaros (especialmente pássaros aquáticos) são os hospedeiros naturais dos vírus WN e da encefalite de St. Louis. Atualmente, esses vírus dividem aproximadamente a mesma distribuição geográfica na América do Norte. Os mosquitos *Culex* são os vetores predominantes de ambos os vírus.

Fatores ambientais, como o aquecimento global, associados a falhas no controle de vetores nos países tropicais, podem resultar na distribuição mais ampla desses arbovírus no futuro.

Patogênese

Vírus da febre amarela

Após a inoculação, o vírus da FA se multiplica nos linfonodos regionais, disseminando-se para os órgãos reticuloendoteliais e tecidos musculares. Os hepatócitos são as células-alvo mais importantes e o dano ao fígado se dá por meio do efeito citopático. A patogênese do envolvimento renal é desconhecida. Em casos graves, a tendência ao sangramento resulta da falta de síntese de fatores de coagulação pelo fígado, que pode se complicar com o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada e trombocitopenia.

Vírus da dengue

As células-alvo primárias do vírus da dengue são as células dendríticas e monócitos. Anticorpos contra a proteína NS1 do vírus da dengue apresentam reação cruzada com as células endoteliais e plaquetas, estando implicados no aumento da permeabilidade vascular e desenvolvimento de trombocitopenia. Anticorpos heterotípicos não neutralizantes estão envolvidos na intensificação da doença, se ocorrerem infecções secundárias com um tipo diferente de vírus da dengue. Esses anticorpos intensificam a infecção dos monócitos ligando-se aos receptores Fc, aumentando o risco de febre hemorrágica da dengue (FHD) ou síndrome de choque da dengue (SCD), as complicações mais graves. Fatores genéticos parecem ser importantes, pois existe uma associação com determinados tipos de HLA e

a ausência de FHD ou SCD em negros do Haiti e da África Ocidental apesar de essas áreas serem hiperendêmicas. Fatores de virulência viral, relacionados à habilidade de escapar do sistema imunológico natural e reprimir seletivamente o interferon alfa, podem ser importantes. A tendência a sangramentos da FHD provavelmente resulta da trombocitopenia (redução da produção e aumento do consumo devido ao dano endotelial) e da coagulopatia de consumo. O choque na SCD se deve ao vazamento de líquido do compartimento vascular para o interstício.

Encefalite e mielite pelos flavivírus

Os vírus podem chegar ao SNC por disseminação neuronal direta ou pela corrente sanguínea (disseminação hematogênica). A disseminação hematogênica é a mais importante nos casos de infecção do SNC pelos arbovírus. A disseminação neurogênica pelo trato olfativo possivelmente desempenha um papel importante na infecção pelo vírus da encefalite de St. Louis (SLE). Os vírus primeiro se multiplicam no local da inoculação (pele) e depois se disseminam pelo sangue, levando à viremia primária. Depois seguem para o sistema reticuloendotelial (SRE) onde ocorre mais amplificação. A viremia secundária se segue, infectando o endotélio capilar dos vasos corticais. Então, eles invadem o SNC com a infecção dos neurônios. A patologia do SNC é caracterizada pela infiltração linfóide perivascular que pode, em casos prolongados, ser seguida de astrocitose e gliose. Uma resposta de IgM específica está associada à eliminação do vírus do SNC e a recuperação clínica. Imagina-se, também, que a resposta imune celular desempenhe um papel importante, pois se relatou que pacientes transplantados desenvolvem encefalite do WN grave.

Quadro clínico

Febre amarela

A FA tem um período de incubação de 3 a 6 dias. É uma doença bifásica, com a primeira parte composta de sintomas não específicos: cefaleia, febre, mal-estar, náusea e dor muscular (especialmente dor nas costas). A maioria dos pacientes se recupera depois da primeira fase, mas na FA grave é

seguida de uma breve recuperação e, então, há o retorno da febre, vômitos, dor abdominal, tendência ao sangramento, icterícia e insuficiência renal. As investigações bioquímicas mostram elevação da bilirrubina e transaminases. Quando ocorre a segunda fase da doença, a taxa de mortalidade é elevada.

Infecção pelo vírus da dengue

Existem três quadros clínicos: dengue clássica, caracterizada por febre, cefaleia frontal, náusea, vômitos e dor muscular e óssea grave; FHD: dengue clássica com tendência ao sangramento e SCD, caracterizada pela hipotensão devido ao extravasamento vascular.

Encefalite pelos flavivírus

A doença é mais grave nos idosos (SLE, WN e JE) ou nos pacientes muito novos (JE). Existe uma ampla variação na gravidade da doença entre os indivíduos. A encefalite transmitida por carrapatos (TBE) pode apresentar um padrão bifásico, mas em muitos casos de encefalite causada pelos FV, os sinais referentes ao SNC podem estar presentes no início da doença. No início da doença, a TC ou a ressonância magnética pode ser normal, porém mais tarde, pode-se ver áreas de necrose focal. A encefalite por FV frequentemente envolve os gânglios da base e tronco cerebral. Observou-se uma mielite semelhante à poliomielite na TBE e WN.

Diagnóstico virológico

Os exames sorológicos empregados incluem ELISA de captura para IgM, reação de inibição da hemaglutinação (HI) e a reação de fixação do complemento (FC). ELISA de captura para IgM é o exame sorológico mais sensível no início da doença. Para o diagnóstico da encefalite causada pelos FV, realiza-se a sorologia do LCR. Os problemas da sorologia incluem IgM negativa no início da doença e o diagnóstico com HI, IF e FC é retrospectivo, pois é necessária uma elevação de quatro vezes no título de anticorpos para que seja feito o diagnóstico. Os FVs endêmicos podem resultar em anticorpos que apresentam reação cruzada e, portanto, também devem ser testados – o vírus responsável pela infecção deve apresentar

títulos elevados. Diversas linhagens de mamíferos e de insetos estão disponíveis para que o vírus seja isolado a partir de espécimes como o LCR. A reação da transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) pode ser realizada em sangue ou LCR, dependendo da doença, sendo muito valiosa em combinação com a sorologia, especialmente porque no início da doença ela pode ser negativa.

Tratamento específico

Para a maioria das doenças causadas por FV, o tratamento é de suporte. Existem evidências de apoio ao uso de hiperimunoglobulina para a WN, se for administrada no início da doença.

Prevenção

Para as doenças transmitidas por mosquitos, medidas de controle, como a remoção de recipientes que podem servir de lugar de procriação e a prevenção das picadas usando mangas compridas, redes de proteção contra mosquitos e repelentes de mosquitos são importantes.

Existem vacinas disponíveis para a FA que são muito eficazes. Existe uma vacina disponível para a JE, sendo usada em alguns países endêmicos. A pesquisa para a vacina contra o vírus da dengue é uma prioridade.

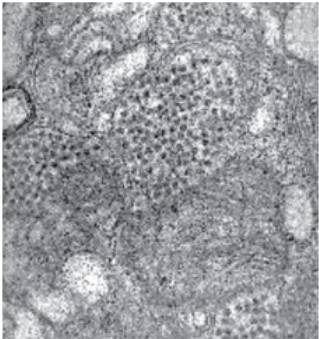
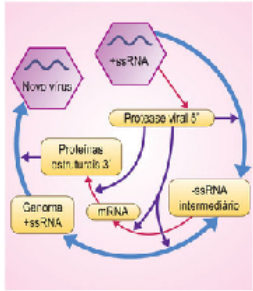
Togavírus

Tabela 1
Classificação

Família – Togaviridae	
Gênero	Espécie
<i>Rubivirus</i>	Vírus da rubéola
<i>Alphavirus</i>	Vírus Chikungunya Vírus Sindbis Vírus da floresta de Semliki Vírus do Rio Ross Vírus da encefalite equina oriental Vírus da encefalite equina ocidental Vírus da encefalite equina venezuelana

Tabela 2

Estrutura e replicação

Estrutura	Replicação
RNA de fita simples senso positivo Genoma - 11 a 12 nucleotídeos de comprimento (rubéola: 9.800) Morfologia pleomórfica <i>Alphavirus</i>: 60 a 70 nm de diâmetro Rubéola: 51 a 65 nm de diâmetro, com projeções na superfície (peplômeros) com 6 nm de comprimento que causam hemaglutinação a 4° C  FIG. 1 Alphavirus em corte histológico (ME). (A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Murphy/Sybil Whitfield.)	 FIG. 2 Ciclo de replicação dos togavirus.

Rubivirus – Rubéola

Epidemiologia

A rubéola tem uma distribuição mundial e os seres humanos são os únicos hospedeiros. As crianças em idade escolar e adultos jovens são os mais afetados e a infecção é de importância em mulheres grávidas. Ocorrem epidemias ocasionais, mas não é a regra, apesar de a incidência local aumentar a cada 3 a 4 anos. Devido à vacinação, a rubéola é rara nos países desenvolvidos.

Patogênese

Infecção pós-natal

A rubéola se dissemina por meio de gotículas do trato respiratório. A multiplicação primária ocorre nas células epiteliais do trato respiratório; a seguir, o vírus se dissemina para os linfonodos pelo sangue. A multiplicação secundária ocorre e o vírus se dissemina para a pele, trato

respiratório e outros órgãos pelo sangue. A disseminação para as articulações pode causar artrite que, imagina-se, ser também parcialmente resultante da formação de complexos imunes e pode ser influenciada por fatores hormonais, pois as mulheres após a puberdade são as mais afetadas. A encefalite pós-infecciosa causada pela rubéola (1 em 5.000 a 10.000 casos) pode ocorrer 1 semana após o início do exantema e acredita-se que seja mediada pelo sistema imune, semelhante à síndrome de Guillain-Barré e trombocitopenia, que são raras na rubéola.

Pare e pense

- Quais são as outras infecções virais que são problemáticas durante a gravidez?
- Como você diferenciaria os diferentes exantemas infantis?

Infecção intrauterina

O vírus não causa morte celular ou efeito citopático, mas inibe o crescimento e a divisão celular por meio de um fator antimitótico viral. Se a infecção ocorrer no período da formação dos órgãos, o feto pode desenvolver malformações graves dos órgãos. O vírus é eliminado por um período prolongado após o nascimento, especialmente nas infecções depois do primeiro trimestre.

Quadro clínico

Infecção pós-natal

O período de incubação é de 14 a 20 dias e 25% a 50% das infecções são subclínicas ou leves o suficiente para evitar o diagnóstico. Os sintomas (Fig. 4) começam com mal-estar e febre, seguidos de linfadenopatia, especialmente retroauricular. No terceiro dia da doença, aparece um exantema maculopapular (Fig. 3) simultaneamente no rosto, tronco e membros. Cerca de 3 dias depois, o exantema desaparece e o paciente desenvolve linfadenopatia generalizada, geralmente se recuperando nos próximos 1 a 2 dias. O paciente é infeccioso no período de 7 dias antes do desenvolvimento do exantema até 7 dias depois.

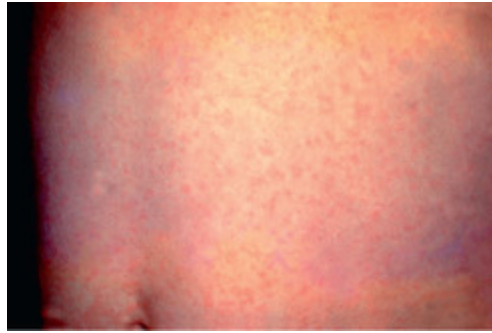


FIG. 3 O exantema da rubéola. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

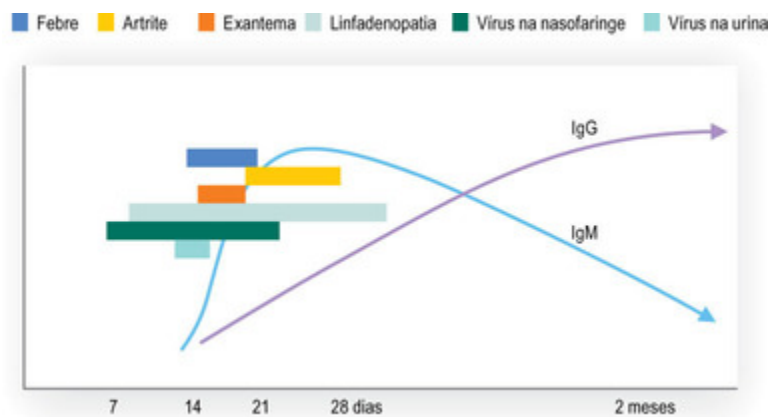


FIG. 4 O tempo e a duração dos sintomas e sinais da rubéola no contexto da viremia e da produção de anticorpos.

A complicação mais comum é a artrite, especialmente em mulheres depois da puberdade, geralmente nas mãos e, algumas vezes, em outras articulações. Raramente dura mais de 1 mês, geralmente durando apenas alguns dias.

Infecção congênita

Os aspectos mais importantes da infecção congênita são os defeitos do sistema nervoso central (microcefalia, retardo psicomotor e distúrbios de comportamento), sistema cardiovascular (defeitos no septo, transposição dos grandes vasos), surdez, cegueira e catarata congênita (Fig. 5). Para maiores detalhes, veja o capítulo sobre infecções congênitas.



FIG. 5 Catarata na rubéola congênita. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

Diagnóstico virológico

Sorologia:

Testando a imunidade – IgG

Infecção aguda/pregressa – IgM

Se a IgM e IgG forem positivas, um teste de avidéz pode determinar se a infecção é primária ou uma reinfecção – importante para diagnosticar a rubéola na gravidez se não houver uma amostra prévia disponível para comparação. A IgM geralmente é detectada alguns dias depois do início do exantema enquanto a IgG aparece 1 semana depois.

Isolamento: o vírus da rubéola pode ser isolado em células usando-se amostras do trato respiratório e urina, assim como o líquido amniótico. Nas infecções congênicas, deve-se fazer o isolamento o quanto antes após o nascimento para evitar detectar uma infecção neonatal precoce.

O vírus da rubéola não causa efeitos citopáticos, mas inibe a multiplicação de outros vírus, como o Echovírus 11, que pode ser usado para indicar a presença ou ausência de infecção das células pelo vírus da rubéola.

Molecular: a reação em cadeia da polimerase (PCR) é ideal para ser usada no líquido amniótico e sangue, se for colhido no tempo correto (entre 7 e 14 dias após a infecção).

Tratamento específico

Não existe tratamento específico para a rubéola. Após a infecção por uma estirpe de vírus da rubéola que não aquela presente em vacinas, pode-se considerar a interrupção da gestação, ou a administração endovenosa de anticorpos antirrubéola para aquelas gestantes que optarem por não interromper a gestação.

Pontos principais

- A rubéola é uma doença comum na infância.
- Anormalidades congênitas podem resultar da infecção pelo vírus da rubéola durante a gravidez.
- A rubéola pode ser prevenida com uma vacina segura com vírus vivo atenuado.
- Os alphavírus são usados como vetores no planejamento de diversas vacinas.

Prevenção

A vacina com vírus vivo atenuado é a chave da prevenção da rubéola e suas consequências. Ela é administrada em combinação com as vacinas contra sarampo e caxumba (MMR). Ela fornece imunidade de longa duração, sendo muito eficaz e 95% das vacinas desenvolvem uma resposta imune em até 1 mês. Os efeitos colaterais incluem exantema, artrite e linfadenopatia. A gravidez é uma contraindicação para a vacinação, apesar de não terem sido observados efeitos graves. As mulheres devem evitar a gravidez no período de 1 mês após a vacinação.

Alphavirus

Epidemiologia

Os *Alphavirus* são arbovírus, ou seja, são transmitidos para os seres humanos por um vetor artrópode, um mosquito no caso dos alphavírus ([Fig. 3, Capítulo 5](#)). Os vírus Chikungunya, Sindbis, da floresta de Semliki e do Rio Ross são os mais bem conhecidos. O vírus Chikungunya é disseminado pelos mosquitos *Aedes* e *Culex*, na África e Ásia; o Sindbis, pelo mosquito

Culex, na Europa, África, Ásia e Austrália; o vírus da floresta de Semliki, por mosquitos *Aedes*, na África e Ásia, e o vírus do Rio Ross, pelos mosquitos *Aedes* e *Culex*, na Austrália.

Patogênese

A patogênese não é completamente conhecida, mas acredita-se que seja uma combinação da infecção viral e efeitos mediados pelo sistema imune.

Quadro clínico

O quadro clássico inclui febre, exantema, cefaleia, mal-estar e mialgia com exantema e artralgia ou encefalite. A encefalite é mais comum com os alphavírus do novo mundo, como o vírus da encefalite equina oriental (EEEV), o vírus da encefalite equina ocidental (WEEV) e o vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV), enquanto o exantema e a artralgia são mais proeminentes com os alphavírus do velho mundo. A infecção pelo vírus Sindbis é relativamente comum, mas a doença clínica é rara, assim como a doença clínica causada pelo vírus do Rio Ross. A Chikungunya, que significa “aquele que se dobra para cima”, é uma doença artrítica debilitante que foi associada a surtos em áreas nas quais o controle dos mosquitos falhou. Os alphavírus do novo mundo são geralmente encontrados nas Américas do Norte e do Sul. Sintomas hemorrágicos são raros, mas foram relatados, especialmente com os vírus do Velho Mundo.

Diagnóstico

Sorologia: IgM, soroconversão da IgG, aumento dos títulos de IgG

Isolamento:

Cultivo a partir de sangue, LCR ou fluido sinovial

Demonstração de antígenos virais em tecidos

Inoculação em camundongos recém-nascidos, mosquitos ou células Vero

Melhor se for feito em até 48 horas após o início da doença

Molecular: reação em cadeia da polimerase (PCR) no sangue, LCR, fluido sinovial ou tecido.

Tratamento específico

Não existe tratamento específico. O tratamento é de suporte, proporcionando alívio sintomático.

Prevenção

Controle de vetores e prevenção da picada de mosquitos.

Alphavírus recombinantes

Os alphavírus, como o VEEV e o Sindbis, estão sendo investigados como vetores para genes que codificam proteínas úteis em vacinações.

Agentes subvirais

OUTLINE

Capítulo 45: Vírus da hepatite D

Capítulo 46: Doenças de príons

OceanofPDF.com

Vírus da hepatite D

Introdução

O vírus da hepatite D é conhecido como uma partícula subviral ou vírus de RNA defeutivo, apresentando uma relação maior com viroides do reino vegetal do que com patógenos humanos. Ele requer o auxílio de outro vírus, o vírus da hepatite B (HBV), para ser transmitido e estabelecer a infecção. O HDV está coberto com o AgHbs, que é necessário para a entrada e liberação dos hepatócitos. São conhecidos dois mecanismos principais de infecção pelo HDV. A *coinfecção* por HDV ocorre em um indivíduo quando este é infectado (a) simultaneamente por ambos os vírus (HBV e HDV), geralmente resultando em uma hepatite aguda mais grave do que a infecção unicamente por HBV. Um indivíduo pode ser *superinfectado* por HDV quando ele já tem uma infecção crônica por HBV. A superinfecção pode acelerar a doença hepática crônica nos indivíduos afetados, apresentando um risco maior para o desenvolvimento de hepatite fulminante.

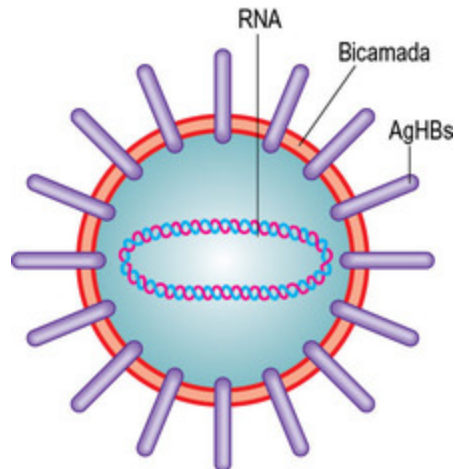


FIG. 1 A estrutura do vírus da hepatite D (HDV).

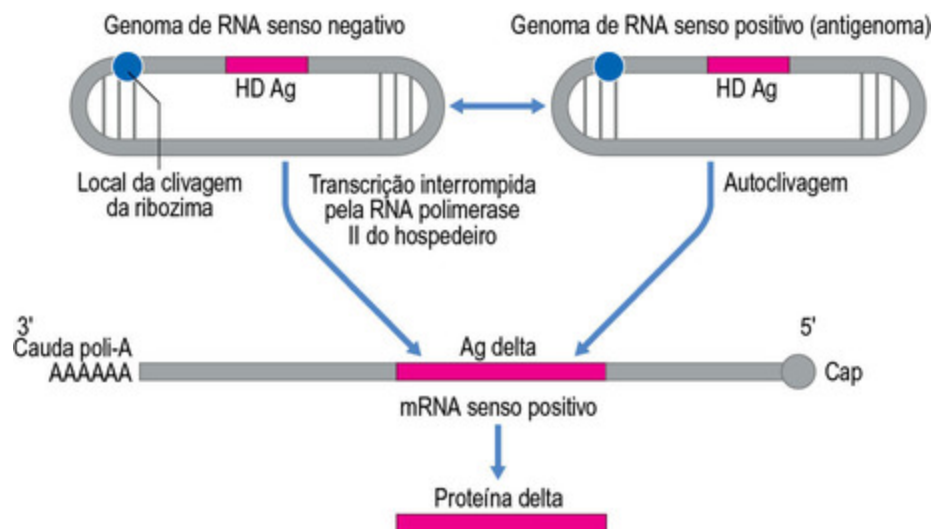


FIG. 2 Replicação do vírus da hepatite D (HDV).

Epidemiologia

O HDV foi descoberto em meados dos anos 1970 quando um grupo de pacientes HBV-positivos com hepatite grave foi investigado. Atualmente, mais de 15 milhões dos 350 milhões de portadores do HBV têm evidências sorológicas de exposição ao HDV. A distribuição global do HDV reflete a prevalência da hepatite B. Atualmente, o vírus está dividido em oito genótipos. A infecção é prevalente na América do Sul, Oriente Médio,

Japão, Taiwan, sul da Europa e em partes da África. As vias de transmissão e os grupos de risco para o HDV são semelhantes aos do HBV entre os quais a transmissão parenteral em usuários de drogas endovenosas é especialmente importante. Também existe evidência de transmissão sexual.

Patogênese

A patogênese da infecção por HDV continua, até o momento, desconhecida. O receptor do vírus nos hepatócitos ainda não foi identificado, mas acredita-se que seja o mesmo receptor do HBV. Acredita-se que o antígeno delta não cause citotoxicidade direta. Os dados sugerem que a patogênese pode ser parcialmente decorrente dos efeitos imunológicos. O HDV também pode interferir na replicação do HBV, especialmente no caso de superinfecção.

Quadro clínico

A coinfecção ou superinfecção por HDV pode resultar em hepatite aguda, crônica ou fulminante em conjunto com o HBV. Esse vírus tende a agravar a infecção pelo HBV. Na coinfecção pelo HDV, o curso da infecção por esse vírus geralmente é determinado pela resposta imune do hospedeiro ao HBV. Em 95% dos adultos ocorre a eliminação do HBV e HDV.

A superinfecção por HDV de um paciente com hepatite B crônica resulta em infecção crônica pelo HDV na maioria dos pacientes. A superinfecção por esse vírus também pode se apresentar como hepatite aguda em um portador do AgHBs previamente não diagnosticado. A superinfecção por HDV geralmente resulta em hepatite mais grave e fibrose, uma progressão mais rápida para cirrose e aumento da taxa de descompensação hepática e morte, se comparada à infecção apenas por HBV.

Diagnóstico laboratorial

Demonstrou-se que a coinfecção e a superinfecção por HDV suprimem a replicação do HBV. Todo paciente AgHBs positivo deve ser testado para a presença de anticorpos IgG anti-HDV. A infecção aguda por HDV pode ser diagnosticada pela presença de anticorpos IgM anti-HDV e/ou o RNA do

HDV. Recomenda-se que sejam feitas medições seriadas dos níveis do RNA do HDV para avaliar a resposta à terapia antiviral. Apesar de a genotipagem do HDV só estar disponível em centros especializados está se tornando um teste útil para prever resultados negativos e a resposta à terapia antiviral a determinados genótipos de alto risco (p.ex., HDV genótipo 1). É preciso excluir a infecção por HCV e HIV, pois a coinfeção por esses vírus é frequente. Deve-se fazer uma biópsia hepática em pacientes positivos para o RNA do HDV para avaliar a gravidade da doença hepática (Tabela 1 e Fig. 3).

Tabela 1
Marcadores para o diagnóstico laboratorial da coinfeção e superinfecção pelo vírus da hepatite D (HDV)

Marcadores para a infecção pelo HBV				Marcadores para a infecção por HDV				
	AgHBe	DNA do HBV	DNA do HBV	IgM anti-HBc	HD Ag	RNA do HDV	IgM anti-HD	IgG anti-HD
Coinfecção	+	Geralmente-	+	+	+	+	+	+
Superinfecção	+	+	+	-	+	+	+	+

*, Os marcadores de replicação do HBV podem estar suprimidos pela superinfecção por HDV.

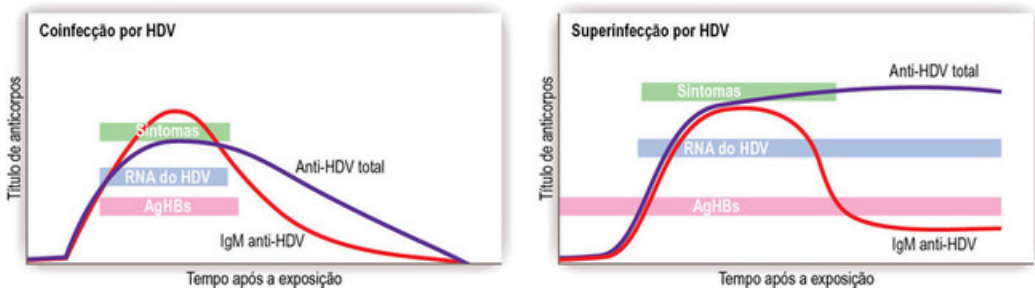


FIG. 3 Curso sorológico da coinfeção e superinfecção pelo vírus da hepatite D (HDV).

Tratamento

O objetivo final de qualquer tratamento do HDV inclui a eliminação de ambos os vírus (HDV e HBV). As opções de tratamento incluem apenas o interferon peguillado ou ele em associação ao tenofovir e entricitabina. O tratamento com o interferon alfa durante 6 a 12 meses demonstrou um efeito considerável na hepatite delta crônica. Ele reprime a infecção por HDV, assim como leva à redução dos marcadores bioquímicos de hepatite. Demonstrou-se que o RNA viral desaparece do soro em aproximadamente metade de todos os casos tratados. Infelizmente, muitos pacientes apresentam recaída depois que o tratamento é descontinuado. O HDV do genótipo 1 está associado a uma resposta reduzida ao interferon peguillado. O transplante de fígado, a única opção dos pacientes com insuficiência hepática crônica, devendo ser considerada nos pacientes com insuficiência hepática aguda que apresentam critérios de diagnóstico sombrio.

Prevenção

A imunização contra a hepatite B previne a infecção por HDV. Práticas gerais, como os usuários de drogas endovenosas usarem agulhas e seringas descartáveis e a melhora das condições socioeconômicas, podem prevenir a infecção por HDV.

Pontos principais

- A hepatite D é um vírus defeutivo ou agente subviral que requer o auxílio de outro vírus, o da hepatite B, para infectar os hepatócitos.
- O HDV é circundado por um envelope de AgHBs.
- Existem dois modos de infecção por HDV. Na coinfeção, adquire-se o HDV e o HBV simultaneamente. Na superinfecção, o vírus infecta um hospedeiro com infecção crônica por HBV.
- A infecção por HDV pode agravar a doença hepática preexistente causada pelo HBV, sendo uma causa importante de hepatite fulminante.
- O transplante de fígado e o interferon alfa são os tratamentos disponíveis.
- A imunização contra a hepatite B pode prevenir a infecção pelo HDV.

OceanofPDF.com

Doenças de príons

Introdução e classificação

A palavra “príon” deriva de “partícula proteinacea infecciosa”. O termo foi usado em 1982 por Stanley B. Prusiner para descrever a etiologia de diversas condições neurodegenerativas nos mamíferos geralmente caracterizadas por alterações espongiformes no cérebro, chamadas de encefalites espongiformes transmissíveis (EETs) ou doenças por príons. Essas doenças são decorrentes de uma alteração conformacional em uma proteína humana normal chamada de PrP^c para uma isoforma resistente à protease, a PrP^{Sc}, que se acumula no SNC. São descritos três padrões epidemiológicos: a PrP^{Sc} surge espontaneamente a uma taxa muito baixa pela conversão da PrP^c normal ou pela mutação somática do gene PrP, na *doença esporádica*; mutações raras na linhagem germinativa no gene PrP, tornando a PrP^c vulnerável à alteração conformacional, na *doença familiar*, e, finalmente, quando transmitida, a PrP^{Sc} interage com a PrP^c nativa, induzindo a alteração conformacional para PrP^{Sc}, resultando em *doença transmissível*. A [Tabela 1](#) mostra a classificação e etiologia das doenças de príons humanas. As EETs não humanas incluem a encefalopatia espongiforme bovina (EEB), a paraplexia enzoótica dos ovinos e a doença debilitante crônica dos veados e alces.

Tabela 1**Classificação e etiologia das doenças de príons humanas**

Doença de príons	Classificação epidemiológica	Etiologia
Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)	DCJ esporádica	Alteração conformacional espontânea na proteína do príon ou mutação somática do gene
	DCJ familiar	Mutações na linhagem germinativa, como E200K e D178N, tornam as proteínas suscetíveis à alteração conformacional
	DCJ iatrogênica	Transplantes de córnea e dura-máter, eletrodos de EEG invasivos, outros procedimentos neurológicos e administração do hormônio do crescimento humano resultaram em transmissão de príons
	DCJ variante (vDCJ)	Consumo de produtos bovinos contaminados com encefalopatia espongiforme bovina (EEB)
Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)	GSS familiar	Mutações na linhagem germinativa, como P102L e G131V, estão associadas a uma manifestação típica. Outras mutações podem levar a um fenótipo diferente.
Insônia fatal	Insônia familiar fatal (IFF)	Mutação na linhagem germinativa, D178N associada ao polimorfismo 129M no mesmo gene
	Insônia fatal esporádica (IFE)	Alteração conformacional espontânea na proteína do príon ou mutação somática do gene
Kuru	Transmissão entre pessoas	A proteína do príon era, historicamente, transmitida por canibalismo ritual nos indígenas de Papua-Nova Guiné

Patogênese

A evidência de que as EETs são causadas por um agente que consiste apenas em proteína e não de ácido nucleico foi obtida de experimentos que mostraram que eles são resistentes a procedimentos que inativariam o ácido nucleico, mas são suscetíveis ao tratamento de longo prazo com protease; camundongos nocauteados (*knockout*) para o gene PrP não são suscetíveis à doença de príons.

A doença de príons surge quando a proteína do príon com dobra anormal, a PrP^{Sc}, que geralmente não é solúvel e é resistente à protease, se acumula no cérebro dos indivíduos afetados. Nos seres humanos, o gene PrP encontra-se no cromossomo 20. A PrP^c se expressa nos neurônios, podendo participar da ligação do cobre. Quarenta por cento da PrP^c nativa consiste em uma hélice α e apenas 3% de uma folha β ; ela tem uma meia-vida de 5 horas, sendo rapidamente destruída pelas proteases, enquanto a PrP^{Sc} consiste em 43% de folha β e apenas 30% de hélice α ; ela é resistente à protease, nas células. A formação da PrP^{Sc} é a primeira etapa, sendo o evento crítico que precede o acúmulo da proteína do príon. A PrP^{Sc} pode ter origem endógena, por meio de mutação somática esporádica do gene PrP, ou alteração conformacional espontânea da PrP^c normal. Quando um

indivíduo tem uma mutação no gene PrP na linhagem germinativa, a PrP^c é instável, convertendo-se mais facilmente em PrP^{Sc}. Portanto, o início da doença familiar ocorre em pessoas mais jovens do que a doença esporádica. Uma vez formada, a PrP^{Sc} interage com a PrP^c, catalisando a conversão desta em PrP^{Sc}. Isso resulta em uma reação em cadeia que pode ser chamada de “replicação do prion”. A [Figura 1](#) ilustra a formação e replicação da proteína do prion.

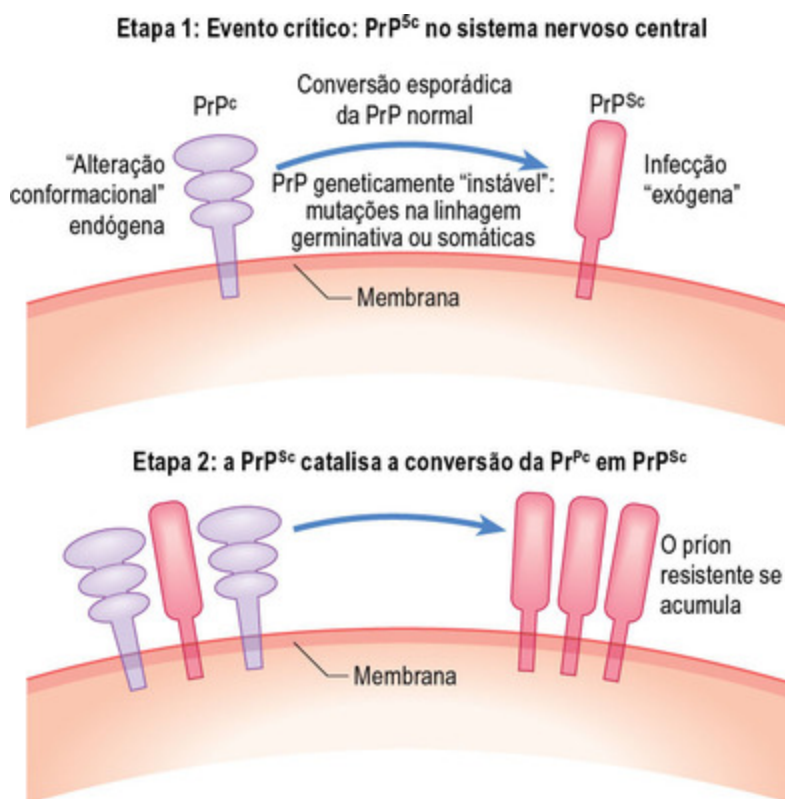


FIG. 1 A formação e “replicação” da proteína do prion.

Epidemiologia

A incidência da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) esporádica é de 1 a 2 por 1 milhão ao ano. A incidência é constante no mundo todo, não havendo diferença significativa entre os sexos. Oitenta e cinco por cento dos casos de DCJ são esporádicos e 5% a 15% são devido a mutações na linhagem germinativa. Mutações hereditárias também são responsáveis pela síndrome

de Gerstmann Sträussler (GSS) e insônia familiar fatal (IFF), apesar de também ter sido relatada uma forma esporádica, a insônia fatal esporádica (IFE). Essas condições são mais raras do que a DCJ.

Uma variante da DCJ (vDCJ) foi reportada pela primeira vez em 1996, no Reino Unido, quando se percebeu que a encefalopatia espongiforme bovina (EEB) podia ser transmitida para os seres humanos. As características clínicas e patológicas da vDCJ diferiam significativamente da DCJ esporádica. Evidências epidemiológicas indicavam uma ligação temporal (a epidemia de vDCJ se seguia à de EEB epizootica, com uma defasagem de 8 a 10 anos devido ao período de incubação prolongado) e geográfica: a EEB era encontrada predominantemente no Reino Unido. Até o final de 2011, relataram-se 176 casos definitivos ou prováveis de vDCJ no Reino Unido, 25 na França, que importou carne do Reino Unido, e três nos EUA. A inoculação experimental de macacos com EEB resultou em uma patologia semelhante à vDCJ nos seres humanos, o que também apoiou a hipótese. Descobriu-se que todos os casos de vDCJ estudados eram homozigotos para a metionina na posição 129 do gene PrP.

Kuru, uma doença encontrada entre os nativos de Papua-Nova Guiné, era especialmente prevalente em mulheres e crianças porque eram elas que comiam, primariamente, o cérebro de parentes doentes durante o ritual de canibalismo. Como o canibalismo foi abandonado nos anos de 1950, a incidência de kuru diminuiu. Até mesmo no kuru, a genética desempenhava um papel importante, pois aqueles que eram homozigotos na posição 129 apresentavam um risco maior de desenvolver kuru de início precoce.

Manifestações clínicas

A tríade clássica da DCJ esporádica inclui a demência (que pode começar como esquecimento e progredir para demência), ataxia (perda de equilíbrio) e mioclono (espasmos musculares) e atividade periódica de alta frequência característica no eletroencefalograma (EEG). A idade média de início é aos 60 anos. Um pródromo de fadiga, cefaleia, alterações do sono, vertigem e problemas comportamentais pode preceder a demência e a ataxia. Os espasmos mioclônicos geralmente se manifestam mais tarde. No estágio final, os pacientes podem se tornar mudos, presos ao leito e com incontinência. A duração média da doença é de 4 a 5 meses e a morte

tipicamente resulta de complicações respiratórias ou septicemia. Em contraste, a DCJ familiar inicia-se geralmente entre os 40 e 60 anos, mas pode afetar até aqueles com 25 anos de idade e a duração relatada da doença (1 a 5 anos) é maior do que na DCJ esporádica.

A vDCJ difere da DCJ esporádica em várias características. A idade média do início da vDCJ é 27 anos. As alterações comportamentais são proeminentes no início da doença, com alguns pacientes relatando sensações desagradáveis e dolorosas, e geralmente eles são encaminhados para psiquiatras, pois a demência e outros sintomas neurológicos só se manifestam tardiamente no curso da doença. A duração média da doença é de 14 meses. A investigação neuropatológica, a DCJ esporádica e a DCJ familiar são caracterizadas pela vacuolização generalizada e gliose da substância cinza, enquanto a vDCJ é caracterizada por placas de PrP cercadas de vacuolização.

Nos casos de GSS, os pacientes se apresentam com ataxia e disartria, sintomas piramidais e extrapiramidais, sendo a demência uma ocorrência tardia. Os achados neuropatológicos incluem a ausência ou presença de uma quantidade mínima de espongiose, mas a presença extensiva de placas de PrP e emaranhados neurofibrilares.

As pessoas com IFF se apresentam com insônia intratável seguida de disautonomias, ataxia e sintomas piramidais e extrapiramidais. A disautonomia inclui alterações da pressão arterial, temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória. Os achados neuropatológicos incluem gliose do tálamo, núcleos olivares inferiores e cerebelo.

Diagnóstico

O diagnóstico preliminar é baseado na constelação de sintomas e sinais clínicos, exclusão de outras condições, EEG positivo, história familiar e identificação de uma mutação na linhagem germinativa nos casos familiares. O diagnóstico neuropatológico é feito em biópsia do cérebro ou necrópsia com a realização de imuno-histoquímica ou *immunoblot*. Entretanto, o diagnóstico final é feito inoculando-se material cerebral em espécies animais suscetíveis, como camundongos transgênicos, seguido da observação de mudanças clínicas e patológicas. A detecção da proteína 14-3-3 no LCR e da enolase neuroespecífica não é suficientemente específica

para se fazer o diagnóstico. Desenvolveu-se um método *in vitro*, chamado de “amplificação cíclica da proteína anormalmente dobrada”, que amplifica a PrP^{Sc}, que é usado para facilitar o diagnóstico.

Tratamento específico

Não existe um tratamento eficaz para essas condições. Entretanto, avaliaram-se diversos agentes experimentais *in vitro*. O objetivo deles não é curar a doença de príons, mas retardar sua progressão. Agentes, como o ácido tânico e pentosana polissulfato, inibem a PrP^{Sc} *in vitro*. O uso de um pequeno RNA de interferência (siRNA), que induz a degradação do mRNA do PrP, resultando na redução da produção do PrP^{Sc}, é uma nova estratégia que tem mostrado sucesso em pesquisas *in vitro*.

Prevenção

Como as doenças de príons são incuráveis, a ênfase permanece na prevenção. O uso de proteínas de mamíferos como suplementos proteicos e de minerais para os rebanhos deve ser desencorajada depois que evidências epidemiológicas e experimentais demonstraram que essa prática estava ligada à epidemia de EEB no Reino Unido. O abatimento e incineração do gado infectado pela EEB tem sido eficaz na redução da incidência de vDCJ. Pode-se prevenir a transmissão iatrogênica através da triagem efetiva de doadores em potencial de órgãos ou tecidos (especialmente nos casos de transplante de córnea ou dura-máter) para sintomas compatíveis com EETs, uma história familiar de EETs, uma história de exposição em potencial, combinada a medidas estritas de controle de infecção. Devem-se usar, preferencialmente, equipamentos descartáveis para procedimentos diagnósticos em casos potenciais de doença de príons. As superfícies devem ser desinfetadas com hidróxido de sódio (NaOH). Como a PrP^{Sc} é altamente resistente, a esterilização requer medidas especiais, como a imersão em solução de 1 molar de NaOH e esterilização em autoclave a 121° C por 30 minutos ou a 134° C por 18 minutos. Deve-se realizar a remoção cuidadosa e a incineração de dejetos. Como se documentaram casos de DCJ após transfusão de sangue, deve-se fazer a triagem dos doadores de sangue para sintomas da doença, história familiar ou história de exposição.

Desenvolveram-se, recentemente, filtros especiais para a redução de príons que, no futuro, podem garantir a segurança do sangue.

OceanofPDF.com

Doenças virais e cenários clínicos

OUTLINE

- Capítulo 47: Doença neurológica com etiologia viral
- Capítulo 48: Doença gastrointestinal
- Capítulo 49: Vírus respiratórios
- Capítulo 50: Vírus da hepatite
- Capítulo 51: Infecções virais da pele e membranas mucosas
- Capítulo 52: Infecções virais e gravidez
- Capítulo 53: Os vírus e o câncer
- Capítulo 54: Vírus da imunodeficiência humana
- Capítulo 55: Febres hemorrágicas virais
- Capítulo 56: Doenças virais sexualmente transmissíveis
- Capítulo 57: Infecções virais oportunistas
- Capítulo 58: A erradicação das doenças virais

Doença neurológica com etiologia viral

Termos importantes e definições

Neurotropismo: ter preferência pelas células nervosas.

Neurovirulência: causar uma doença no sistema nervoso.

Patogênese da doença do sistema nervoso central

Os vírus entram no SNC transportados pelo tecido nervoso (Fig. 1), pela via de disseminação neurogênica (raiva e provavelmente alguns casos de encefalite pelo vírus do herpes simples [HSV]) ou pela corrente sanguínea (disseminação hematogênica) com transferência através da barreira hematoencefálica através da infecção dos leucócitos que estão migrando (Fig. 2), células endoteliais (Fig. 3) ou atravessando os poros do plexo coroide (Fig. 4). A infecção das células endoteliais com vasculite é comum na encefalite pelos arbovírus. Os vírus que causam a encefalite também infectam os neurônios e as células gliais. A infecção dos neurônios motores anteriores na medula resulta em paralisia flácida aguda associada ao vírus da poliomielite e outros enterovírus. A infecção direta dos oligodendrócitos resulta em leucoencefalopatia multifocal progressiva causada pelo poliomavírus JC. A destruição autoimune da mielina após infecções ou vacinações pode levar à polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré) ou encefalomielite disseminada aguda (ADEM) nas raízes nervosas ou na substância branca do cérebro, respectivamente.

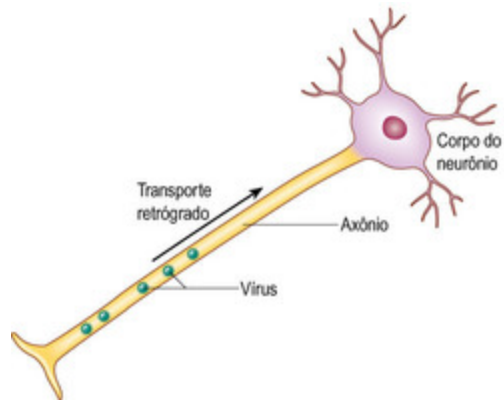


FIG. 1 Disseminação neurogênica (transporte axonal).

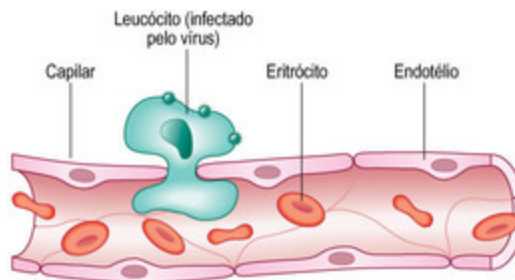


FIG. 2 Migração leucocitária.

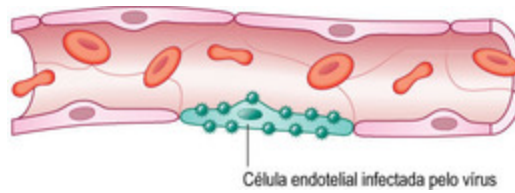


FIG. 3 Infecção endotelial.

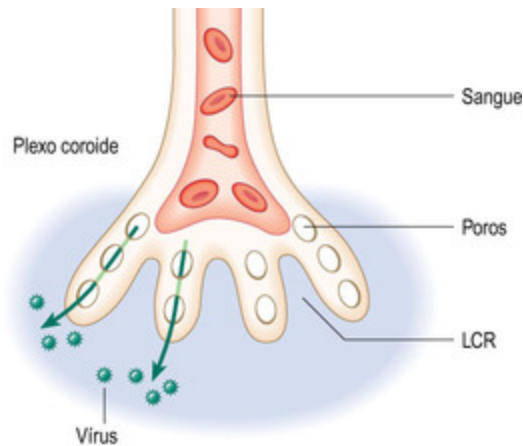


FIG. 4 Entrada do vírus no SNC.

Espectro da doença

Meningite asséptica epidêmica

Os enterovírus (coxsackievírus echovírus, enterovírus 70, 71) são as causas mais comuns de meningite em crianças no mundo todo. As epidemias geralmente ocorrem no verão. A recuperação espontânea é a regra. Doença mais grave ocorre nos recém-nascidos associada à doença sistêmica. Raramente os enterovírus podem causar encefalite.

Meningite causada pelo vírus da caxumba

Ocorre em aproximadamente 50% dos casos de caxumba (15% são assintomáticos), mas também pode ocorrer na ausência de parotidite clássica em 50% dos casos. Meningoencefalite e perda da audição são complicações raras.

Meningite esporádica

Herpes simples genital

A meningite benigna é comum no herpes genital primário e recorrente.

Outros herpes-vírus

O vírus da varicela-zoster (VZV) pode se reativar e causar meningite na ausência do exantema. O VZV é uma causa de encefalite difusa em adultos imunocompetentes. O citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e os herpes-vírus humanos 6 e 7 (HHV-6 e HHV-7) também estão associados à meningite ou meningoencefalite.

Adenovírus

A meningite asséptica é a doença neurológica associada ao adenovírus, mas o sorotipo 7 pode causar meningoencefalite grave.

Vírus da coriomeningite linfocítica

Uma meningite crônica transmitida pelo camundongo comum.

Infecção aguda por HIV

A meningite ocorre em até 17% dos casos de infecção aguda por HIV, estando associada à rápida progressão da doença.

Encefalite pelo vírus do herpes simples

Esta é uma encefalite destrutiva, geralmente unilateral, envolvendo os lobos temporoparietais. Exceto nos lactentes, em quem o vírus HSV-2 predomina, ela é geralmente causada pela infecção primária ou recorrente pelo HSV-1. Nos recém-nascidos e indivíduos imunodeprimidos, o HSV pode causar encefalite difusa.

Na ausência de tratamento, a mortalidade é de 70% a 90%. A terapia anti-herpes-vírus precoce (aciclovir) reduz a mortalidade para menos de 20% e em quase 40% há recuperação completa.

Meningite e encefalite causadas pelos arbovírus

Esses vírus causam meningite e encefalite regionais sazonais, sendo transmitidos por artrópodes (mosquitos ou carrapatos). Eles incluem os flavivírus (p.ex., vírus da encefalite japonesa, vírus do Nilo Ocidental e os

vírus que causam a encefalite transmitida por carrapatos), os bunyavírus (p.ex., o vírus da febre do Vale do Rift) e os alphavírus (p.ex., vírus do Rio Ross).

Encefalite pós-viral

A encefalomielite disseminada aguda (ADEM) é uma encefalite imunomediada que ocorre depois de infecções por diversos vírus: vírus do sarampo, VZV, EBV, CMV, HSV, vírus da rubéola, vírus da hepatite A e o coxsackievírus.

Paralisia flácida aguda

Os poliovírus 1 e 3 ainda causam casos de paralisia flácida aguda (PFA) em países onde permanece endêmica. Em casos raros, ela é causada pelos enterovírus 70, 71 ou o coxsackievírus A7.

Doença do sistema nervoso central em pacientes imunodeprimidos

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é caracterizada por desmielinização irregular da substância branca do cérebro. Os pacientes apresentam déficits sensoriais e fraqueza motora. A LEMP é comum em pacientes com AIDS e/ou outras causas de imunodepressão.

Os herpes-vírus, como HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6 e HHV-7 podem causar encefalite em pacientes imunocomprometidos (transplante de medula óssea). O adenovírus é uma causa rara e fatal de encefalite em pacientes transplantados.

A demência associada ao HIV é vista quando existe uma infecção da neurógliia e o efeito tóxico de algumas proteínas do HIV parece ser a causa. Em geral, ela ocorre tardiamente no curso da doença.

A encefalite de corpúsculos de inclusão do sarampo (caracterizada pela seu aspecto histológico) é uma complicação rara do sarampo em pacientes imunocomprometidos.

Encefalites progressivas

A panencefalite esclerosante subaguda (PESS) é uma doença rara que ocorre 1 a 10 anos após o sarampo. Ela é caracterizada por demência progressiva, convulsões refratárias, com um padrão característico no EEG. Ela é invariavelmente fatal. Raramente, uma doença chamada panencefalite progressiva por rubéola também pode ocorrer depois da infecção pelo vírus da rubéola.

Como as doenças causadas por príons não têm uma etiologia viral, elas são discutidas em outra seção.

Encefalites zoonóticas

São encefalites causadas pelo contato com outros mamíferos. A raiva e os vírus semelhantes à raiva (gênero *Lyssavirus*) são transmitidos pela saliva de carnívoros e morcegos infectados. Os vírus Hendra e Nipah, que são paramixovírus dos morcegos, causaram epidemias em seres humanos infectando primeiro animais domésticos. O herpes B, um herpes-vírus de símios, pode causar encefalite letal em cuidadores de animais expostos e trabalhadores de laboratório na ausência da profilaxia pós-exposição com o aciclovir.

Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda ou síndrome de Guillain-Barré

É uma condição inflamatória autoimune rara que afeta as raízes nervosas, podendo ser desencadeada por diversas infecções (incluindo diversos vírus) e vacinações, sendo caracterizada clinicamente pela paralisia ascendente.

Diagnóstico

A história e os sinais clínicos guiam as investigações especiais na avaliação desses pacientes.

Meningite

A meningite viral pode ser geralmente diferenciada das meningites bacterianas: o LCR é geralmente claro, na inspeção visual, com um nível de glicose normal, com predominância de linfócitos, e não neutrófilos, e a coloração de Gram não mostra a presença de bactérias e apresenta uma cultura bacteriana negativa. A reação de transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) é usada para diagnosticar a meningite enteroviral em espécimes de LCR.

Encefalite

O EEG pode ser valioso no diagnóstico e a TC ou ressonância magnética mostrando necrose temporoparietal unilateral com edema circundante é altamente sugestivo de infecção por HSV; entretanto, a TC pode ser inicialmente normal. Um PCR para o DNA do HSV no LCR pode confirmar o diagnóstico. As encefalites causadas pelos arbovírus são geralmente diagnosticadas pela detecção de anticorpos específicos no soro ou LCR ou pela RT-PCR no LCR.

A TC e a ressonância magnética são características na LEMP. Isso pode ser confirmado pela PCR para o vírus JC no LCR.

As reações em cadeia pela polimerase para HSV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7 e vírus JC são usadas na triagem de pacientes imunodeprimidos com encefalite.

Tratamento

Existe um tratamento disponível para a encefalite causada pelo vírus do herpes simples. A terapia empírica com fármacos anti-herpes, como o aciclovir, é necessária quando se suspeita do diagnóstico. A LEMP, em pacientes com HIV e a demência causada pelo HIV, apresenta alguma resposta à TARVAT (HAART), mas deve ser prevenida pelo uso da TARVAT (HAART) iniciada no momento adequado. Para a maioria das doenças do SNC, não existe um tratamento específico, sendo ele sintomático e de suporte.

Prevenção

A vacinação e a profilaxia pós-exposição para a raiva são discutidas em outra seção. A vacinação contra as doenças comuns na infância, como sarampo, rubéola e a varicela reduziram consideravelmente o risco das respectivas complicações referentes ao SNC.

O controle de vetores é importante na prevenção da encefalite causada pelos arbovírus. Vacinas também estão disponíveis para a encefalite japonesa e alguns dos outros arbovírus. Cuidadores de animais expostos ao vírus do herpes B devem usar imediatamente a profilaxia pós-exposição com o aciclovir.

Pare e pense

- Estamos no verão e o paciente é uma criança com meningite e LCR claro, glicose normal e número normal de neutrófilos; qual seria o diagnóstico mais provável?
- Por que se deve usar o tratamento empírico com aciclovir em um paciente comatoso com sinais neurológicos focais?

Pontos principais

- Os enterovírus são a causa mais comum de meningite asséptica em crianças.
- A encefalite causada pelo vírus do herpes simples (HSV) geralmente envolve o lobo temporal ou parietal em adultos e crianças imunocompetentes.
- A terapia anti-herpes precoce tem um efeito considerável no resultado da encefalite causada por HSV e, portanto, deve ser iniciada empiricamente quando há a suspeita desse diagnóstico.

Doença gastrointestinal

Introdução

Os vírus são a causa mais comum de gastroenterite no mundo todo. Cerca de 4 a 6 milhões de pessoas morrem de diarreia todo ano. Os rotavírus humanos (RVs), calicivírus, astrovírus (HAsV) e adenovírus são os vírus mais comumente associados à gastroenterite, embora diversas outras doenças virais possam ser complicadas por sintomas gastrintestinais. Até mesmo epidemias de síndrome respiratória aguda grave (SARS), coronavírus, *influenza* aviária pelo H5N1 e do vírus Ebola estão associados à gastroenterite.

O RV é a causa mais comum de diarreia infantil no mundo todo e a causa mais comum de hospitalização devido à gastroenterite infantil nos países industrializados. Outras causas virais comuns incluem os astrovírus humanos, adenovírus entéricos humanos e calicivírus. Os calicivírus (gênero *Norovirus* [NV]) são a causa mais comum de epidemias de gastroenterite nos países desenvolvidos.

Rotavírus

Propriedades

Os RVs são partículas redondas, com um duplo capsídeo, nus, com uma morfologia característica à microscopia eletrônica (ME), por isso o nome rotavírus (rota significa roda em latim). Esses vírus têm um diâmetro de aproximadamente 70 nm e contêm 11 segmentos de RNA de fita dupla. Os RVs são muito resistentes à dissecação, podendo manter sua infectividade no meio ambiente ou nas fezes por mais de 7 meses.

Epidemiologia

Surtos de rotavírus são mais comuns no inverno nas regiões temperadas. Ele se dissemina pela via fecal-oral e, possivelmente, pela via respiratória. Eles causam cerca de 50% dos casos de gastroenterite infantil. Os surtos tipicamente ocorrem em creches e hospitais.

Existem diversos sorotipos de RVs, permitindo inúmeras infecções nos seres humanos, apesar de haver alguma proteção imunológica cruzada. Portanto, a primeira infecção pelo rotavírus apresenta uma tendência a ser mais grave. Os RVs são responsáveis por 600 mil a 1 milhão de mortes ao ano, sendo a principal causa de hospitalização devido à diarreia.

Patogênese

O período de incubação é de 1 a 4 dias. O RV infecta os enterócitos, resultando em atrofia das vilosidades do duodeno e íleo superior. A regeneração dos enterócitos é necessária para que os indivíduos apresentem recuperação clínica. A atrofia grave das vilosidades ([Fig. 1](#)) leva à perda das enzimas da borda em escova e, portanto, a infecção pelos rotavírus é frequentemente seguida de diarreia prolongada e intolerância à lactose. Uma proteína viral, a NSP4, também atua como uma enterotoxina, causando um componente secretor na diarreia. O vírus também pode ativar o sistema nervoso intestinal, levando a aumento da secreção de fluido e eletrólitos. A infecção não está restrita apenas ao trato entérico, mas o vírus pode ser detectado no sangue em alguns casos de infecção, o que pode explicar os diversos sintomas sistêmicos.

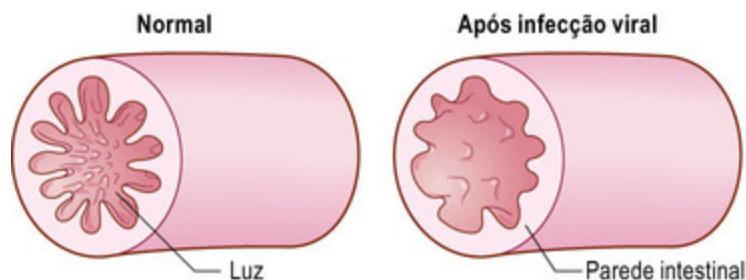


FIG. 1 Atrofia das vilosidades.

Quadro clínico

Febre e vômitos são seguidos de diarreia aquosa severa de até 20 evacuações ao dia. A doença geralmente ocorre em crianças com menos de 2 anos de idade. Ela dura de 3 a 9 dias. A infecção pelo RV é uma causa frequente de desidratação grave. Uma temperatura acima de 39° C é um achado comum. Por outro lado, a infecção pode ser assintomática, especialmente em indivíduos com menos de 6 meses de idade e mais de 5 anos de idade. O RV também está associado à doença sistêmica e respiratória em lactentes.

Calicivírus humanos

Propriedades

Eles são partículas virais com 35 nm de diâmetro, icosaédrica, nuas, com depressões semelhantes a copos. Cálice deriva da palavra latina *Calix* que significa copo. O genoma viral é uma fita simples de RNA positivo com aproximadamente 7,5 kb de comprimento.

Epidemiologia

Os calicivírus são a causa mais comum de doença gastrointestinal aguda esporádica, exceto em lactentes. Os surtos ocorrem o ano todo. Dois gêneros afetam os seres humanos: NV, que inclui as causas mais comuns dos surtos, e os *Sapovirus*, geralmente associados à gastroenterite em crianças. Existem diversas estirpes de NV divididos em quatro genogrupos. Um único indivíduo pode ter muitas infecções por NV durante sua vida. Os NVs têm uma dose infecciosa muito baixa e menos de 10 vírions podem ser o suficiente para causar doença em adultos saudáveis.

A disseminação é fecal-oral e epidemias resultantes de água e alimentos contaminados são comuns, mas são geralmente acompanhadas de disseminação secundária entre pessoas. As fezes e vômitos são infecciosos e o vírus pode ser aerossolizado durante vômitos em jato. Os calicivírus também mantêm a infectividade no meio ambiente e superfícies e fômites contaminados podem desempenhar um papel importante nas epidemias. O

período de incubação é de 1 e 2 dias, mas pode ser de até 12 horas. Relataram-se surtos em casas de repouso de idosos, bases militares, *campus* universitários e navios de cruzeiro. As taxas de ataque são de cerca de 41%, e o restante apresenta infecção assintomática.

Patogênese

Pouco se sabe a respeito da patogênese dos calicivírus. A suscetibilidade genética e a imunidade aos NVs são discutidos no tópico sobre calicivírus.

Características clínicas

Os indivíduos apresentam náusea e vômito, que pode ser em jato, dor de estômago e diarreia aquosa. Os portadores podem ser assintomáticos, mas estes são menos infecciosos. A doença dura geralmente 1 a 3 dias.

Astrovírus humanos

Propriedades

Eles são vírus icosaédricos nus com 30 nm de diâmetro. À ME, eles se parecem com estrelas de cinco ou seis pontas. O genoma é de RNA positivo de fita simples com aproximadamente 7 kb de comprimento.

Epidemiologia

Os astrovírus humanos (HAsVs) são uma causa comum de diarreia endêmica. Geralmente eles se disseminam por meio do contato entre pessoas. Também ocorrem grandes epidemias resultantes de uma fonte em comum (alimentos ou água contaminada). Relataram-se surtos em escolas, casas de repouso de idosos e em enfermarias de adultos e pediátricas em hospitais. Também foi associado à gastroenterite em surfistas expostos à água do mar contaminada. Durante surtos resultantes de uma fonte em comum também pode ocorrer transmissão secundária. O período de incubação é de 1 a 2 dias, Os HAsVs também podem causar diarreia em pacientes imunodeprimidos.

Pare e pense

- Uma criança em fase de amamentação apresenta-se com vômitos, diarreia aquosa, desidratação de 10% e febre de 40 °C. É mais provável que se trate de uma gastroenterite viral ou bacteriana? Como você trataria a criança?
- Descobriu-se que apesar da política de lavar as mãos e outras precauções padrão, ainda ocorrem surtos nosocomiais de rotavírus. Por quê?
- Como o padrão nosocomial pode ajudá-lo a distinguir uma epidemia por norovírus de uma gastroenterite bacteriana causada por alimentos infectados?

Patogênese

Pouco se sabe a respeito da patogênese dos HAsVs. (Para maiores informações, veja o capítulo sobre os HAsVs.)

Características clínicas

A diarreia geralmente é leve – durando de 1 a 14 dias. (Para maiores informações, reporte-se ao capítulo sobre os AV.)

Adenovírus entéricos humanos (adenovírus 40 e 41)

Propriedades

Os adenovírus medem 80 nm de diâmetro, apresentando um capsídeo nu. À microscopia eletrônica, fibras penton características são visíveis nos ápices. O genoma é composto de um DNA linear de fita dupla com 36 a 38 kb de comprimento.

Epidemiologia

Não existe uma variação sazonal clara. A transmissão se dá predominantemente entre pessoas. Os adenovírus entéricos são a segunda causa principal de hospitalização por gastroenterite viral nos lactentes. O período de incubação é em média de 2 a 3 dias.

Patogênese

Exceto pelo fato de que os enterócitos são infectados, pouco se sabe sobre a patogênese da gastroenterite por adenovírus.

Características clínicas

Os adenovírus entéricos causam uma síndrome clínica semelhante à gastroenterite infantil pelo rotavírus, apesar de haver um predomínio da diarreia. Os sintomas duram de 1 até 7 dias. Ela tende a ser menos grave do que a diarreia causada pelos rotavírus. Às vezes, a intussuscepção pode complicar a diarreia causada pelos adenovírus.

Diagnóstico laboratorial das diarreias virais

Prefere-se uma amostra de fezes a um *swab* retal para o diagnóstico. Um diagnóstico rápido está disponível para os RV e adenovírus 40 e 41, podendo ser feito pela aglutinação em látex ou ensaio imunoenzimático (EIE), que é geralmente o método mais sensível, mas necessita de um laboratório. Se houver disponibilidade de ME, ela pode ser um método rápido e sensível para diagnosticar a diarreia pelo RV, pois o vírus é excretado em grandes quantidades. A ME também é valiosa no diagnóstico da diarreia causada por HAsVs e calicivírus, mas não para a diarreia causada pelos adenovírus, pois não pode diferenciar os adenovírus causadores de diarreia (adenovírus 40/41) dos outros adenovírus excretados nas fezes. As técnicas moleculares, como a reação de transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ou a PCR, estão se tornando os métodos diagnósticos de escolha, porque são mais sensíveis e podem fazer a genotipagem, provando ser muito valiosos na investigação de epidemias.

Prevenção da diarreia viral

A prevenção geral inclui o saneamento e a higiene. Em instalações de saúde, a lavagem de mãos e a desinfecção de superfícies são importantes, apesar de os vírus também se disseminarem por aerossol. Vacinas não estão disponíveis, exceto para os RV, para os quais a primeira vacina registrada (Rotashield®, 1998), uma vacina recombinante humana-macaco *rhesus*, foi retirada do mercado devido a um aumento na incidência de intussuscepção. (Novas vacinas são discutidas no capítulo sobre os rotavírus.)

Tratamento da diarreia viral

Não existe um tratamento específico para a diarreia viral. A reposição de líquido e eletrólitos é essencial; pode ser feita pela reidratação oral ou endovenosa, no caso de desidratação grave ou vômitos frequentes.

Pontos principais

- Os rotavírus (RV) são a causa mais comum de gastroenterite infantil no mundo todo.
- Os RVs podem causar febre alta e desidratação grave, sendo a causa mais comum de hospitalização devido à gastroenterite infantil nos países industrializados.
- Novas vacinas promissoras contra os RV se tornaram disponíveis recentemente.
- Os norovírus são a causa mais comum de epidemias de gastroenterite nos países industrializados.
- Uma amostra de fezes para os testes moleculares é valiosa para caracterizar e descrever as epidemias de gastroenterite viral.

Vírus respiratórios

Introdução

Infecções do trato respiratório são comuns, sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade no mundo todo. Os vírus são responsáveis por cerca de 90% das infecções do trato respiratório superior e cerca de 30% das infecções do trato respiratório inferior. Cada síndrome respiratória pode ser causada por vários vírus e cada vírus pode resultar em diversas manifestações clínicas diferentes.

É comum os indivíduos desenvolverem diversas infecções do trato respiratório por ano devido à facilidade de disseminação de uma grande variedade de organismos por meio de aerossol ou gotículas, assim como fômites (p.ex., pelo contato com objetos nos quais outras pessoas possam ter espirrado).

Espectro da doença

A [Tabela 1](#) lista as condições comuns e os vírus associados. Para os vírus individualmente, veja o capítulo relevante.

Tabela 1**Condições comuns e os vírus associados**

Condição	Causas virais comuns	Outros vírus
Rinite/resfriado comum	Rinovírus	Adenovírus
	Coronavírus	Enterovírus Vírus da <i>influenza</i> Metapneumovírus humano <i>Para</i> influenza Vírus sincicial respiratório (RSV)
Faringite	Adenovírus Enterovírus – Coxsackievírus A Vírus da <i>influenza</i> <i>Para</i> influenza	Herpes-vírus – vírus do herpes simples (HSV), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) Rinovírus
Otite média	Adenovírus Rinovírus	Coronavírus Metapneumovírus humano RSV
Laringotraqueobronquite (coqueluche)	Coronavírus <i>Para</i> influenza RSV	Adenovírus <i>Influenza</i> Herpes simples Sarampo
Bronquiolite	<i>Para</i> influenza RSV	Adenovírus Coronavírus Entero vírus Metapneumovírus humano Bocavírus humano Rinovírus
Pneumonia	Adenovírus CMV <i>Influenza</i> <i>Para</i> influenza RSV	Metapneumovírus humano Bocavírus humano Coronavírus Sarampo Varicela

Agentes causadores individuais: epidemiologia, patogênese e quadro clínico

Vírus da *influenza*

A *influenza* afeta todas as faixas etárias, sendo uma causa significativa de doença respiratória em todo o mundo. Existem três tipos – *influenza* A, B e C. A *influenza* aviária, uma ameaça em potencial para os seres humanos, é um tipo de *influenza* A. A *influenza* C causa um quadro clínico muito mais leve do que os outros vírus, enquanto a *influenza* A causou várias pandemias, a mais bem conhecida foi a gripe espanhola em 1918. Ocorrem epidemias anuais no inverno, sendo atualmente causada pela *influenza* B e a *influenza* A H1N1 e H3N2.

O período de incubação é de 12 a 72 horas, seguido de início súbito de sintomas sistêmicos. A infecção é caracterizada pela tosse, dor de garganta, febre e mialgia, apesar de ocorrer uma ampla variação de manifestações, desde complicações leves a graves. As complicações incluem infecções bacterianas secundárias, pneumonia viral, miocardite, miosite e síndrome de Reye.

A vacinação (Fig. 1) é uma das maneiras mais importantes de controlar as epidemias anuais. As vacinas disponíveis são geralmente compostas de subunidades (inativadas), mas vacinas com vírus vivo atenuado estão disponíveis em alguns países. As indicações e contraindicações para as vacinas de subunidades são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2
Indicações e contraindicações da vacina de subunidade contra a *influenza*

Indicações	Contraindicações
Idosos – com mais de 50 anos de idade	Alergia a ovo
Lactentes – 6 meses – 4 anos	Doença febril aguda aguda
Condições médicas de base, como diabetes, doença pulmonar ou cardíaca crônica, obesidade	Nota: As indicações para as condições médicas e o uso em trabalhadores da saúde expostos aos indivíduos com essas condições são consideradas contraindicações ao uso da vacina com vírus vivo atenuado.
Idade 6 meses - 18 anos em tratamento crônico com aspirina	
Mulheres que engravidarão durante a época da <i>influenza</i>	
Pessoas imunodeprimidas (entretanto, elas precisam ser capazes de responder à vacinação)	
Trabalhadores da área da saúde, especialmente aqueles que trabalham com pacientes que apresentam outras indicações	
Trabalho – evitar a perda de produtividade	
Desejo pessoal de evitar a infecção pelo vírus da <i>influenza</i>	



FIG. 1 Embalagem de vacina contra a *influenza*. (A fotografia é uma cortesia do laboratório Sanofi Pasteur.)

Fármacos antivirais estão disponíveis para o tratamento da *influenza*, precisando ser iniciados precocemente para serem eficazes. A amantadina e a rimantadina, bloqueadores dos canais de íons, previnem o desnudamento do vírus da *influenza A* depois de infectar a célula. O oseltamivir e o zanamivir são inibidores da neuraminidase, impedindo a liberação dos novos vírus da superfície celular. É comum a resistência a esses fármacos.

Vírus da *parainfluenza*

Existem quatro vírus da *parainfluenza*, tipos 1 a 4, dos quais o tipo 3 é a causa mais comum de doença mais grave. O vírus da *parainfluenza* 3 é encontrado o ano todo, com um pico na primavera, enquanto os tipos 1 e 2 são vistos no outono.

O vírus exibe tropismo para as células epiteliais ciliadas que revestem as vias aéreas principais. Nos lactentes, a infecção geralmente se manifesta como bronquiolite e, nas crianças mais velhas, como coqueluche. A pneumonia é rara em crianças saudáveis, mas pode estar associada a outras condições, como prematuridade e asma. Nos adultos, a infecção pode se manifestar como bronquite ou rinite.

Vírus sincicial respiratório

O vírus respiratório sincicial (RSV) é uma das principais causas de hospitalização em crianças no primeiro ano de vida na maior parte do mundo. Por volta de 3 anos de idade, a maioria das crianças foi infectada.

Pare e pense

- Que condições respiratórias são observadas principalmente na população imunocomprometida?
- Por que espécimes velhos não produzem resultados ótimos?
- Por que se aplica a vacina contra a *influenza* a crianças em terapia crônica com aspirina?

O vírus se replica na mucosa respiratória, envolvendo o trato respiratório inferior. Após um período de incubação de 2 a 8 dias, as apresentações

clínicas incluem infecção leve do trato respiratório superior, otite média, coqueluche, pneumonia e bronquiolite. A bronquiolite se apresenta com dispneia, taquipneia, angústia respiratória, sibilos e hiperventilação pulmonar na radiografia do tórax. Em prematuros e recém-nascidos, a apneia pode ser o único sinal de infecção. Os sintomas geralmente desaparecem em 1 semana, mas se os lactentes estiverem doentes por mais tempo, eles poderão necessitar de hospitalização. Cerca de 75% dos pacientes que desenvolvem bronquiolite pelo RSV podem apresentar sibilos crônicos por muitos anos. As infecções nos adultos são menos graves, apesar de nos idosos e nos pacientes imunocomprometidos a doença ser grave.

O tratamento é geralmente de suporte, com oxigenação e broncodilatadores e, se for necessário, ventilação mecânica. A ribavirina pode ser usada no tratamento de casos graves. Para a profilaxia, tem sido utilizada a imunoglobulina anti-RSV, mas o palivizumabe, um anticorpo monoclonal recombinante, provou ser mais eficaz. A [Tabela 3](#) apresenta um resumo das diretrizes da American Academy of Pediatrics para o uso de palivizumabe. Não existem vacinas disponíveis, mas estão sendo investigadas.

Tabela 3**Resumo das diretrizes da American Academy of Pediatrics para o uso de palivizumabe**

Lactentes < 24 meses com doença pulmonar crônica que necessitaram de tratamento médico nos últimos 6 meses.

Lactentes < 12 meses de idade no início da temporada do vírus sincicial respiratório (RSV), nascido antes de 28 semanas de gestação com doença pulmonar crônica.

Lactentes < 6 meses de idade no início da temporada de RSV, que nasceram antes de 32 semanas de gestação.

Lactentes < 6 meses de idade no início da temporada de RSV, que nasceram entre 32 e 35 semanas de gestação e que tenham

outros fatores de risco, como, por exemplo, casa com muita gente, exposição a fumantes, irmãos em idade escolar, gêmeo.

Adenovírus

Acredita-se que os adenovírus sejam responsáveis por 10% das doenças respiratórias no mundo todo, podendo se manifestar como qualquer das apresentações respiratórias mais comuns, apesar de o resfriado comum, faringite e otite média serem vistos com mais frequência. A pneumonia em crianças pequenas é preocupante. Não existe tratamento, apesar de ter sido relatado o uso da ribavirina. Uma vacina para determinados tipos está limitada ao uso por pessoal militar e a segurança das crianças é preocupante.

Rinovírus

Os rinovírus são encontrados mundialmente, sendo conhecidos mais de 100 sorotipos, significando que a infecção sintomática com estirpes diferentes ocorre com frequência. A disseminação geralmente ocorre por meio de secreções nasais. Os rinovírus são a causa mais frequente do resfriado comum, mas também podem causar outras síndromes respiratórias, especialmente em crianças com asma, fibrose cística ou outras doenças pulmonares crônicas.

Coronavírus

Cinco coronavírus humanos são conhecidos: quatro circulam no mundo todo, afetando todas as faixas etárias, enquanto o quinto, que causou a SARS, não está mais circulando. Para maiores detalhes, veja o capítulo sobre os coronavírus humanos, na [página 153](#).

Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) é visto mundialmente em todas as faixas etárias. A pneumonite é observada principalmente em adultos imunocomprometidos e em prematuros e lactentes imunocomprometidos. É possível tratá-lo com o ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidovofir.

Diagnóstico das infecções virais do trato respiratório

Deve-se fazer o diagnóstico em amostras colhidas nas primeiras 48 horas da infecção, quando a carga viral no trato respiratório é alta. Para as infecções do trato respiratório inferior, lavado brônquico, lavado bronquioalveolar e aspirados traqueais são os melhores espécimes, apesar de, algumas vezes, podermos isolar o vírus de amostras do trato respiratório superior, como *swabs* nasais ou de garganta ou aspirado nasofaríngeo. Devem-se mandar as amostras para o laboratório o quanto antes em meio de transporte de vírus e armazenado a 4° C para preservar o vírus infeccioso.

Sorologia: é raramente usada a não ser que seja para controle epidemiológico.

Isolamento: testes rápidos em amostras respiratórias estão disponíveis para alguns vírus, e o teste para o RSV e a *influenza* sendo os mais utilizados.

Reação de imunofluorescência indireta: nas células em amostras respiratórias também pode fornecer um diagnóstico rápido.

Cultura celular: é um meio importante de diagnóstico usando, por exemplo, células Vero e HeLa, que suportam a multiplicação da maioria dos vírus respiratórios. Muitos vírus respiratórios multiplicam-se melhor a 33° C e não a 37° C, pois corresponde melhor à temperatura do trato respiratório.

Molecular: a reação em cadeia da polimerase (PCR) é usada frequentemente para o metapneumovírus, bocavírus e os coronavírus, mas pode ser usada para todos os vírus respiratórios. Geralmente só está disponível em determinados laboratórios.

Tratamento

Para a maioria dos vírus respiratórios, o tratamento é de suporte – alívio dos sintomas, com oxigenação e ventilação, quando necessário. Existe tratamento específico para a influenza e o CMV.

Prevenção

Para a maioria dos patógenos respiratórios, a higiene é importante, ou seja, na prevenção do contato com vírus aerossolizado e superfícies contaminadas. As vacinas com vírus vivo atenuado estão disponíveis para o sarampo e a varicela, enquanto para a *influenza*, são usadas vacinas de subunidade (morto) e com vírus vivo atenuado. O palivizumabe é usado na prevenção da infecção pelo RSV.

Pontos principais

- Pode-se prevenir a infecção pelo vírus sincicial respiratório (RSV) em lactentes de alto risco com o palivizumabe.
- Deve-se evitar fômites e aerossol para limitar a disseminação dos vírus respiratórios.
- A vacinação contra a *influenza* é um método bem estabelecido de proteger as pessoas contra a epidemia anual de *influenza*.

Vírus da hepatite

Introdução

As infecções virais e o consumo de bebidas alcoólicas são as causas mais comuns de hepatite ([Tabela 1](#)). A hepatite, causada pelo vírus da hepatite B, (HBV) é uma das mais importantes doenças em todo o mundo que podem ser prevenidas por vacinação, a qual tem o potencial de levar a uma redução significativa na incidência de carcinoma hepatocelular. A prevenção da infecção pelo vírus da hepatite A (HAV) é importante para viajantes. A [Tabela 2](#) apresenta uma revisão das características virológicas, epidemiológicas e clínicas dos principais vírus hepatotrópicos (HAV, HBV e o vírus da hepatite C [HCV] são discutidos mais detalhadamente nas seções sobre o picornavírus, hepadnavírus e flavivírus.)

Tabela 1

Causas de hepatite

Toxinas	Álcool, tetracloreto de carbono, outros
Medicamentos	Antituberculosos, antibióticos, muitos outros
Vírus hepatotrópicos	Vírus das hepatites A, B, C e D
Infecção viral sistêmica	Herpes-vírus (HSV, CMV, EBV), adenovírus, arbovírus (febre amarela, febre hemorrágica Crimeia-Congo, febre do Vale do Rift)
Septicemia grave	Bactérias Gram-negativas
Hepatite isquêmica	Choque, incluindo choque hipovolêmico devido a trauma
Hepatite autoimune	Tipo 1 e tipo 2

Tabela 2**Características virológicas e clínicas dos principais vírus hepatotrópicos**

	Vírus da hepatite A	Vírus da hepatite B	Vírus da hepatite C	Vírus da hepatite D	Vírus da hepatite E
Taxonomia e propriedades	Família: Picornaviridae	Família: Hepadnaviridae	Família: Flaviviridae	Vírus de RNA defeituoso, vírus Delta	Gênero <i>Herpesvirus</i> , não pertence a uma família
	Gênero: <i>Hepatovirus</i>	Gênero: <i>Orthohepadnavirus</i>	Gênero: <i>Hepacivirus</i> , 6 genótipos principais	Tamanho: 36 nm	Tamanho: 27 – 34 nm
	Tamanho: 27 nm	Tamanho: 42 – 47 nm	Tamanho: 27 nm	Envelopado	Cápside nu
	Cápside nu, +ssRNA, 7,5 kb	Envelopado; dsDNA 3,2 kbp	Envelopado; +ssRNA, 9,4 kb	-ssRNA circular; 1,7 kb	+ssRNA, 7,5 kb
Via de infecção	Fecal-oral	Vertical: da mãe para o filho	Vertical: da mãe para o filho	Sangue e derivados	Fecal-oral
	Disseminação familiar	Horizontal entre crianças	Uso de drogas EV		Consumo de carne de porco
	Disseminação ambiental	Sexual	Sangue e derivados		Disseminação ambiental
		Sangue e derivados	Sexual		Taxa de ataque secundário baixa
		Escarificação			
		Uso de drogas EV			
Fatores de risco para a infecção	Status socioeconômico baixo (no início da vida)	Viver em países endêmicos	Uso de drogas EV	Uso de drogas EV	Beber água contaminada
	Creches	Uso de drogas EV	Hemofilia	Transmissão sexual	Comer moluscos ou carne de porco contaminada
	Trabalho em esgoto	Múltiplos parceiros sexuais	Hemodiálise e unidades de hemodiálise	Possível em áreas de alta endemicidade	Viajar para ou viver em áreas endêmicas
	Consumo de moluscos		Múltiplos parceiros sexuais		
	Viagem a áreas endêmicas				
Prevalência global	Mundial; a soroprevalência é baixa em países desenvolvidos	Alta: África, Bacia Amazônica, Oriente Médio, Leste Europeu, SE Asiático, região do Pacífico	Alta: Egito Intermediária: Arábia Saudita, Etiópia, Leste Europeu, Ásia central, Rússia, Japão	Alta: Itália, sul da Europa, Oriente Médio, partes da África, América do Sul, Taiwan	Alta: Subcontinente Indiano, Ásia central, China, Indonésia, norte da África, Somália, Sudão, México
Período de incubação	2 – 6 semanas (média de 4 semanas)	6 – 24 semanas (média de 12 – 14 semanas)	2 – 26 semanas (média de 6 – 7 semanas)	3 – 7 semanas	2 – 8 semanas (média 5 – 6 semanas)
Patogênese	Vírus pouco citopático Células T citotóxicas induzem a necrose das células hepáticas	Interação complexa entre o vírus e o sistema imunológico leva ao dano hepatocelular	Interação complexa entre o vírus e o sistema imunológico leva ao dano hepatocelular	Dano mediado pelo sistema imune. O HBV é um cofator essencial	O vírus é diretamente citopático
Diagnóstico	Sorologia: EIE: IgM-HAV – infecção aguda	Sorologia: EIE ou RIE	EIE: anticorpos anti-HCV	Deteção do antígeno delta e anticorpos antidelta no soro	Sorologia: IgM-HVE – infecção aguda
	IgG-HAV: imunidade	AgHBs: infecção ativa; IgM anti-HBc: infecção aguda ou reativação; presente na janela entre a perda do HBs e antes do aparecimento do anti-HBs Anti-HBc total: infecção ativa ou pregressa AgHBe: alta infectividade anti-HBs: imunidade	RNA-HCV: diagnóstico precoce de infecção; infecção eliminada x crônica; genotipagem: escolha do regime apropriado e duração da terapia		
Manifestações clínicas	Hepatite aguda: a gravidade depende da idade; crianças com menos de 2 anos geralmente são assintomáticas vs. adultos com mais de 40 anos; mortalidade elevada	Hepatite aguda Portador crônico assintomático Hepatite ativa crônica Definição de infecção crônica = duração de mais de 6 meses	Hepatite aguda é rara, geralmente leve Hepatite crônica	Infecção aguda mais grave/fulminante do que a reinfeção pelo HBV	Hepatite aguda Risco de mortalidade devido à hepatite fulminante aumentada na gravidez (20% no terceiro trimestre)
Complicações	Fígado: hepatite fulminante (idosos, doença hepática subjacente)	Fígado: cirrose; carcinoma hepatocelular	Cirrose hepática 30%; carcinoma hepatocelular	60% – 70% dos casos crônicos desenvolvem cirrose hepática	Sem complicações extra-hepáticas
	Sem complicações extra-hepáticas	Complicações extra-hepáticas importantes: poliarterite nodosa; glomerulonefrite	Complicações extra-hepáticas importantes: glomerulonefrite; crioglobulinemia; tireoidite; porfiria cutânea tardia	Sem complicações extra-hepáticas	

	Vírus da hepatite A	Vírus da hepatite B	Vírus da hepatite C	Vírus da hepatite D	Vírus da hepatite E
	Não existe infecção crônica	Risco de cronicidade: recém-nascidos (90%); crianças (70 – 80%); adultos: 5%	Risco de cronicidade: 50% – 85%	Risco de cronicidade: coinfeção (5%); superinfecção (80%)	
Prevenção	Saneamento, água e alimentos limpos, higiene	Evitar comportamento de alto risco	Evitar comportamento de alto risco	Evitar comportamento de alto risco	Saneamento, água e comida limpas
	Imunização ativa (vacina inativada)	Triagem de derivados do sangue	Vacinar os portadores contra a hepatite A para prevenir hepatite grave	Não existe vacina disponível	Não existe vacina disponível
	Imunização passiva	Vacinação (recombinante ou proteína S plasmática purificada)	Triagem de derivados do sangue	Prevenir a infecção com o vírus da hepatite B	
	Administração de anticorpos para viajantes (se < 2 semanas antes da exposição) Imunização ativa e passiva depois da exposição	Após a exposição, recém-nascidos e exposição ocupacional (não imune): imunização ativa e passiva (hiperimunoglobulina anti-hepatite B)	Não existe vacina anti-HCV disponível		

Características clínicas das hepatites virais agudas

Os pacientes com hepatite aguda se queixam de perda do apetite, cansaço, mal-estar e, em casos graves, também podem apresentar náusea, vômitos, icterícia clinicamente aparente, urina laranja-escuro e fezes claras. Ao exame físico, o paciente também pode apresentar um fígado aumentado e doloroso. As enzimas hepáticas: alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) geralmente apresentam valores maiores do que 500 UI/l, indicando dano celular hepático grave. Quando a hepatite aguda é acompanhada por dano hepático extenso, os pacientes podem apresentar insuficiência hepática. As indicações clínicas de insuficiência hepática incluem a encefalopatia hepática (alteração do estado de consciência e tremor grosseiro em que as mãos parecem “bater asas”) e vômitos contínuos ou tendência ao sangramento devido à redução dos fatores de coagulação, indicando um prognóstico sombrio. Um curso rapidamente progressivo da hepatite aguda à insuficiência hepática é raro, sendo chamado de hepatite fulminante. Pacientes com dano hepático subjacente, idosos ou pacientes grávidas têm mais probabilidade de desenvolver hepatite fulminante.

Hepatite crônica ativa

A hepatite viral crônica pode ser definida como uma hepatite viral com duração de mais de 6 meses. Alguns pacientes com hepatite crônica não apresentam inflamação hepática. Esses pacientes são chamados de portadores assintomáticos. Quando a infecção crônica é caracterizada pela inflamação e dano à célula hepática, ela é chamada de hepatite crônica ativa. A infecção crônica ativa por HBV ou HCV resulta em destruição progressiva do fígado durante um processo chamado de cirrose, caracterizado pela fibrose e regeneração nodular. Clinicamente, um paciente com cirrose pode apresentar uma margem hepática irregular ao exame físico e veias extensas no abdome ou esôfago. Isso pode levar à hematêmese (vômitos de sangue) que pode pôr em risco a vida do paciente. A cirrose hepática crônica pode levar à insuficiência hepática crônica associada a achados clínicos, incluindo a ginecomastia, eritema palmar, telangiectasias do tipo “aranha vascular” e, na bioquímica do soro, redução da albumina e aumento da globulina.

Os pacientes com infecção por HBV (especialmente se tiverem cirrose) e os pacientes com cirrose devido à infecção pelo vírus da hepatite C apresentam um risco maior de desenvolver carcinoma hepatocelular.

Avanços recentes no tratamento da hepatite crônica ativa devido à infecção por HBV e HCV apresentam a possibilidade de prevenir a cirrose hepática, insuficiência hepática crônica e carcinoma hepatocelular. Mesmo assim, a prevenção primária dessas infecções continua a ser mais importante.

Tratamento da hepatite viral

Hepatite viral aguda

O tratamento é sintomático e de suporte.

Hepatite viral crônica

Infecção crônica pelo vírus da hepatite B

O objetivo do tratamento da infecção crônica por HBV é para, primariamente, prevenir as complicações, pois não é possível atingir a cura.

A avaliação para decidir se o tratamento é indicado inclui a sorologia para detectar o AgHBe e anticorpo anti-HBe, a carga de HBV, transaminases e biópsia hepática. Os pacientes com evidência de viremia significativa e inflamação crônica sem cirrose são os que se beneficiarão mais com o tratamento. Como o HBV tem uma enzima transcriptase reversa, ele é suscetível a vários inibidores dessa enzima: lamivudina, entricitabina, telbivudina, tenofovir e adefovir dipivoxil mostram taxas de resposta de 20% a 40%. Esses fármacos são bem tolerados, mas há o risco de tolerância, especialmente com a lamivudina e entricitabina.

Pare e pense

- Quais são os vírus que são transmitidos pela via enteral e quais são os transmitidos pela via parenteral? A prevenção é melhor do que a cura:
- Quais são as estratégias mais eficazes para a prevenção da infecção pelos vírus das hepatites B, C e D?
- Quem deve ser vacinado contra a HAV?
- Quais são os pacientes com hepatite viral que precisam e se beneficiariam da terapia específica?

A alternativa para o tratamento da HBV crônica é o uso do interferon peguilado. A vantagem do interferon é uma taxa de resposta permanente maior, mas ele tem mais efeitos colaterais e efeitos adversos do que os análogos dos nucleosídeos (veja a seção sobre os antivirais).

Infecção crônica pelo vírus da hepatite C

Os pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C com enzimas hepáticas elevadas e prova de inflamação e cirrose na biópsia hepática precisam de tratamento. A genotipagem é importante para estabelecer o prognóstico e a duração do tratamento. Os genótipos 1 e 4 apresentam uma resposta menos favorável. Conseguiu-se uma resposta melhor combinando-se o interferon- α -2a peguilado e a ribavirina e, recentemente, com a combinação de inibidores da protease do HCV: boceprevir e telaprevir. Ao

contrário da infecção pelo vírus da hepatite B, a resposta sustentada pode ser adequada para a cura.

Pontos principais

- Pode-se prevenir a infecção pelos vírus das hepatites B e A pela vacinação.
- A infecção crônica pelo HBV e HCV é definida como uma infecção por mais de 6 meses, podendo, com o tempo, resultar em cirrose hepática, insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e complicações extra-hepáticas. A terapia específica para os pacientes com hepatite crônica ativa pode prevenir essas complicações.

Infecções virais da pele e membranas mucosas

Definições

Exantema – uma erupção na pele, geralmente generalizada. Enantema – uma erupção nas membranas mucosas.

Sarampo

O período de incubação é de 10 a 11 dias e o início da doença é caracterizado por um pródromo. As manchas de Koplik são lesões branco-azuladas puntiformes cercadas por um anel eritematoso na mucosa bucal, em frente ao segundo molar ([Fig. 2](#)). Elas aparecem 1 a 2 dias antes do exantema, desaparecendo depois de 2 a 4 dias. O exantema maculopapular típico ([Fig. 1](#)) do sarampo ocorre 14 dias após a exposição, começando na testa e nas áreas adjacentes às orelhas. Ele se dissemina, envolvendo o restante do rosto, pescoço, tronco e extremidades durante os 3 dias seguintes. O exantema desaparece depois de 3 a 4 dias, podendo haver a persistência de pigmentação marrom e descamação.



FIG. 1 Sarampo. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)



FIG. 2 Manchas de Koplik. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Heinz Eichenwald.)

Rubéola

A rubéola tem um período de incubação de 13 a 20 dias. Linfadenopatia envolvendo os linfonodos suboccipitais, auriculares posteriores e cervicais, e a viremia estão presentes 1 semana antes do início do exantema. Um enantema pode preceder o exantema por 3 dias. O exantema é fino e macular ([Fig. 3](#)), começando no rosto e se disseminando para o tronco e extremidades. As lesões maculares puntiformes coalescem, podendo ser aparentes durante 3 dias. A rubéola também pode dar origem a um exantema purpúreo. Um quarto dos pacientes com rubéola não apresenta o exantema.



FIG. 3 Rubéola. (A fotografia é uma cortesia do CDC).

Parvovírus B19

Esse vírus é o agente causador da quinta doença ou *eritema infeccioso*. O período de incubação varia entre 6 e 18 dias. O exantema se segue à fase prodrômica que inclui sintomas respiratórios e gastrintestinais. O exantema é dividido em três estágios. A primeira fase representa a aparência típica da “síndrome da bofetada”, ocorrendo 2 a 5 dias após o início do pródromo (Fig. 4). O exantema é caracterizado por palidez perioral e bordas elevadas. O segundo estágio ocorre 1 a 4 dias depois, envolvendo um exantema maculopapular eritematoso que se estende pelo tronco e extremidades. O estágio três envolve o desaparecimento gradual do exantema de maneira reticular, semelhante à renda, por um período de 1 a 3 semanas. O eritema infeccioso pode ser desencadeado por exercícios, banho morno, luz do sol e emoções. A infecção pelo parvovírus B19 também pode originar outras manifestações dermatológicas. Elas incluem uma síndrome em luvas e meias, um exantema vesículo-pustular e *eritema multiforme*.



FIG. 4 Infecção pelo parvovírus B19. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

Herpes-vírus humano 6

O herpes-vírus humano (HHV)-6 é a causa da sexta doença ou *exantema súbito* (roséola infantil), infectando, tipicamente, bebês com idades entre 6 e 9 meses. Os pacientes apresentam uma história de febre durante 3 a 4 dias. Isso é seguido de um exantema maculopapular envolvendo o rosto e o tronco, podendo ser acompanhado de diarreia e leucopenia transitória (Figs. 1A e 1B no capítulo sobre os herpes-vírus humanos 6, 7 e 8).

Enterovírus

Os enterovírus são transmitidos pela via fecal-oral. O período de incubação é de 2 a 40 dias. A *herpangina* afeta crianças na faixa etária dos 2 a 10 anos, sendo caracterizada por vesículas e/ou úlceras no palato mole. Ela é causada pelo coxsackievírus A9, podendo resultar em náusea, vômitos, faringite e odinofagia. Os Coxsackievírus A16 e enterovírus 71 originam a doença de mão, pé e boca, um exantema com vesículas dolorosas envolvendo as mãos, pés, nádegas e genitália. A doença também é acompanhada de febre e um exantema bucal. Os enterovírus também podem se manifestar com um exantema maculopapular fino, semelhante ao da rubéola (Fig. 5), geralmente associado a outros sintomas sistêmicos.



FIG. 5 Infecção pelo echovírus. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

Vírus do herpes simples 1 e 2

O envolvimento da pele e membranas mucosas pela infecção pelo vírus do herpes simples (HSV) pode apresentar diversas formas. A infecção primária, devido, principalmente, ao HSV-1, resulta em gengivostomatite, caracterizada por úlceras e vesículas envolvendo, particularmente, o palato duro (em contraste com a herpangina). A pele que cerca a boca também é afetada e linfadenopatia submandibular está presente. As lesões acabam se tornando indolores, mas a condição pode durar até 3 semanas. A reativação se dá sob a forma de *herpes labial* (Fig. 8), que pode ser precedido por um pródrômo consistindo em coceira e sensação de formigamento.

A infecção genital primária (geralmente devido ao HSV-2) pode se apresentar com febre, uretrite, cistite, linfadenopatia inguinal e vesículas dolorosas envolvendo a vulva, vagina, colo do útero, pênis ou ânus. Cerca de 60% das infecções primárias resultam em recorrência.

A dermatite causada por HSV pode se apresentar de diversas formas. O *eczema herpético* é resultante da infecção por HSV em pessoas com uma doença cutânea primária (p.ex., eczema atópico, doença de Darrier, queimaduras). A *paroníquia herpética* se segue à inoculação do vírus no dedo depois de roer as unhas ou procedimentos feitos por dentistas ou anestesistas. Lutadores ou jogadores de rúgbi podem apresentar *herpes do gladiador*. Ele também pode se apresentar como herpes-zoster sem a neuralgia (herpes simples zosteriforme). O HSV também causa *eritema multiforme*, envolvendo as extremidades, sob a forma de pápulas vermelhas, lesões concêntricas em alvo, placas anulares e/ou bolhas.

Pacientes imunodeprimidos podem apresentar infecção cutânea disseminada assim como infecção genital progressiva.

Vírus da varicela-zoster

A infecção primária com o vírus da varicela resulta na varicela ([Fig. 6](#)). O período de incubação é de 2 – 23 dias. Os pacientes com varicela são infecciosos por um período de até 2 dias antes a 5 – 7 dias após o aparecimento do exantema. Por essa época, todas as lesões antigas estão no estágio de crosta sem o aparecimento de novas lesões. A varicela hemorrágica pode complicar a infecção primária em pacientes imunodeprimidos.



FIG. 6 Varicela. (A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)

O herpes-zoster é a forma reativada da infecção pelo vírus da varicela-zoster (VZV). O exantema ([Fig. 7](#)) envolve um dermatomo(s), correspondendo ao(s) nervo(s) sensorial(is) afetado(s). O zoster ocorre nos idosos, pacientes imunodeprimidos e lactentes/crianças cujas mães tiveram varicela durante a gravidez. O zoster pode ser precedido por uma sensação de queimação ou dor aguda e, até mesmo, por fraqueza muscular. O zoster pode mascarar a infecção pelo HIV, envolvendo, inicialmente, um dermatomo. No entanto, ele pode envolver vários dermatomos, se disseminar ou se apresentar como lesões semelhantes a verrugas em pacientes com doença no estágio 4/AIDS.



FIG. 7 Herpes-zoster. (A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)



FIG. 8 Lesão de herpes mucocutâneo crônico em um paciente com HIV/AIDS. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Sol Silverman.)

Poxvírus

A varíola se apresentava com febre alta, petéquias, cefaleia, dor nas costas e vômito depois de um período de incubação de 10 a 14 dias. Um exantema característico aparecia um ou dois dias depois do aparecimento dos sintomas prodrômicos. A varíola dos macacos, a varíola bovina, Tanapox, Orf e nódulos de ordenadores são resultantes de infecções causadas pelos poxvírus.

O *molusco contagioso* é uma infecção cutânea comum causada pelo gênero *Molluscipox*. Ele pode se apresentar como pápulas ou nódulos discretos, lisos, da cor da pele, em formato de domo com centros umbilicados característicos. As lesões podem ser numerosas e confluentes. Nas crianças, o tronco e as extremidades proximais estão envolvidos, enquanto nos adultos, a região púbica, coxas e tronco são geralmente

afetados. A infecção pode ser grave nos pacientes imunocomprometidos (Fig. 3 no capítulo sobre os vírus transmitidos pela via sexual).

Papilomavírus humano

Os papilomavírus humanos (HPV) causam as verrugas. Ele infecta o epitélio escamoso diferenciado da pele queratinizada e membranas mucosas. Os vírus HPV-1, 2, 3 e 4 estão associados a verrugas exofíticas comuns, *verruca vulgar* (Fig. 2 no capítulo sobre os Papilomavírus humanos), envolvendo as mãos, dedos das mãos, cotovelos e joelhos, assim como verrugas plantares endofíticas. O HPV-6 e o HPV-11 dão origem ao *condiloma acuminado* (Fig. 3 no capítulo sobre os papilomavírus humanos), podendo resultar em obstrução do trabalho de parto nos indivíduos afetados e papilomas laríngeos em seus recém-nascidos.

Tabela 1

Exantemas: vírus varicela-zoster (VZV) *versus* varíola

VZV	Varíola
Centrípeto	Centrífugo
As palmas e solas não são envolvidas	Envolve as palmas e solas
Sem sintomas sistêmicos (prodrômicos) ou com poucos	Sintomas sistêmicos (prodrômicos)
Lesões superficiais, irregulares	Lesões redondas e profundas
Estão presentes lesões de diferentes estágios	Estão presentes lesões em apenas um estágio

A *epidermodisplasia verruciforme* (EV) é uma condição autossômica recessiva, causada pelo HPV-5 e HPV-8, que se apresenta como verrugas múltiplas, secas, vermelhas e confluentes com descamação em partes expostas ao sol (p.ex., cabeça, pescoço e mãos). Até um terço dos casos desenvolvem carcinoma de células escamosas na(s) área(s) afetada(s).

O HPV está associado a lesões genitais pré-malignas e malignas. Sorotipos de alto risco, como o HPV-16 e HPV-18, causam carcinoma do

colo do útero. O HPV também está associado ao desenvolvimento de carcinomas da vulva, vagina e pênis ([Capítulo 28](#)).

Outros vírus

Uma grande variedade de vírus se apresenta com exantemas maculopapulares ou hemorrágicos afetando a pele e as membranas mucosas, por exemplo, os arbovírus, os vírus das febres hemorrágicas e o HIV.

Infecções virais e gravidez

Introdução

Dois novos conceitos surgem durante a gravidez – um estado imune alterado da mãe e um feto que pode se infectar antes do parto ou no período perinatal. Ambos têm implicações significativas para as infecções virais que podem causar patologias graves nesses casos.

Infecções fetais

Os vírus que causam infecções fetais significativas incluem o citomegalovírus (CMV), o vírus da rubéola, o vírus da varicela-zoster (VZV) e o parvovírus B19. Elas são adquiridas pela transmissão vertical, pela placenta, e possivelmente por meio de infecção ascendente do trato genital, no caso do CMV.

Citomegalovírus

O CMV é uma doença comum e, entre 20% e 100% das mulheres são infectadas quando atingem a idade adulta, dependendo das condições socioeconômicas. Em mulheres com condições socioeconômicas desfavoráveis, o CMV congênito é um problema maior, pois são maiores as probabilidades de elas já serem infectadas (o CMV permanece latente com reativações periódicas). A infecção primária pelo CMV durante a gravidez apresenta o pior resultado para o feto, apesar de a reativação ou reinfeção também apresentar seus riscos ([Tabela 1](#)).

Tabela 1**Citomegalovírus: risco de infecção para o feto**

Risco de infecção		Infecção primária	Reativação/reinfecção
Infectado → sintomático ao nascer		30%–50%	1%
	Sequela tardia	7%–10%	1%
Infectado → assintomático ao nascer		90%	80%
	Sequela tardia	90%–93%	99%
		10%–15%	10%–15%

O diagnóstico pré-natal é possível – a detecção da IgM ou do vírus no sangue do cordão umbilical ou no líquido amniótico indica infecção; a ultrassonografia pode indicar a presença de anomalias congênicas. O diagnóstico pós-natal deve ser feito, idealmente, assim que for possível após o parto para excluir infecção tardia, e a época geralmente aceita é nas primeiras 4 semanas. A presença de IgM e o CMV excretado na urina ou trato respiratório no nascimento ou logo depois indicam infecção congênita. Os sinais e sintomas clínicos estão listados na [Tabela 2](#).

Tabela 2

Citomegalovírus: condições clínicas

Sintomas ao nascer		
Sistema nervoso central	Outros	Sequelas que se desenvolvem ou são percebidas mais tarde
☐ Microcefalia	☐ Coriorretinite	☐ Perda auditiva sensorio-neural
☐ Retardamento mental	☐ Hepatoesplenomegalia	☐ Déficit motor severo
☐ Espasticidade	☐ Hepatite, icterícia	☐ Retardamento mental
☐ Epilepsia	☐ Pneumonite, pneumonia	☐ Coriorretinite
☐ Calcificações periventriculares	☐ Defeitos cardíacos congênitos	
☐ Perda auditiva sensorio-neural	☐ Miocardite	
☐ Encefalite	☐ Trombocitopenia	
	☐ Petéquias	
	☐ Hérnia inguinal nos homens	
	☐ Anoftalmia	
	☐ Prematuridade	
	☐ Retardamento do crescimento intrauterino	
	☐ Morte neonatal (20% dos que são sintomáticos ao nascer)	

O tratamento inclui a interrupção da gravidez, nos casos de anormalidade congênita óbvia, mas isso geralmente não é recomendado. O uso de ganciclovir durante a gravidez está sendo investigado.

Rubéola

A infecção congênita pela rubéola é uma condição devastadora, mas a incidência diminuiu consideravelmente desde a introdução da vacina contra a rubéola. Todas as mulheres devem ser vacinadas antes da puberdade e o ideal seria incluir os homens também para limitar a circulação e prevenir a exposição das mulheres a casos clínicos.

O vírus da rubéola não mata as células, mas ele limita seu crescimento e divisão interferindo, portanto, na organogênese.

Quadro clínico

Diversos sinais e sintomas transitórios estão presentes nas primeiras semanas de vida. Eles incluem córnea turva, baixo peso ao nascer, trombocitopenia e hepatoesplenomegalia. A hepatite e pneumonite são raras.

Ocorrem defeitos permanentes, e alguns só se tornam aparentes conforme a criança se desenvolve. Preocupações a respeito do desenvolvimento incluem o retardamento mental, retardamento psicomotor e déficits de linguagem. Os órgãos sensoriais são afetados – surdez, secundária ao dano do órgão de Corti, formação de catarata unilateral ou bilateral, retinopatia com aparência de sal e pimenta, glaucoma, miopia e microftalmia. Observou-se uma panencefalite subaguda progressiva. São vistas alterações endócrinas – geralmente diabetes melito, mas podem ocorrer distúrbios do hormônio do crescimento e do hormônio tireoidiano. São vistos defeitos cardíacos, como estenose da válvula pulmonar e do vaso pulmonar periférico, persistência do ducto arterioso e defeitos no septo ventricular. Lesões cutâneas ([Fig. 1](#)), hérnias inguinais e criptorquidia são comuns.



FIG. 1 Rubéola congênita mostrando lesões cutâneas. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

Diagnóstico

Sorologia: testar a imunidade – IgG

Infecção corrente/recente – IgM

Se a IgM e a IgG forem positivas, deve-se fazer um teste de avidéz para determinar se a infecção é primária ou reinfecção – importante para o diagnóstico de rubéola na gravidez se não houver uma amostra

anterior para comparação. O tempo da sorologia também é importante – [Tabela 3](#).

Tabela 3

Uma mulher grávida após a exposição à rubéola

< 10 dias atrás	→	IgG +	=	Imune
	→	IgG – IgM–	=	Continue a testar semanalmente
10 – 21 dias atrás	→	IgM +	=	Infectada
> 21 dias atrás	→	IgM +	=	Infectada
	→	IgG – IgM–	=	Não infectada, vacinar depois do parto

Isolamento: pode-se fazer o cultivo do vírus da rubéola em células usando-se amostras respiratórias e de urina, assim como líquido amniótico.

Nas infecções congênicas, o isolamento deve ser feito assim que for possível após o nascimento para evitar a detecção de infecção neonatal precoce.

Molecular: a reação em cadeia da polimerase (PCR) está disponível para determinadas indicações, sendo ideal para o líquido amniótico.

Varicela-zoster

A infecção no primeiro trimestre resulta em 1% dos recém-nascidos sendo infectados pelo vírus da varicela, causando cicatrizes na pele, hipoplasia de membros, atrofia muscular, dedos rudimentares, atrofia cortical, retardamento psicomotor, cataratas congênicas, coriorretinite, anoftalmia e anormalidades gastrintestinais. No segundo trimestre, a taxa de infecção sobe para 2%.

Parvovírus B19

As principais células-alvo do parvovírus B19 são as células precursoras dos eritrócitos, mas também infecta as células endoteliais e as células miocárdicas fetais, explicando a transmissão transplacentária e o envolvimento cardíaco fetal.

A infecção fetal resulta em anemia e miocardite levando à insuficiência cardíaca e edema grave, conhecido como hidropisia fetal. No segundo trimestre, a perda do feto é preocupante. Não se acredita que ocorram malformações congênitas.

Transfusões sanguíneas intrauterinas podem ajudar o feto.

Infecções do recém-nascido

Infecções virais significativas adquiridas no período perinatal incluem a varicela zoster, herpes simples, HIV, hepatite B e papilomavírus humano. O HIV é adquirido no período pré-natal, através da placenta, ou junto com o vírus da hepatite B, pelo sangue ou secreções vaginais as quais o recém-nascido é exposto durante o parto. O HIV também se dissemina através do aleitamento materno. O herpes simples e o papilomavírus humano são adquiridos pelo recém-nascido através da exposição no trato genital. A varicela é adquirida *in utero*. É necessário ler esta seção juntamente com a seção sobre a profilaxia pós-exposição.

HIV

O HIV em recém-nascidos pode ser uma doença rapidamente progressiva – especialmente para aqueles que foram infectados *in utero*. Cerca de 20% a 30% morrem em até 6 meses após o nascimento, enquanto no restante a doença tende a seguir uma progressão semelhante à dos adultos, tornando-se sintomáticos em alguns anos.

Sem a profilaxia antirretroviral, o HIV infecta 15% a 35% dos recém-nascidos, dependendo de fatores maternos, como a contagem de CD4⁺, carga viral, infecções sexualmente transmissíveis concorrentes e tipo de alimentação do recém-nascido. Com a terapia antirretroviral para a mãe e o recém-nascido, isso pode ser reduzido para 1% a 2%.

Hepatite B

O risco de transmissão para o recém-nascido é maior se a mãe tiver infecção aguda por HBV entre o segundo trimestre e 2 meses depois do parto. Em áreas em que a hepatite B crônica é comum, ela também

representa um risco significativo de transmissão. Se a mãe for positiva para o antígeno de superfície do HBV, assim como DNA-positiva, o risco do recém-nascido estar infectado é de 90%. Os recém-nascidos geralmente não desenvolvem sintomas de hepatite aguda, mas 80% a 90% dos infectados no período perinatal desenvolvem infecção crônica.

Herpes simples

A infecção do recém-nascido pelo vírus do herpes simples geralmente se apresenta como herpes disseminado, com infecção hepática ou cerebral. Se a mãe tiver herpes genital, deve-se realizar uma cesariana.

Varicela-zoster

A gravidade da infecção neonatal pelo VZV depende do grau de transferência da imunidade materna para o feto. Se a mãe desenvolve VZV sete ou mais dias antes do parto, uma quantidade suficiente de imunidade deve ser transferida para o recém-nascido para prevenir o desenvolvimento de doença grave. Entretanto, o desenvolvimento de um exantema após esse tempo deixa o recém-nascido desprotegido, podendo resultar em doença grave. Os bebês nascidos antes da 32ª semana podem não ter recebido anticorpos maternos e também apresentam o mesmo risco. Pode ocorrer VZV disseminada grave, com uma taxa de mortalidade de 30% nos casos não tratados.

Papilomavírus humano

A papilomatose respiratória recorrente juvenil pode ocorrer quando um bebê nasce pela via vaginal de uma mulher com papiloma genital, quando o vírus é transmitido para o trato respiratório. O HPV-6 e 11 são geralmente a causa, mas o HPV-16 e 18 também causam essa condição. Essa infecção é prevenida pela cesariana, enquanto o tratamento é frequentemente cirúrgico, com o cidofovir e a ribavirina apresentando sucesso limitado.

Infecções da mulher grávida

Diversas infecções virais podem se apresentar com um quadro clínico mais grave nas mulheres grávidas. O VZV pode se disseminar, causando pneumonia, hepatite ou encefalite ou VZV clássica muito grave. Os vírus da hepatite A e E podem se apresentar como hepatite fulminante, frequentemente fatal. As infecções respiratórias são geralmente piores durante a gravidez – a gravidez durante a estação da *influenza* é uma indicação para a vacinação.

OceanofPDF.com

Os vírus e o câncer

O crescimento, diferenciação e funcionamento celular normais dependem da regulação por sistemas complexos que controlam processos celulares importantes, como a replicação, reparo e apoptose. O crescimento celular deve ser regulado de tal maneira que órgãos e tecidos se adaptem a um determinado formato e tamanho, ao invés de sofrerem hipertrofia contínua quando confrontados com o dano causado por doenças ou traumas. Portanto, são necessários mecanismos para estimular o desenvolvimento celular, quando necessário, e suprimi-lo para evitar o crescimento descontrolado. O ciclo celular normal tem controles regulatórios intrínsecos para diferentes etapas e fases.

A oncogênese pode ser definida como a progressão das alterações citológicas, genéticas e celulares, resultando no desenvolvimento de um tumor maligno (Fig. 1). Transformação se refere ao processo que as células normais sofrem para se tornarem malignas, incluindo a imortalização das células, com a perda da inibição de contato entre elas, assim como na redução da dependência das células na ancoragem e fatores de crescimento externos para o seu crescimento e desenvolvimento contínuos. Diversos carcinógenos, incluindo substâncias químicas, radiação, nicotina, micotoxinas, hormônios e vírus, podem ser responsáveis pela alteração dos genes celulares normais e causar mutações que finalmente levam à transformação. Eles podem atuar separadamente ou agir em conjunto na transformação das células. As mutações podem resultar em *ganho de função* (a superexpressão ou estimulação de um determinado gene ou oncogene) ou a *perda de função* (tipicamente, genes supressores de tumores, como o p53 e pRb, com funções importantes como a indução da morte celular programada ou apoptose e reparo do DNA danificado). É importante lembrar que o câncer é considerado um processo de múltiplas etapas e que mais de uma mutação adquirida em um período de tempo

resulta em doença. O sistema imunológico também desempenha um papel vital na vigilância de tumores e a imunodeficiência celular tipicamente contribui indiretamente para o processo oncogênico.

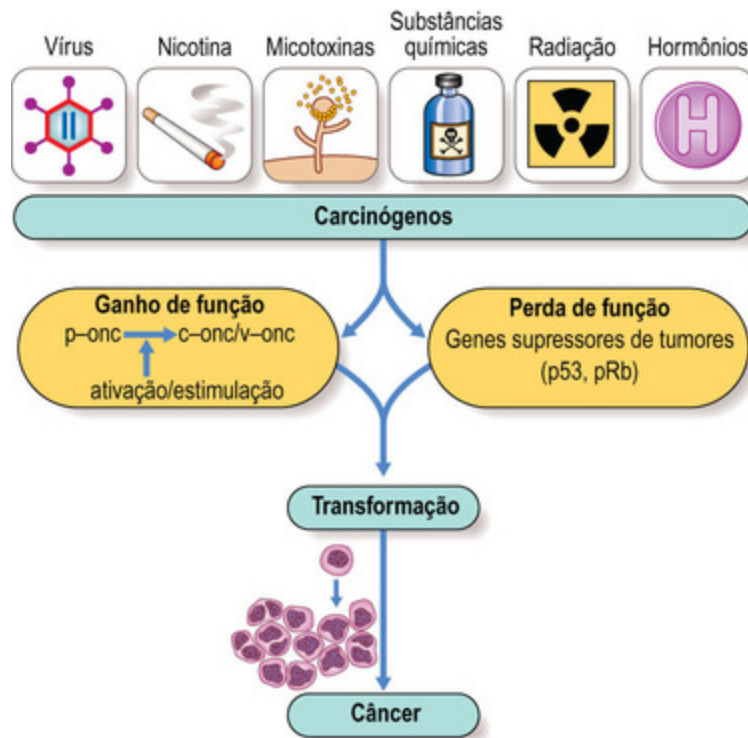


FIG. 1 Esboço do mecanismo de oncogênese.

Estima-se que 15% de todos os cânceres humanos têm uma etiologia viral. Isso é particularmente verdadeiro nos países subdesenvolvidos onde muitas infecções virais ocorrem no início da vida. Os vírus oncogênicos (oncovírus) apresentam duas características principais que os tornam ideais para causar câncer nos seres humanos. Em primeiro lugar, os oncovírus causam infecções crônicas e permanentes nas células humanas. A maioria desses vírus integra parte do seu genoma aleatoriamente no genoma da célula do hospedeiro, podendo controlar os genes do hospedeiro e os elementos reguladores. Em segundo lugar, alguns oncovírus não são citocidas, não causando a morte das células do hospedeiro. Portanto, esses vírus são capazes de transmitir possíveis alterações genéticas obtidas para a sua progênie. Por isso, os cânceres causados por vírus são, em sua maioria,

não intencionais, sendo meramente um “efeito colateral” de suas estratégias normais de replicação.

Os vírus podem causar câncer pela utilização de mecanismos diretos e indiretos. Os vírus podem ativar oncogenes (*c-onc*) celulares diretamente quando uma parte de seu genoma (pró-vírus) é integrada a montante do oncogene. Os vírus de DNA de fita dupla e os retrovírus podem se integrar ao genoma do hospedeiro. A inserção pode ser mutagênica, ativando o *c-onc*, causando alteração da qualidade ou quantidade da expressão genética subsequente (mutagênese insercional). Alguns vírus capturam (causam a transdução) o *c-onc* ao se integrarem ao genoma do hospedeiro, tornando-o um verdadeiro oncogene viral (*v-onc*). Esse é o caso do vírus do sarcoma de Rous. O vírus foi descoberto em 1911 quando se descobriu que um oncogene viral (*src*) era capaz de transformar fibroblastos de galinha. Os produtos dos genes virais também podem causar a transativação de *c-oncs*, causando a ativação ou repressão de vários genes celulares. Muitos oncovírus exercem seu efeito causando mutação e bloqueio de genes supressores de tumores (p53 e pRb). Isso causa a proliferação descontrolada das células danificadas, pois os processos de reparo ou apoptose não ocorrem.

Os vírus podem ser fatores indiretos no processo de oncogênese. Vírus, como o HIV, causam depressão acentuada dos mecanismos de imunidade celular e, associados a vírus, como o HTLV-1, podem infectar diretamente as células imunológicas (linfócitos CD4). A imunossupressão também pode prejudicar a detecção precoce de determinados cânceres. Uma característica no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular após a infecção pelos vírus da hepatite B ou C pode ser a regeneração e proliferação celular disseminadas que ocorrem depois do aparecimento da cirrose.

Oncovírus incluem tanto os vírus de DNA quanto os de RNA. Eles serão discutidos separadamente.

Vírus de DNA

Papilomavírus: papilomavírus humanos

O câncer do colo do útero, diversos cânceres anogenitais, carcinoma laríngeo, câncer de pele e determinados tumores de cabeça e pescoço estão

associados ao papilomavírus humano (HPV). Os genótipos de alto risco incluem o HPV-16, 18, 31 e 45. O HPV causa câncer por meio da desabilitação de genes supressores de tumores (p53 e pRb) pela ligação das proteínas virais E6 e E7 a eles. Após a integração viral, ocorre a ativação das proteínas E6 e E7. O HPV também escapa da vigilância do sistema imunológico expressando proteínas estruturais tardias apenas nas camadas epiteliais proliferativas acima da membrana basal – um local que em geral é imunologicamente privilegiado e protegido da vigilância do sistema imune.

Herpes-vírus: vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um gama-herpes-vírus que causa imortalização disseminada das células B e uma resposta policlonal de anticorpos. As células T citotóxicas geralmente controlam a proliferação das células B quando o sistema imune está intacto. Os cânceres decorrentes da infecção por EBV estão relacionados à ausência de uma resposta imune celular suficiente (CMI). O linfoma de Burkitt (LB) ocorre nas crianças das regiões tropicais da África e Papua-Nova Guiné manifestando-se, tipicamente, como um tumor que afeta a linha da mandíbula. Ele ocorre em áreas em que a imunidade celular da população está deprimida devido à sobrecarga da malária causada pelo *Plasmodium falciparum*. O LB resulta de translocação cromossômica t (8:14/22/2) entre o *c-onc* (*c-myc*), no cromossomo 8, e os genes das cadeias pesada e leve das imunoglobulinas, no cromossomo 14 (pesada) ou 2 e 22 (leve). Devido à proliferação continuada das células B e a produção de anticorpos, o *c-myc* é posto sob o controle dos genes das imunoglobulinas, resultando na superexpressão do oncogene. O EBV também desregula os genes supressores de tumores usando uma proteína nuclear, EBNA 5. A transativação dos oncogenes celulares já foi descrita. Outra proteína do EBV, a LMP 1, ativa o bcl-2, resultando na redução da apoptose. Outros cânceres causados pelo EBV incluem: carcinoma nasofaríngeo, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e linfoma primário do sistema nervoso central em pacientes com HIV/AIDS. O EBV também causa a doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) e a doença linfoproliferativa ligada ao X (síndrome de Duncan).

HHV8/HVSK

O HHV 8 foi identificado em 1994 nos tecidos de pacientes com AIDS e sarcoma de Kaposi, um tumor que afeta as células endoteliais e células fusiformes. Diversos produtos virais estão associados ao câncer, induzindo oncogenes celulares assim como alterando os genes supressores de tumores. Esses produtos incluem o LANA (produto de latência), um homólogo do bcl 2, um homólogo da Il-6 e uma ciclina viral. O HHV-8 também está associado ao linfoma de efusão primária ou de cavidade corporal e doença de Castleman multicêntrica.

Hepadnavírus: hepatite B

A hepatite B é uma causa do carcinoma hepatocelular (CHC) e fatores como a presença de cirrose crônica e a aquisição da infecção na infância predis põem ao desenvolvimento do câncer. A hepatite B pode causar o CHC empregando estratégias diferentes. Mutagênese insercional aleatória, desregulação do *c-myc*, inativação dos genes supressores de tumores assim como a transativação de oncogenes celulares pela proteína X do vírus da hepatite B são formas diretas pelas quais o vírus opera para transformar as células. A via indireta, por meio da regeneração celular, já foi mencionada. Pode-se prevenir o desenvolvimento do CHC relacionado à hepatite B através da imunização ativa.

Vírus de RNA

Retrovírus: HTLV-1

O HTLV-1 é o agente implicado na leucemia/linfoma de células T do adulto (LLAT). Esse tumor afeta, primariamente, pessoas de origem japonesa, manifestando-se, tipicamente, vários anos depois da infecção inicial. O HTLV-1 emprega uma estratégia de transativação por meio de duas proteínas virais, chamadas *Tax* e *Rex*. A *Tax* ativa a expressão da IL-2, um potente ativador da proliferação das células T. Isso resulta em uma população descontrolada de células T com expansão clonal.

HIV

O HIV não é considerado um oncovírus verdadeiro, mas pode ser um cofator nos processos oncogênicos, depressindo a imunidade celular e permitindo o desenvolvimento de cânceres oportunistas.

Flavivírus: hepatite C

A hepatite C é outra causa de CHC. O mecanismo da oncogênese pode estar ligado a um gene viral não estrutural. A hepatite C também pode causar linfomas de células B.

Outros vírus

Os adenovírus e os poliomavírus estão implicados no desenvolvimento de câncer em diversos animais. Até o momento, nenhum câncer humano foi atribuído a eles, apesar de existir uma ligação entre o vírus JC e o carcinoma colorretal humano.

Pontos principais

- Pode-se definir a *oncogênese* como a progressão das mudanças citológicas, genéticas e celulares, resultando no desenvolvimento de um tumor maligno.
- A *transformação* refere-se ao processo que as células normais sofrem para se tornar entidades malignas.
- As mutações podem ocasionar um “ganho de função” de determinados oncogenes ou a “perda de função” dos genes supressores de tumores, p53 e pRb.
- Geralmente considera-se o câncer como um processo de várias etapas e mais de uma mutação que ocorre em um período de tempo resulta em doença.
- O sistema imunológico desempenha um papel vital na vigilância dos tumores e a imunodeficiência celular pode contribuir indiretamente para o processo oncogênico.

- Acredita-se que 15% de todos os cânceres humanos tenham uma etiologia viral.
- Os vírus podem causar câncer através de mecanismos diretos e indiretos.
- As estratégias diretas usadas pelos vírus para transformar as células incluem a mutagênese insercional, transdução de *v-oncs* e a transativação de vários genes virais.
- Os oncovírus humanos incluem o HPV, EBV, HHV-8, HTLV, hepatite B e hepatite C.

Vírus da imunodeficiência humana

Nas últimas três décadas, o mundo testemunhou a evolução da pandemia de HIV. O impacto dessa infecção continua a devastar a maior parte da África e diversas comunidades pobres no mundo. A imunodepressão e a desregulação imunológica que caracterizam essa doença é desencadeada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que pode ser dividido em dois subtipos: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é responsável pela maior parte das infecções no mundo, enquanto o HIV-2 causa uma doença mais leve, afetando predominantemente indivíduos na África Ocidental.

Vírus

O HIV pertence à família Retroviridae, assim chamada porque possui uma enzima chamada transcriptase reversa que permite que ele produza DNA a partir do RNA genômico. Tanto o HIV-1 quanto o HIV-2 pertencem ao gênero *Lentivirus*. *Lentus* significa “lento” em latim, referindo-se ao início insidioso dos sinais clínicos. O HIV-1 é composto de quatro grupos, o mais comum é o grupo M ou grupo “principal” (do inglês *main*) (Fig. 3).

O HIV tem 120 nm de diâmetro com um envelope lipídico no qual se inserem 72 espículas ou glicoproteínas (Fig. 1). Essas estruturas complexas interagem com receptores nas células do hospedeiro para facilitar a entrada do HIV. O vírus infecta predominantemente os linfócitos CD4, penetrando nessas células por meio de duas proteínas do envelope viral, gp120 e gp41, auxiliadas pelo correceptor CCR5 ou o receptor CXCR4. Imagina-se que, conforme a doença progride, ocorre uma mudança de vírus trópico para o CCR5 para vírus trópico para o CXCR4. O HIV também pode entrar nas células por endocitose. A Figura 2 mostra o ciclo de replicação do HIV. O ciclo de replicação médio do HIV leva 1 a 2 dias, sendo produzidos até 10 bilhões de vírions a cada dia. Em uma pessoa que não recebe tratamento,

existem entre 10^3 e 10^6 vírions circulando no plasma, com a concentração nos linfonodos sendo duas a três vezes maior. O HIV tem um genoma de RNA diploide, senso positivo, de fita simples, com nove genes codificando várias proteínas diferentes. Os principais genes estruturais são *gag*, *pol* e *env*. Os principais genes reguladores são *tat* e *rev*. Os genes acessórios são *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu* (ou *vpx*, no caso do HIV-2).

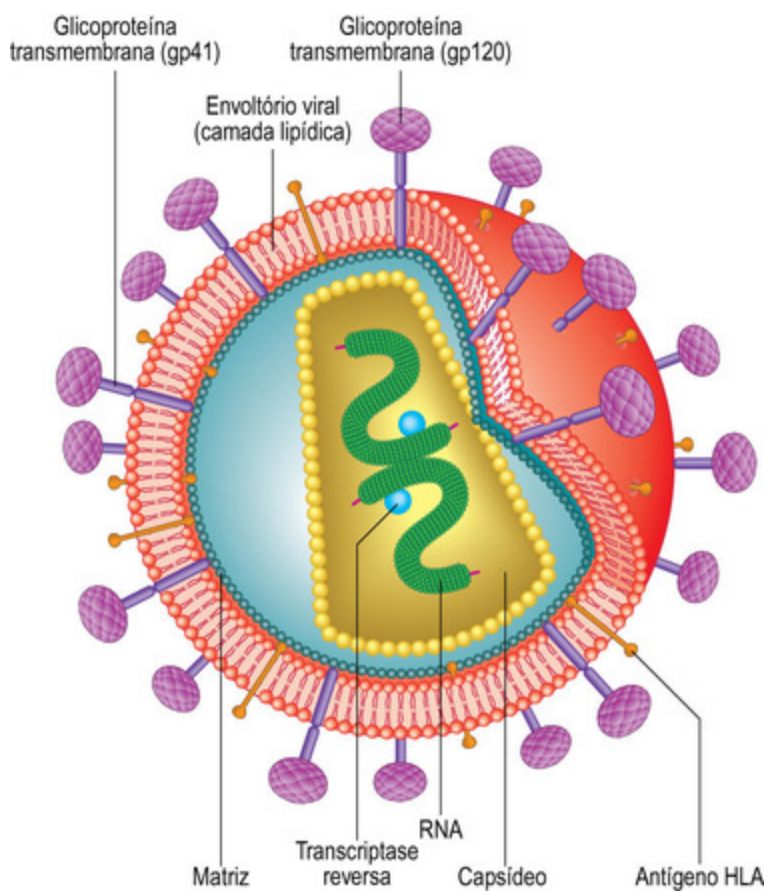


FIG. 1 Estrutura do HIV.

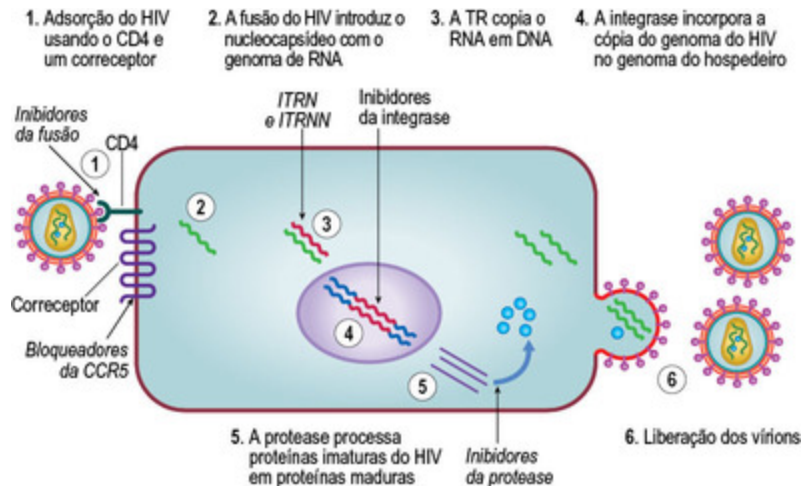


FIG. 2 Ciclo de vida do HIV mostrando os sítios de ação dos fármacos antirretrovirais.

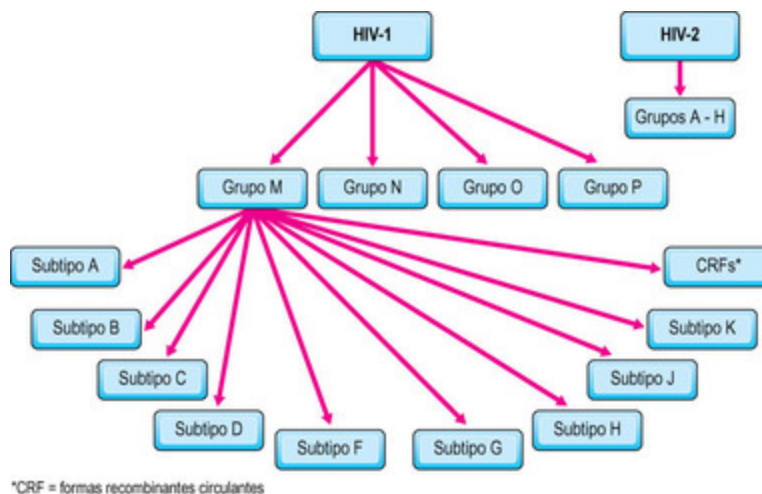


FIG. 3 Classificação do HIV

Epidemiologia do HIV

Estima-se que 34 milhões de pessoas vivem com o HIV no mundo todo. Isso representa um aumento de 17% na prevalência, se comparado a 2001. Apesar de isso refletir um número inaceitável de casos novos (~2,7 milhões em 2010), também reflete um aumento da longevidade devido ao maior acesso à terapia antirretroviral. A grande maioria das infecções encontra-se na África subsaariana onde mais de 25% da população em

determinadas áreas está infectada. As taxas de infecção em muitos países desenvolvidos são menores que 1% e a infecção afeta principalmente os grupos de risco, por exemplo, homens que têm relação sexual com homens e indivíduos que usam drogas endovenosas. Por outro lado, a infecção em outras áreas, por exemplo, o leste da Europa e a Ásia Central, tem apresentado um aumento considerável no número de novas infecções. Depois de mais de 30 anos da pandemia, o HIV permanece circulando a despeito de investimentos sem precedentes.

Pare e pense

- Por que é necessário tratar o HIV com um protocolo com vários fármacos e assegurar que os pacientes não abandonem o tratamento?
- De que maneiras podemos prevenir o HIV?
- Em que pontos do ciclo de replicação do HIV os vários fármacos disponíveis atuam?
- Como o HIV é diagnosticado em um recém-nascido?

Quadro clínico

A infecção aguda pelo HIV é reconhecida em apenas 30% dos que são infectados. Ela ocorre cerca de 6 semanas após a exposição, sendo caracterizada por linfadenopatia, exantema, mal-estar e febre. Esses sintomas geralmente desaparecem e, a não ser que seja feito o teste para o HIV, o paciente permanece sem saber da infecção por vários anos ([Tabela 1](#)).

Tabela 1

Estadiamento clínico do HIV/AIDS para adultos segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)

Estágio 1	Estágio 4
Doença retroviral aguda	Caquexia do HIV
Assintomático	PJP (pneumonia pelo <i>Pneumocystis jirovecii</i>)
Estágio 2	Pneumonia bacteriana grave recorrente
Perda de peso não intencional < 10% do peso corporal	Toxoplasmose no SNC
Queilite angular	Diarreia por criptosporidiose > 1 mês
Ulceração bucal recorrente	Diarreia por <i>Isospora belli</i>
Erupções papulares pruríticas	Infecção pelo citomegalovírus (além do fígado, baço, linfonodos)
Infecções fúngicas das unhas	Infecção pelo vírus do herpes simples (visceral ou mucocutânea > 1 mês)
Herpes-zoster nos últimos 5 anos	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Infecção recorrente do trato respiratório superior	Micose disseminada
Estágio 3	Candidíase do esôfago, traqueia ou pulmões
Perda de peso não intencional > 10% do peso corporal	Micobacteriose atípica – disseminada
Diarreia crônica > 1 mês	Septicemia recorrente pela <i>Salmonella</i> não tifoide
Febre prolongada > 1 mês	Tuberculose extrapulmonar
Candidíase oral persistente	Linfoma (cerebral ou não Hodgkin de células B)
Leucoplasia pilosa oral	Sarcoma de Kaposi
Tuberculose pulmonar (corrente)	Encefalopatia por HIV
Infecções bacterianas graves	Pneumonia recorrente
Anemia de origem indeterminada	Nefropatia sintomática associada ao HIV
Neutropenia	Cardiomiopatia sintomática associada ao HIV
Trombocitopenia crônica	Reativação da tripanossomíase americana
	Carcinoma invasivo do colo do útero

Com o passar do tempo, o vírus compromete o sistema imunológico e o paciente se torna vulnerável a infecções. O tipo de infecção geralmente indica o grau de imunodepressão. A tuberculose é comum em pacientes com HIV independentemente da contagem de células CD4, sendo uma causa importante de mortalidade e morbidade em pacientes com HIV em países em desenvolvimento. No início da doença, pode ocorrer a reativação do herpes-zoster, envolvendo múltiplos dermatômos, ou infecções bacterianas recorrentes. A imunodepressão grave ($CD4 < 200$ células/ μl) está associada à retinite pelo citomegalovírus, sarcoma de Kaposi (Fig. 4), candidíase esofagiana, causando disfagia severa (Fig. 5), e pneumonia causada pelo *Pneumocysts jirovecii*.



FIG. 4 Sarcoma de Kaposi em um paciente com AIDS. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Sol Silverman.)



FIG. 5 Candidíase oral em um paciente com HIV e contagem de $CD4 < 100$ células/ μl (A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Sol Silverman.)

Uma vez na TARVAT (HAART), doenças comórbidas, como a infecção pelos vírus das hepatite B e C, e o desenvolvimento de doenças malignas, como o câncer de útero, têm um impacto importante na morbidade e mortalidade.

A [Figura 6](#) mostra a história natural da infecção pelo HIV.

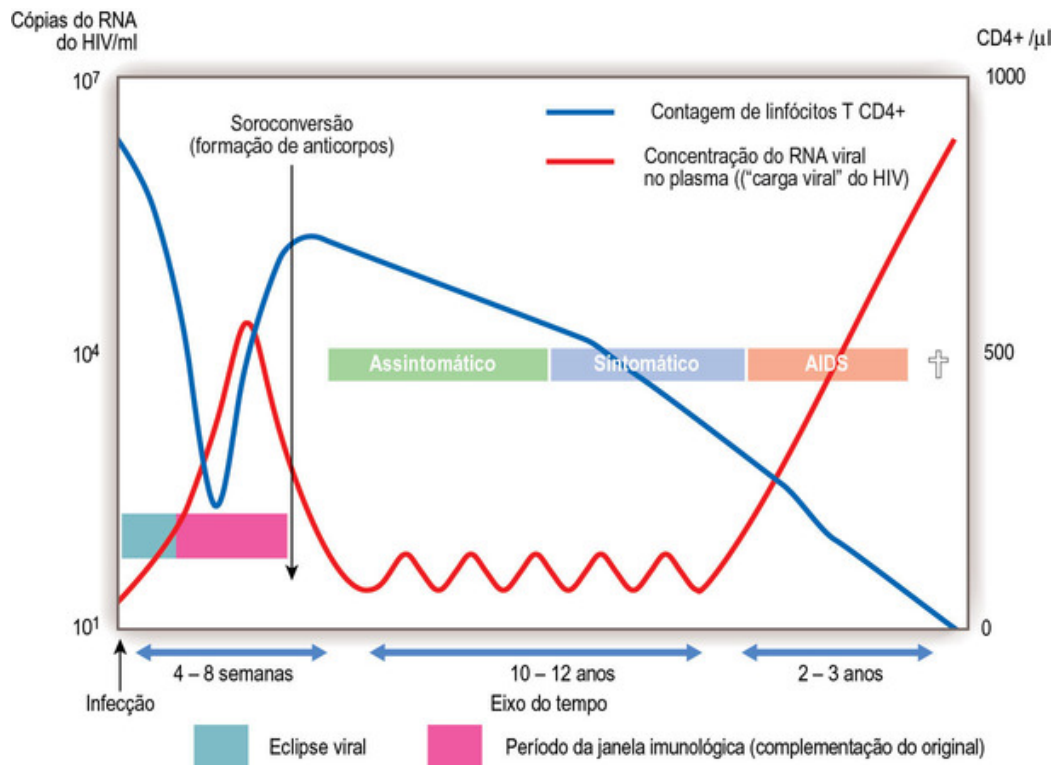


FIG. 6 A história natural da infecção por HIV.

Diagnóstico

São utilizadas várias técnicas laboratoriais diferentes para diagnosticar e monitorar a infecção pelo HIV ([Quadro 1](#)). Pouco depois da infecção, são produzidos anticorpos específicos contra o vírus. O momento em que se pode detectar inicialmente o antígeno depende de diversas variáveis, por exemplo, o modo de infecção, a carga viral e o estado da imunidade do paciente. Na maioria dos indivíduos, o uso do ensaio imunoenzimático (ELISA) de quarta geração pode diagnosticar a infecção 2 a 3 semanas depois da exposição. Esses ensaios de quarta geração detectam o anticorpo

e o antígeno. Em áreas de baixa prevalência de HIV, os testes laboratoriais geralmente compreendem pelo menos dois ensaios ELISA diferentes para confirmar um teste positivo. Pode-se usar o *immunoblot* para diferenciar a infecção por HIV-1 da causada pelo HIV-2. Essa técnica detecta anticorpos contra proteínas específicas do HIV-1 ou do HIV-2 em uma tira de nitrocelulose. Testes rápidos usando imunocromatografia são usados extensivamente em áreas pobres, sendo utilizados cada vez mais nos países desenvolvidos para testar populações de difícil acesso, por exemplo, usuários de drogas. O teste de carga viral é utilizado para monitorar o tratamento. A reação em cadeia da polimerase (PCR) e a amplificação baseada em sequências de ácidos nucleicos (NASBA) são os dois métodos usados mais comumente para monitorar a carga viral. O objetivo da terapia é reduzir a carga viral no sangue a níveis tão baixos que não seja detectável (menos de 50 cópias/ml). Isso deve ser alcançado em aproximadamente 16 a 24 semanas após o início da terapia. Os pacientes sendo tratados são monitorados periodicamente para a carga viral para garantir que o vírus não está se replicando na presença de medicamentos antirretrovirais.

Quadro 1 Diferentes protocolos de exames para o HIV

Cenário	→ Exame
1. Diagnóstico de uma infecção por HIV	→ Anticorpo (+ antígeno p24)
2. Triagem (p.ex., VCT (Voluntary Counseling and Testing Centers), pré-natal, doadores de sangue)	→ Anticorpo (+ antígeno/ácido nucleico)
3. Vigilância epidemiológica	→ Anticorpo anti-HIV (mais teste de incidência)
4. Situações especiais (transmissão vertical da mãe para o filho, ocasionalmente infecção primária aguda)	→ Teste qualitativo do ácido nucleico (NAT) (geralmente DNA pró-viral)
5. Avaliação de um paciente sabidamente infectado (marcador de prognóstico, monitoramento de pacientes em terapia antirretroviral)	→ NAT quantitativo = "carga viral" (cópias do RNA viral por volume de plasma); genotipagem (detecção de mutações associadas à resistência aos medicamentos)

Em lactentes, como o anticorpo anti-HIV da mãe é detectável no sangue, deve-se usar um teste molecular que detecte o DNA pró-viral, ou seja, o vírus integrado ao genoma. Como confirmação, pode-se usar a carga viral nesse grupo, mas deve-se tomar muito cuidado para não contaminar as amostras, causando resultados falso-positivos. Demonstrou-se que o uso de testes rápidos em bebês e crianças novas não é benéfico, estando associado

a um número inaceitavelmente elevado de resultados falso-negativos e falso-positivos.

Tratamento

O desenvolvimento de terapias efetivas contra o HIV transformou essa condição em uma doença crônica tratável. O tratamento do HIV, a chamada terapia antirretroviral altamente ativa (TARVAT) ou *highly active retroviral therapy* (HAART), geralmente é composta de três antirretrovirais ([Tabela 2](#)) de pelo menos duas classes diferentes. É necessário tomar esses medicamentos por toda a vida para manter a supressão viral. O uso de medicamentos de diferentes classes reduz o risco de resistência precoce. Com a descoberta de novos medicamentos, tornou-se mais fácil tolerar os antirretrovirais, com um número baixo de pílulas, poucos efeitos colaterais e até mesmo a dosagem de uma vez ao dia. Continua a haver um debate sobre os benefícios de se iniciar o tratamento precocemente, e em alguns lugares do mundo desenvolvido é oferecido o tratamento independentemente da contagem de CD4. Infelizmente, para a maioria dos pacientes com HIV, a TARVAT (HAART) ainda é restrita aos pacientes com contagem de CD4 < 200 células/ μ l.

Tabela 2

Medicamentos antirretrovirais

Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos/nucleotídeos* (ITRN E ITTRN*)	Zidovudina (AZT), Estavudina (d4T), Didanosina (ddI), Lamivudina (3TC), Entracitabina (FTC), Tenofovir* (TDF), Abacavir (ABC)
Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz, Nevirapina, Etravirina
Inibidores da protease (PI)	Lopinavir, Ritonavir ¹ , Darunavir, Atazanavir, Tipranavir, Fosamprenavir, Indinavir
Inibidores da integrase	Raltegravir
Inibidores de entrada	Enfurvitida
Bloqueadores da CCR5	Maraviroc

¹O ritonavir, apesar de ter sido desenvolvido como um PI, atualmente só é usado em dose baixa como um reforço farmacocinético para muitos dos PIs, permitindo que se usem doses mais baixas. Especificamente, ele inibe a citocromo P450-CA4.

*O tenofovir é um inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleotídeos (ITTRN).

O desenvolvimento de resistência é um grande obstáculo ao tratamento a longo prazo com a TARVAT (HAART). Vírus resistentes são resultado da interação entre a diversidade do HIV, a taxa de replicação do vírus e pressão seletiva do medicamento. Os indivíduos que apresentam o maior risco são aqueles que não seguem o tratamento adequadamente, enquanto a resistência transmitida ocorre quando um vírus resistente infecta outra pessoa, por exemplo, o filho de uma mãe com resistência. Identificaram-se mutações ou grupos de mutações específicas associadas à resistência a fármacos específicos, por exemplo, TAMs (mutações dos análogos da timidina), causando resistência ao AZT e outros análogos da timidina. Os efeitos colaterais cardiovasculares ([Tabela 3](#)) dos medicamentos são preocupantes – com acidente vascular cerebral, infartos do miocárdio, anormalidades no lipidograma e diabetes, que são potencialmente problemáticos em pacientes em terapia a longo prazo.

Tabela 3

Reações adversas dos medicamentos antirretrovirais

Curto prazo	Longo prazo
Hepatite	Resistência aos medicamentos
Síndrome de Stevens Johnson	Incidentes cardiovasculares (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio)
Diarreia	Diabete
Lipoatrofia/lipodistrofia	Dislipidemia
Acidose láctica	Osteonecrose
Dano/insuficiência renal	

Transmissão e prevenção

O HIV pode ser transmitido da mãe para o filho *in utero*, no período pré-natal ou pelo leite materno. Sem medidas profiláticas, aproximadamente 30% dos filhos de mães infectadas por HIV serão infectados. O HIV pode ser transmitido pelo ato sexual com alguém infectado, com o sexo anal apresentando o maior risco. O vírus também pode ser transmitido por agulhas ou outros objetos usados para consumo de drogas por indivíduos infectados. Sangue, derivados do sangue e o uso não seguro de agulhas são vias iatrogênicas potenciais para a infecção por HIV.

A terapia antirretroviral tem sido a principal arma na batalha para reduzir a transmissão do HIV da mãe para o filho. Também é usada para prevenir a infecção após a exposição sexual em casais sorodiscordantes ou exposição sexual de alto risco, por exemplo, no caso de estupro. Ela é usada para reduzir o risco de infecção depois da exposição ocupacional, por exemplo, como lesão por picada de agulha. Tem se dado muita atenção ao modelo que mostra uma redução acentuada da incidência, se todos os que são diagnosticados com HIV forem tratados com TARVAT (HAART). A teoria por trás disso é que a TARVAT (HAART) reduz a carga viral e, portanto, reduz o risco de transmissão. A atenção para o uso seguro de derivados do sangue e outras vias iatrogênicas potenciais (p.ex., reutilizar agulhas) e a disponibilidade de troca de agulhas para prevenir a transmissão por meio da

prática de injeção não segura são importantes, assim como a redução do risco pelo sexo desprotegido (p.ex., reduzir o número de parceiros sexuais – especialmente parceiros simultâneos, e encorajar o uso da preservativos). Em algumas partes do mundo, as mães HIV-positivas podem ser aconselhadas a darem à luz por cesariana e não amamentarem. Em muitas partes do mundo os riscos dessas práticas superam os benefícios. A circuncisão reduz o risco da transmissão do HIV e dados encorajadores estão emergindo sobre o uso de microbicidas, mas seu uso em programas de saúde pública de grande escala ainda precisa ser esclarecido.

Vacinas

Apesar de haver algum progresso no desenvolvimento da vacina contra o HIV, o desafio da descoberta de uma vacina não tem precedentes, sendo o desenvolvimento mais significativo até o momento o experimento da vacina Thai RV144 que sugeriu que a imunidade protetora pode ser induzida por uma vacina. Diversos fatores são responsáveis por essas dificuldades – a integração do DNA pró-viral do HIV ao genoma da célula do hospedeiro, o estabelecimento precoce de reservatórios latentes, a enorme diversidade genética e a mudança de antigenicidade do HIV-1, a falha na indução de respostas de anticorpos amplamente reativos e a falta de correlatos claros de proteção imune. O desenvolvimento de uma vacina contra o HIV segura, eficaz e acessível permanece um objetivo para o futuro.

Pontos principais

- O HIV é um retrovírus que se replica por meio da transcrição reversa.
- O diagnóstico do HIV em adultos é feito pela detecção de anticorpos, apesar de a maioria dos laboratórios usar um ensaio “duplo” que detecta o antígeno do HIV e o anticorpo.
- O HIV pode ser tratado com protocolos envolvendo diversos medicamentos que previnem a replicação viral atuando em diversos pontos do ciclo de multiplicação.
- Os pacientes que iniciam a TARVAT (HAART) são monitorados usando a carga viral.

OceanofPDF.com

Febres hemorrágicas virais

As febres hemorrágicas virais (FHV) são um grupo de doenças causadas por diversas famílias distintas de vírus. O termo “febre hemorrágica viral” é utilizado para indicar a apresentação clínica de uma síndrome envolvendo múltiplos sistemas em que o sistema vascular é danificado, o que resulta em hemorragia intensa e descontrolada. Outras características da síndrome incluem febre, mal-estar, vômitos, edema e hipotensão. Apesar de alguns desses vírus causarem doença leve, muitos causam doença grave, contagiosa que representa um risco à vida do paciente. As febres hemorrágicas não estão limitadas aos vírus, outros organismos infecciosos, como a febre tifoide, podem causar manifestação semelhante.

Virologia

A FHV é causada por quatro famílias distintas: Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae e Flaviviridae.

Esses vírus têm em comum características semelhantes:

1. Vírus de RNA envelopados
2. São zoonoses e possuem um animal como reservatório*
3. São geograficamente restritos à localização do hospedeiro
4. A maioria dessas infecções não tem cura ou um tratamento comprovadamente eficaz.

Os vírus associados à FHV são zoonóticos. Seu hospedeiro natural é um animal, que serve de reservatório, ou um vetor, um artrópode. Portanto, eles são completamente dependentes de seus hospedeiros para sua replicação e sobrevivência. O homem é apenas um hospedeiro acidental.*

Epidemiologia

Historicamente, a distribuição de cada um desses vírus é restrita ao habitat de cada hospedeiro. Alguns hospedeiros vivem em uma área limitada, restringindo o risco de infecção a essas áreas, por exemplo, os arenavírus do Novo Mundo. Outros hospedeiros vivem em áreas muito mais amplas, por exemplo, os roedores que são os hospedeiros dos hantavírus, que podem ser encontrados nas Américas do Norte e do Sul. Alguns hospedeiros, como o rato comum, são encontrados no mundo todo.

Entretanto, as infecções ocorrem, ocasionalmente, fora da área onde vive o hospedeiro, em geral quando um hospedeiro é exportado para fora de seu ambiente natural. Por exemplo, o vírus de Marburg, que causou doença em funcionários de laboratório que manipularam animais infectados. Também se pode exportar a infecção para outros lugares. Por exemplo, um viajante doente pode voltar para casa e infectar um trabalhador da área de saúde. O aumento da globalização resultou na observação de mais infecções fora de seu ambiente natural, fazendo com que uma história completa de viagens seja uma parte vital de qualquer história médica.

Transmissão

Os vírus são transmitidos aos seres humanos quando o habitat dos humanos se sobrepõe ao do hospedeiro natural. Por exemplo, o contato com urina, fezes, saliva ou outras secreções corporais de um roedor infectado. Os vírus associados a artrópodes como vetores são transmitidos quando o mosquito ou carrapato pica um ser humano. Alguns desses vetores transmitem o vírus a animais que, depois, o transmitem aos seres humanos quando eles têm contato com os hospedeiros secundários infectados, por exemplo, a febre hemorrágica da Crimeia-Congo (CCHF), a febre do Vale do Rift (FVR).

Alguns desses vírus podem se disseminar pelo contato entre pessoas. O vírus Ebola, Marburg, Lassa e CCHF (Fig. 1) são alguns dos exemplos. Esse tipo de transmissão pode ocorrer diretamente, pelo contato próximo com o indivíduo infectado – agulhas e seringas infectadas e fluidos corporais são as fontes mais comuns de infecção.



FIG. 1 Um paciente com infecção pelo vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo. (A fotografia é uma cortesia do CDC/B. E. Henderson.)

Apresentação clínica

Os sinais e sintomas específicos variam conforme a doença, mas os sinais iniciais incluem a febre, fadiga, tontura, dores musculares, perda de força e exaustão. A doença pode progredir para uma fase hemorrágica, quando ocorre sangramento na pele, em locais de injeção, e nos órgãos internos e pelos orifícios corporais, como a boca, olhos e ouvidos. Pacientes gravemente doentes podem desenvolver ou evoluir para choque, convulsões ou encefalite. Algumas formas de FHV estão associadas à insuficiência renal ([Fig. 1](#)).

Tratamento

O tratamento de suporte é padrão para a maioria das FHV. A ribavirina tem se mostrado eficaz no tratamento de alguns indivíduos com a síndrome pulmonar/renal causada pelo vírus de Lassa ou hantavírus. O uso do plasma da fase convalescente no tratamento da febre hemorrágica argentina apresentou sucesso em alguns pacientes.

Controle

Com exceção da febre amarela, febre hemorrágica argentina e febre do Vale do Rift, para as quais foram desenvolvidas vacinas, não existem vacinas para prevenir as FHV's. Portanto, o foco da prevenção está em evitar o contato com o hospedeiro ou o vetor. Se ocorrer um caso, o indivíduo infectado deve ser isolado e regras rígidas de controle de infecção devem ser implementadas para prevenir a transmissão.

Tabela 1
Classificações

Família	Doença	Vírus	Vetor	Distribuição
Arenaviridae	Febre de Lassa	Febre de Lassa	Roedor	África
	Febre hemorrágica argentina	Junin	Roedor	América do Sul
	Febre hemorrágica boliviana	Machupo	Roedor	América do Sul
	Febre hemorrágica brasileira	Sabiá	Roedor	América do Sul
	Febre hemorrágica venezuelana	Guamarito	Roedor	América do Sul
	Febre hemorrágica de Chapare	Chapare	Possivelmente um roedor	América do Sul
	Febre hemorrágica Lujo	Lujo	Desconhecido	Sul da África
Bunyaviridae	Febre do Vale do Rift	Vale do Rift	Mosquito	África
	Febre hemorrágica com síndrome renal	Hantavírus	Roedor	Mundialmente
	Febre hemorrágica da Crimeia-Congo	Crimeia-Congo	Carrapato	Ucrânia, África do Sul, Oriente Médio
Filoviridae	Febre hemorrágica de Marburg	Marburg	Possivelmente morcegos	África
	Febre hemorrágica do Ebola	Ebola	Possivelmente morcegos	África
<i>Flavivirus</i>	Febre amarela	Febre amarela	Mosquito	África tropical, América do Sul
	Febre hemorrágica da dengue	Dengue	Mosquito	Ásia, Américas, África
	Febre hemorrágica de Omsk	Omsk	Carrapato	Rússia
	Doença da floresta de Kyasanar	Doença da floresta de Kyasanar	Carrapato	Sul da Ásia

Pare e pense

- Onde no mundo se corre o risco de contrair uma febre hemorrágica viral?

Para os roedores que atuam como vetores:

1. Controlar a população de roedores
2. Desencorajar os roedores de se aninhar ou deixar a casa e os locais de trabalho
3. Encorajar a limpeza segura de ninhos ou fezes de roedores.

Para os artrópodes que atuam como vetores:

1. Controle de insetos
 2. Repelente de inseto
 3. Redes
 4. Roupas protetoras (EPIs).
- Controle de infecção (Fig. 2):



FIG. 2 Procedimento sanitários sendo praticados em uma clínica de Kikwit, Zaire, durante a epidemia de Ebola de 1995. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Ethleen Lloyd.)

1. Evitar contato com fluidos corporais
2. Uso de barreiras contra infecção
3. Desinfetar artigos contaminados
4. Tomar cuidado com equipamentos que entraram em contato com pacientes infectados.

Armas biológicas

Os vírus que causam as febres hemorrágicas foram utilizados como armas biológicas no passado, tanto por governos quanto por grupos extremistas. Em 1999, o CDC classificou as FHV's como uma arma biológica da categoria A, baseado no potencial de transmissão entre pessoas, seu potencial para causar doença e morte disseminadas, potencial para um impacto importante na saúde pública e a necessidade para uma ação especial para a preparação do sistema de saúde pública. A ameaça para o

uso desses agentes aumentou depois de 11/9. Vários países têm diretrizes, caso seja identificado um caso suspeito de FHV. Isso é para garantir não só a administração ideal do caso e, mas também que o risco de transmissão seja reduzido, além de assegurar que sejam postas em andamento as etapas de emergência necessárias para controlar um ataque potencial de arma biológica.

Pontos principais

- A febre hemorrágica viral (FHV) é causada por quatro famílias distintas de vírus: Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae, Flaviviridae.
- Todos são vírus de RNA envelopados, são zoonoses e têm um reservatório animal, são geograficamente restritos à localização do hospedeiro e não existe cura ou tratamento farmacológico eficaz para a maioria dessas infecções.
- A manifestação inicial pode ser inespecífica e, portanto, é necessário que se faça uma história de viagens detalhada.
- A prevenção está focada em evitar o contato com o vetor que transmite essas infecções.

*A dengue urbana é uma exceção a esses dois pontos.

Doenças virais sexualmente transmissíveis

Introdução

As infecções virais do trato genital são responsáveis por uma morbidade e mortalidade significativas no mundo todo, afetando ambos os parceiros e os filhos de pessoas infectadas, assim como as indústrias, como a de trabalhadores na indústria do sexo e os caminhoneiros, nos quais as doenças sexualmente transmissíveis são bem estudadas.

A maioria dos agentes infecciosos pode se disseminar pelo contato sexual – se o contato pessoal podem resultar na transmissão, teoricamente, a transmissão é mais provável com um contato mais íntimo. Por outro lado, várias formas de contato não sexual pode resultar em transmissão da maioria dos organismos que se consideram que sejam infecções sexualmente transmissíveis podendo, de fato, ser mais comum do que a disseminação sexual. Portanto, considera-se uma infecção sexualmente transmissível quando a via sexual é a habitual de disseminação ou aquela em que a via sexual é significativa o suficiente para exigir uma intervenção.

Infecções virais específicas

HIV

Para maiores detalhes, veja os capítulos sobre o HIV.

Epidemiologia

O HIV é encontrado no mundo todo e, atualmente, cerca de 40 milhões de pessoas estão infectadas e, dessas, 60% vivem na África subsaariana. A disseminação se dá, principalmente, pelo contato sexual, com a transmissão

da mãe para os filhos tendo um impacto significativo. Outras formas de disseminação incluem o compartilhamento de agulhas para o uso de drogas EV e casos raros de transmissão associada à transfusão/transplante.

Características clínicas

A infecção por HIV apresenta uma fase aguda, que é sintomática em cerca de 50% dos casos, geralmente com sintomas não específicos. Isso é seguido por um período de saúde relativa, conforme o sistema imunológico se deteriora no decorrer de vários anos, levando à doença clínica nos estágios mais avançados da doença.

Tratamento

O tratamento padrão é a terapia tríplice com medicamentos antirretrovirais – a terapia antirretroviral altamente ativa (TARVAT) ou HAART. Cepas resistentes aos fármacos podem ser transmitidas sexualmente.

Herpes simples

Epidemiologia

Os vírus do herpes simples 1 e 2 são encontrados no mundo todo, apenas nos seres humanos. O vírus do herpes simples tipo 2 é tradicionalmente associado ao herpes genital, e o tipo 1 com o herpes labial, mas acredita-se que o tipo 1 seja responsável por 20 a 25% dos casos de herpes genital. A soroprevalência do HSV-1 no mundo é de cerca de 90%, apesar de em países desenvolvidos ser menor do que 70%. O HSV-2 tem uma soroprevalência de 25% em alguns países desenvolvidos, atingindo 95% nos trabalhadores da indústria do sexo. Acredita-se que a soroprevalência do HSV-2 seja menor do que a do HSV-1 devido à proteção parcial fornecida por uma infecção inicial por este vírus e devido ao fato de a atividade sexual causar menos exposição ao HSV-2 do que o beijo ao HSV-1.

Características clínicas

Cerca de 80% dos pacientes soropositivos para o HSV-2 relatam se lembrar da infecção primária (Fig. 1) ou terem herpes genital recorrente. Quando a doença clínica da infecção primária se manifesta, ela varia de leve a grave, com sintomas de febre, mal-estar, disúria e linfadenopatia inguinal local. Lesões vesiculares aparecem na base da glândula e corpo do pênis, nos homens, e na vulva, nas mulheres, mas podem ser mais disseminadas. A condição pode durar até 3 semanas.



FIG. 1 Infecção primária por HSV-2 – herpes genital. (A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)

Depois que o indivíduo está infectado, o vírus fica dormente nos gânglios sacrais, podendo se reativar. Episódios recorrentes, relatados em cerca de 60% dos que são sabidamente infectados, são menos graves e geralmente associados a poucas vesículas que causam irritação. A reativação e a excreção do vírus podem ocorrer sem sintomas. Complicações, mais comuns na infecção primária, incluem infecção bacteriana secundária e meningite, encefalite e radiculomielite sacral. A infecção por HSV-1 oferece proteção parcial e, se uma infecção por HSV-2 ocorrer em uma pessoa infectada por HSV-1, os sintomas são geralmente mais leves do que os que ocorrem em uma pessoa que não foi infectada.

Tratamento

O aciclovir, valaciclovir, penciclovir e fanciclovir podem ser usados para tratar a infecção ou suprimir a recorrência em pacientes que têm episódios regulares. Em casos de resistência, pode-se usar o ganciclovir ou o

foscarnet, mas a resistência em indivíduos imunocompetentes é extremamente rara e essa estirpe resistente é raramente transmitida.

Hepatite B

Epidemiologia

Aproximadamente uma em 20 pessoas no mundo estão infectadas pelo HBV, a maioria no oriente. O vírus da hepatite B (HBV) é altamente infeccioso. Nos países em desenvolvimento, a maioria das infecções ocorre em crianças, mas o HBV é relevante para os adultos do mundo todo.

Características clínicas

Pode ocorrer hepatite aguda que é seguida, em alguns pacientes, de hepatite B crônica. Para maiores detalhes, por favor veja o capítulo sobre a hepatite B.

Tratamento

Para maiores detalhes, por favor veja o capítulo sobre a hepatite B.

Papilomavírus humano

Epidemiologia

Existem mais de 100 tipos conhecidos de papilomavírus humanos (HPV) dos quais mais de 30% afetam a área genital. A infecção do trato genital pelo HPV é comum, variando com a idade e o estilo de vida – pode-se detectar o HPV em esfregaços do colo do útero com citologia normal em 5% a 45% das mulheres. Os tipos comumente associados ao condiloma sem potencial de malignidade são o HPV-6 e o 11, enquanto aqueles com potencial de malignidade incluem o HPV-16, 18, 31 e 45.

Características clínicas

O condiloma acuminado ([Fig. 2](#)) é causado por HPV-6, 11 e 16, enquanto aqueles com potencial maligno (o HPV-16 e 18 são os mais comuns) causam lesões pré-malignas que podem ou não progredir para uma lesão

maligna na forma de carcinoma peniano, anal, vaginal, vulvar ou do colo do útero. Nem todo indivíduo infectado por um desses vírus desenvolve doença maligna, existindo outros fatores envolvidos na carcinogênese.



FIG. 2 Condiloma acuminado escrotal grave. (A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)

Conduta

A prevenção é essencial. Os preservativos ajudam a prevenir a infecção nas mulheres; há incerteza quanto aos homens. Vacinas contra o HPV estão, atualmente, em fase de pesquisa clínica; elas podem prevenir a infecção primária, mas também a alteração maligna.

Pode-se tratar o condiloma acuminado com aplicação local de podofilina, crioterapia ou remoção cirúrgica, por exemplo, a circuncisão, nos homens, se as verrugas forem limitadas ao prepúcio. Se houver a permanência de uma pequena área infectada depois da cirurgia, ocorre a recorrência das verrugas.

A crioterapia, evaporação com *laser*, eletrodiatermia e cirurgia de alta frequência podem ser utilizadas para lesões precoces no colo do útero. Também se usou o interferon, frequentemente depois de outras formas de destruição ou cirurgia, com resultados variáveis.

Para lesões pré-malignas tardias ou lesões malignas, são realizados, nas mulheres, graus variáveis de histerectomia; nos homens, pode ser necessária à realização de penectomia parcial ou total.

Molusco contagioso

Epidemiologia

O molusco contagioso é visto no mundo todo, com maior prevalência em grupos socioeconômicos mais baixos. São conhecidos três tipos; é possível que o tipo II apresente a maior associação com a transmissão sexual. A transmissão também pode ocorrer por compartilhamento de toalhas, por exemplo, ou o ato de coçar.

Características clínicas

Inicialmente, a lesão aparece como uma pápula pequena. A lesão madura é uma lesão cérea, semelhante a uma pérola, frequentemente umbilicada (Fig. 3). Geralmente o número de lesões é limitado a menos de 20 em indivíduos imunocompetentes. A resolução geralmente é espontânea.



FIG. 3 Molusco contagioso. (A fotografia é uma cortesia do Prof. H. F. Jordaan, University of Stellenbosch.)

Tratamento

A intervenção cirúrgica tem um valor estético. A crioterapia ou o tratamento químico pode ser útil; um trauma leve pode estimular uma resposta imunológica, resultando em cura.

Citomegalovírus

A extensão pela qual o citomegalovírus (CMV) é disseminado sexualmente é motivo de debate, pois é difícil determinar quanto do 1% de aumento anual na soropositividade visto em indivíduos de países desenvolvidos após a puberdade é devido ao contato da mucosa oral bucal (beijo) e quanto é devido ao contato sexual que é, geralmente, acompanhado pelo contato da mucosa bucal. A evidência mais significativa para a transmissão sexual é encontrada na comunidade homossexual.

Hepatite C

A transmissão sexual ocorre, apesar de a maior parte da transmissão ocorrer devido a hábitos não higiênicos associados ao uso de drogas endovenosas, agora que as transfusões de sangue se tornaram seguras. Existem cerca de 170 milhões de pessoas infectadas no mundo; a prevalência varia significativamente entre os países.

Outros vírus transmitidos sexualmente

O vírus da hepatite A foi associado à transmissão sexual nas populações homossexuais. O HHV-8, excretado na saliva, foi associado à transmissão pelas práticas de sexo oral. Determinados adenovírus, como o Ad2, Ad19 e Ad37, podem causar cervicite e uretrite.

Prevenção

Evitar a infecção por vírus sexualmente transmissíveis inclui intervenções comportamentais e médicas.

O princípio do ABC – abstinência, fidelidade mútua (*be faithful* em inglês) e uso de preservativo (*condom* em inglês) – reduz a incidência das infecções sexualmente transmissíveis. Ter vários parceiros sexuais aumenta o risco de se infectar e transmitir essas infecções. A eficácia dos preservativos tem sido motivo de debates. Eles parecem proteger mais as mulheres do que os homens, pois não previnem a exposição do homem às secreções e ao períneo. Demonstrou-se que eles protegem os homens e as mulheres contra a transmissão do HIV e HSV; contra o HPV, eles parecem proteger mais as mulheres do que os homens. Como existem outras formas

de prevenção e tratamento para a maioria dessas condições, existem problemas éticos em tornar a determinação da eficácia do uso dos preservativos um processo simples. É óbvio que os preservativos devem ser usados em todos os encontros sexuais – algo que parece ser difícil de ser observado por muitos indivíduos. Além disso, deve-se fazer um esforço para evitar que o uso de preservativos gere um falso senso de segurança, aumentando o comportamento arriscado. Idealmente, eles devem ser acompanhados pelo uso de microbicidas.

O desenvolvimento de vacinas está em andamento para o HSV, CMV e HIV. Vacinas eficazes já existem para a prevenção da infecção pelo HPV e HBV.

Uma variedade de microbicidas é usada para a prevenção da transmissão sexual de microrganismos; surgiu uma controvérsia depois da descoberta de que tais medidas preventivas podem aumentar a transmissão do HIV se resultarem na irritação da mucosa.

Não é prático nem lógico para a maioria das pessoas tomarem medicamentos crônicos para a prevenção das DSTs. Um grupo no qual esse princípio está sendo investigado é na população de trabalhadores da indústria do sexo, em quem o tenofovir, um inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleotídeos, está sendo usado como profilaxia pré-exposição para prevenir a infecção pelo HIV.

Infecções virais oportunistas

O problema das infecções causadas por organismos de baixa ou moderadamente baixa patogenicidade está crescendo em importância, pois a manipulação iatrogênica do sistema imunológico está se tornando mais sofisticada. As infecções oportunistas são definidas como sendo aquelas que causam doença nos indivíduos com um sistema imune comprometido. A doença geralmente melhora quando se reduz a imunodepressão ou, no caso do HIV, quando se inicia a TARVAT (HAART), ocorrendo a reconstituição imune. Na maioria dos casos, a infecção pela maioria desses organismos causa doença leve, mas no contexto de uma resposta imune deficiente, os vírus são capazes de se multiplicar sem oposição, causando doença grave.

A [Tabela 1](#) destaca os vírus que causam doença em indivíduos imunocompetentes, mas que classicamente causam doença mais grave nos indivíduos imunocomprometidos.

Tabela 1

Vírus que causam doença em pacientes imunocompetentes, mas causam doença mais grave nos imunocomprometidos

Vírus	Doença nos pacientes imunocomprometidos
HSV	HSV disseminado, hepatite, reativações mais frequentes e mais severas
VZV	Varicela hemorrágica, hepatite, pancreatite, zoster disseminado
Adenovírus	Infecção disseminada, hepatite, pneumonia
CMV	Colite, retinite, encefalite
Metapneumovírus humano	Pneumonite fatal
HBV	Reativação, progressão mais rápida
Parvovírus	Cronicidade e anemia
HCV	Progressão mais rápida
Vírus <i>Molluscipox</i>	Lesão cutânea disseminada
HPV	Progressão mais rápida, <i>clearance</i> menor

CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HPV, papilomavírus humano; HSV, vírus do herpes simples; PTLD, desordem linfoproliferativa pós-transplante.

Herpes-vírus humano 8

O sarcoma de Kaposi (SK) foi descrito inicialmente por Moritz Kaposi em 1872. A ligação entre o herpes-vírus do sarcoma de Kaposi, atualmente conhecido como herpes-vírus humano 8 (HHV-8), e o SK foi descoberto em 1994 por Chang *et al.* O HHV-8 também está associado à doença de Castleman multicêntrica e ao linfoma de efusão primária. Em contraste com o vírus Epstein-Barr (EBV), o HHV-8 não é ubíquo. A prevalência sorológica aumenta de 1% para 5% em doadores de sangue, na Europa, e para até 80% em algumas partes da África. Imagina-se que a transmissão horizontal do vírus pela saliva seja a via de infecção mais comum, apesar de também ocorrer a transmissão vertical, sexual, relacionada à transfusão de sangue e aos transplantes (Fig. 1). O HHV-8 pertence à subfamília

Gammaherpesvirinae e ao gênero *Rhadinovirus*. Ele é semelhante a outros herpes-vírus, tendo um capsídeo que contém um genoma de DNA de fita dupla medindo entre 170 kb e 270 kb. Polimorfismos na região TR do genoma permitem a classificação do vírus em quatro variantes moleculares distintas.

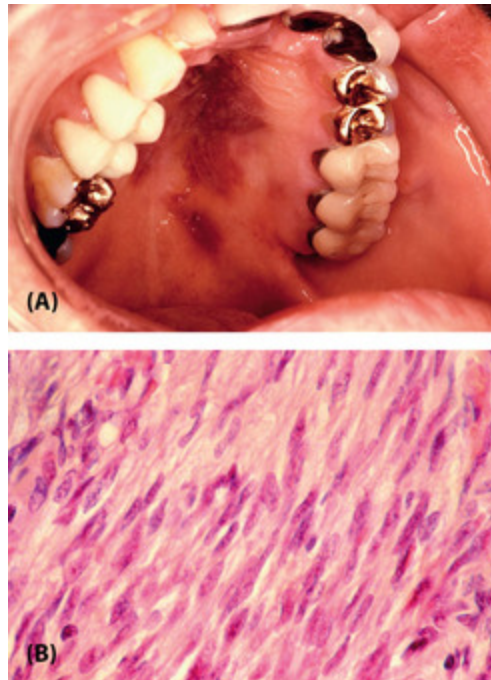


FIG. 1 A, Sarcoma de Kaposi (SK) do palato duro em um homem HIV-positivo. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Sol Silverman.) **B,** **Histologia da lesão do SK.** (A fotografia é uma cortesia do CDC/Dr. Steve Kraus.)

O SK é um tumor nodular originado, mais frequentemente, do endotélio linfático (não sendo, portanto, um sarcoma verdadeiro), e em geral afeta a pele, trato gastrintestinal ou respiratório. Tem uma coloração lilás escura devido à vascularização intensa que caracteriza esse tumor. Descreveram-se formas distintas do SK: clássica, endêmica e SK em pacientes imunodeprimidos. O SK clássico ocorre, principalmente, em homens idosos de origem mediterrânea. O tumor apresenta uma evolução lenta, não representando uma ameaça à vida. O HHV-8 endêmico ocorre em países com uma soroprevalência elevada desse vírus, por exemplo, África. Ele

pode estar associado à infecção por HIV, sendo a forma agressiva do tumor envolvendo qualquer lugar do corpo e, potencialmente, causando complicações como hemorragia e obstrução linfática. O diagnóstico é histológico, podendo ser confirmado pela detecção da proteína viral LANA no tumor.

A doença de Castleman tem dois tipos principais, 1) a variante vascular hialina, geralmente unicêntrica, que é a forma mais comum, sendo geralmente assintomática, e 2) a variante de plasmócitos, geralmente multicêntrica, sendo associada a uma doença sintomática mais agressiva: caracteristicamente com febre, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, perda de peso e suores noturnos. O linfoma de efusão primária é um linfoma de células B raro que se desenvolve como efusão serosa nos espaços pericárdico, pleural e peritoneal, visto quase e exclusivamente em homens infectados por HIV. Outras associações raras com esse vírus incluem linfoma plasmablastico, linfoma de células gigantes e linfoma periférico de células T.

Vírus JC

O vírus JC pertence à família dos vírus Polyomaviridae. Ele é um vírus neurotrópico que infecta apenas os seres humanos. O vírus JC causa leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) (Fig. 2), uma síndrome caracterizada por demência, hemiparesia e distúrbios da fala e visão. O vírus tem uma distribuição ubíqua, com uma soroprevalência mundial de cerca de 80%, mas só é ativado pela imunodepressão grave. A LEMP pode ocorrer em pacientes em quimioterapia, com AIDS e em pacientes em uso de agentes imunomoduladores para o tratamento de doenças autoimunes, por exemplo, natalizumabe. Após a infecção assintomática na infância, a infecção permanece latente nos rins, medula óssea e tecido linfoide. O JC é um poliomavírus pequeno, de DNA, ubíquo, com um genoma circular, fechado e medindo 5,3 kb. Patologicamente, esse vírus causa desmielinização, oligodendrócitos anormais e, nos estágios mais avançados, astrocitose grave. O diagnóstico geralmente é baseado nos achados clínicos e radiológicos. Pode-se realizar a reação em cadeia da polimerase (PCR) do LCR para o vírus JC, mas um resultado negativo não exclui o diagnóstico (VPP e VPN ~ 90%).

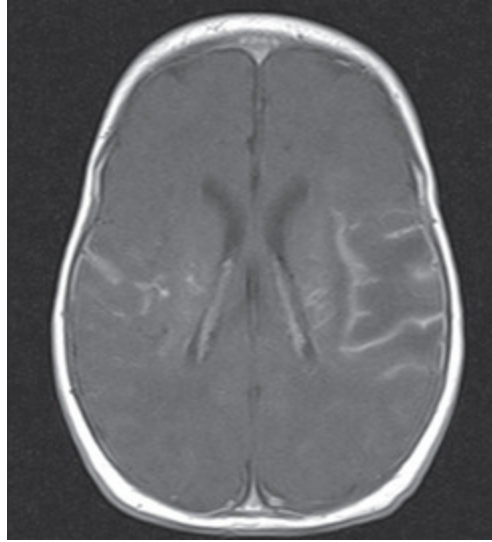


FIG. 2 Ressonância magnética mostrando desmielinização clássica da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). (A fotografia é uma cortesia do Department of Radiology, Tygerberg Hospital, Cidade do Cabo.)

Não existe um tratamento específico disponível para a LEMP.

Outras doenças raras associadas ao vírus JC incluem a neuropatia de células granulares do vírus JC, encefalopatia do vírus JC e meningite causada pelo vírus JC.

BK

O poliomavírus BK também pertence à família Polyomaviridae de vírus de DNA. Ele tem sido reconhecido como uma causa importante de perda de enxerto em pacientes com transplante de rins. A transmissão ocorre na infância, provavelmente por via respiratória ou oral. Imagina-se que a prevalência em doadores de sangue saudáveis seja de 82%. Depois que ocorre a infecção, o vírus fica latente no córtex e medula renal e nas células uroteliais e bexiga. A nefropatia associada ao vírus BK (BKVAN) afeta 1% a 10% dos pacientes com transplante renal, sendo primariamente devido à reativação e multiplicação do vírus nas células uroteliais. A maioria das reativações ocorre no primeiro ano após o transplante. A manifestação clínica mais comum é o aumento da creatinina; entretanto, pode ocorrer estenose ureteral e cistite hemorrágica se o vírus se reativar no ureter e bexiga, respectivamente. Pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) podem desenvolver cistite hemorrágica devido ao

vírus BK. Demonstrou-se que a viremia por BK é um fator de previsão independente de insuficiência renal após o TCTH.

O diagnóstico é feito detectando-se células chamariz (*decoy*) na urina ou por PCR para o vírus BK no sangue ou urina. Estabeleceu-se que a virúria precede a viremia.

A redução da imunodepressão reduz o risco de BKVAN. A terapia farmacológica específica é limitada. O cidofovir, um análogo do nucleotídeo citosina, pode apresentar alguma eficácia. A leflunamida é um inibidor da síntese da pirimidina usado no tratamento de doenças reumáticas, tendo sido demonstrado que ele tem propriedades antivirais. Outros tratamentos que foram utilizados incluem as fluoroquinolonas, imunoglobulinas e o rituximabe.

HHV-6, 7

O HHV-6 e 7 pertencem à subfamília Betaherpesvirinae, junto com o CMV, mas eles pertencem ao gênero *Roseolovirus*. Comparados aos outros herpes-vírus, eles são menos conhecidos e seu espectro clínico ainda precisa ser definido. Existem duas variantes estreitamente relacionadas do HHV-6, o HHV-6A e o HHV-6B. Etiologicamente o HHV-6A não foi relacionado a nenhuma doença. O HHV-6B é o agente responsável pela roséola infantil, uma doença da infância caracterizada por febre alta e exantema, sendo raramente complicada pela encefalite. O diagnóstico da doença causada pelo HHV-6 pode ser complicada pela presença do vírus HHV-6 integrado, podendo resultar em níveis muito elevados de DNA. Associou-se o HHV-7 a alguns casos de exantema súbito. Sua associação à pitiríase rósea permanece controversa.

Estudos demonstraram uma prevalência global do HHV-6 entre 70% e 95% até os 3 anos de idade. Semelhante a todos os herpes-vírus o HHV-6 e o HHV-7 consistem de três elementos estruturais principais: um nucleocapsídeo, tegumento e envelope. O genoma do HHV-6 é uma molécula de DNA linear de dupla hélice com 160 - 162 kb de comprimento. O HHV-6 estabelece a latência nos linfócitos T, podendo se reativar em resposta à imunodepressão. Descreveu-se a reativação em 40% nos pacientes com TCTH e em 60% dos pacientes com transplante de órgãos sólidos. A reativação ocorre em média 3 a 6 semanas depois do transplante,

tendo sido associada a várias síndromes clínicas incluindo febre, encefalite, pneumonite, hepatite, depressão da medula óssea e exantema. A terapia para o HHV-6 não foi estabelecida, mas o ganciclovir, foscarnet e cidofovir endovenosos foram usados em associação com imunoglobulina com taxas de sucesso variáveis.

Pontos principais

- Os vírus que causam doença leve em indivíduos imunocompetentes podem causar doença grave nos imunocomprometidos.
- Os herpes-vírus são uma causa importante de infecções oportunistas.
- Os vírus John Cunningham (JC) e BK pertencem à família poliovírus, causando doença nos pacientes com imunodepressão grave.
- Os vírus JC e BK podem afetar os rins, enquanto o JC pode causar também a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), uma doença cerebral desmielinizante.

A erradicação das doenças virais

O conceito da erradicação das doenças infecciosas emergiu no início do século XX, quando um programa para a erradicação da febre amarela falhou, principalmente devido a um animal que servia de reservatório para o vírus. Esforços para erradicar a malária e a varíola surgiram em meados do século XX, iniciados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A erradicação da malária falhou, mas a varíola tornou-se a primeira doença infecciosa erradicada do mundo em 1978, seguida, em 2010, pela peste bovina, uma doença animal com mortalidade e sobrecarga econômica elevadas causadas por um morbilivírus. A erradicação da varíola pavimentou o caminho para a erradicação de outras doenças. Atualmente, a atenção do mundo está voltada para a erradicação do poliovírus e os esforços para erradicar o vírus do sarampo foram iniciados na região americana em 1994 ([Quadro 1](#)).

Quadro 1 Pré-condições para a erradicação de uma doença infecciosa (conforme delineado pela 1997 Dahlem Conference on Disease Eradication)

1. Não existe um reservatório animal conhecido ou suspeito.
2. Ferramentas sensíveis e específicas estão disponíveis para o diagnóstico e vigilância.
3. Pode-se interromper a transmissão de um indivíduo para outro.
4. A infecção não letal ou a vacinação conferem imunidade por toda a vida.
5. O ônus da doença é importante para a saúde pública internacional.
6. Existe um compromisso político com os esforços de erradicação.

De Knobler S, Lederberger J, Pray LA (eds) Consideration for viral disease eradication: lessons learned and future strategies: workshop summary. Washington D.C.: National Academy Press,

Varíola

O último caso natural de varíola no mundo ocorreu em 1977 na Somália (Fig. 1). A varíola foi declarada oficialmente erradicada pela OMS em 1980. O programa de erradicação intensificado durou apenas 10 anos. A varíola preencheu todos os critérios favorecendo a erradicação e, naquela época, o mundo estava relativamente livre de intranquilidade política e guerras. Devido a diversas razões, a varíola foi a doença “ideal” para a erradicação e alguns autores não acham realista a aplicação da experiência da erradicação da varíola para a poliomielite. Atualmente, os estoques do vírus da varíola encontram-se em apenas dois laboratórios: um nos Estados Unidos e o outro, na Rússia. Recentemente, surgiram perguntas em relação à possibilidade da reintrodução da varíola como um agente de atividades de bioterrorismo.



FIG. 1 Menino com lesões de varíola. (A fotografia é uma cortesia do CDC/Jean Roy.)

Poliomielite (Fig. 2)

Em 1988, iniciou-se um programa para a erradicação da poliomielite. Desde então, essa doença foi eliminada em três regiões (as Américas, o Pacífico ocidental e Europa). Em 1988, a poliomielite ainda era endêmica em mais de 125 países. Em março de 2006, os únicos países em que ela era endêmica eram: a Nigéria, Índia, Afeganistão e Paquistão. No passado, três desses países também foram os últimos a eliminar a varíola. As razões para as dificuldades com o programa de erradicação nesses países incluem: a falta relativa de acessibilidade a áreas grandes e remotas, grandes densidades populacionais e pobreza.



FIG. 2 Criança com uma deformidade na perna direita devido à pólio. (A fotografia é uma cortesia do CDC.)

O programa de erradicação da poliomielite inclui quatro estratégias. O objetivo da imunização rotineira é a aplicação de quatro doses da vacina para todas as crianças com menos de 1 ano de idade. Campanhas de vacinação em massa (dias nacionais de imunização) são dirigidas a todas as crianças menores de 5 anos, independentemente de seu estado prévio de vacinação. Essas campanhas asseguram que todas as crianças sem ou com imunidade parcial sejam vacinadas e que a imunidade das crianças vacinadas seja reforçada. O objetivo da vigilância para casos de paralisia flácida aguda (PFA) é detectar e reportar toda criança com menos de 15 anos com PFA e investigá-las virologicamente para a presença do poliovírus em amostras de fezes. Campanhas de erradicação visam às áreas em que o vírus selvagem continua a circular. A imunização de “porta em porta” é

feita nos lugares onde a cobertura da imunização rotineira é geralmente baixa, onde existem guerras e o acesso a serviços de saúde é restrito.

Pare e pense

Desafios pós-erradicação

- Temos que garantir que os estoques de vírus e as estirpes do vírus erradicado estocadas em laboratórios sejam claramente identificadas e guardadas com segurança em apenas alguns laboratórios de referência no mundo.
- Os vírus que foram erradicados realmente sumiram? Na era de técnicas moleculares melhoradas, pequenos genomas virais podem ser sintetizados e convertidos à forma infecciosa.
- Quais são os problemas potenciais com o uso de vacinas na fase de pós-erradicação? A vacina oral contra a poliomielite, a Sabin, pode se reverter para um poliovírus virulento, originando poliomielite parálitica associada à vacina (PPAV). As estirpes vivas atenuadas da vacina também podem ser excretadas por um período de tempo prolongado nos indivíduos imunocomprometidos.
- Implicações para o bioterrorismo.

Os obstáculos à erradicação da poliomielite incluem intranquilidade política, falta de compromisso ou motivação das autoridades e a falta de recursos, infraestrutura apropriada, organização e treinamento de pessoal envolvido no programa. A atenção também pode estar focada em doenças infecciosas mais prevalentes, especialmente na África, como HIV, tuberculose e malária. A erradicação da poliomielite pode não ser a maior prioridade no momento. A maioria dos casos de poliomielite é assintomática, não sendo detectados por meio de vigilância e métodos diagnósticos. Rumores sobre a segurança da vacina oral da poliomielite (OPV), a Sabin, resultaram em um período de pouca imunização na Nigéria. O clima quente e tropical da África, associado à superpopulação e a falta de higiene básica, também resultaram em redução na efetividade da vacina oral. Houve fadiga da campanha da Índia e Nigéria durante a segunda rodada da campanha de vacinação em massa.

Importações do vírus selvagem da poliomielite para países livres da pólio foram vistas em diversos países africanos nos últimos anos (Quadro 2). A recombinação do vírus da pólio com outros enterovírus, por exemplo, o Coxsackievírus A, representaria um risco teórico da reintrodução do poliovírus depois que a transmissão global for eliminada.

Quadro 2 A epidemia de pólio na Namíbia em 2006

Houve uma epidemia de pólio na Namíbia em maio a junho de 2006, após ter estado livre dessa doença desde 1995. A temida doença resultou em 199 casos de paralisia flácida aguda e 23 pessoas morreram (em julho de 2006). O caso zero foi um homem de 39 anos de idade de Aranos, a 450 km da capital, Windhoek. Ele se submeteu a uma colecistectomia em 27 de abril em um hospital em Windhoek e, inicialmente, ele se recuperou. Entretanto, ele adoeceu, apresentando sintomas inespecíficos, como febre, tremores e dor abdominal e apresentou paralisia nas pernas e dispneia em 8 de maio de 2006. Subsequentemente, ele foi intubado e posto em ventilação mecânica. O poliovírus selvagem do tipo 1 foi diagnosticado por cultivo celular a partir das fezes. A caracterização genética demonstrou que o vírus apresentava uma correlação com o poliovírus do tipo 1 isolado na província de Benguela, em Angola, em maio e junho de 2005 e que havia se originado na Índia, um dos últimos quatro países nos quais o vírus ainda é endêmico.

Sarampo

As características epidemiológicas do sarampo são semelhantes às da pólio e varíola, apesar de as taxas de transmissão do vírus do sarampo serem consideravelmente maiores. A OMS recomenda que a eliminação do sarampo de uma determinada região só seja feita depois que a transmissão do vírus selvagem da pólio tenha sido interrompida e certificada na região. Na região americana, a circulação do sarampo foi interrompida com sucesso em 2003. As estratégias usadas para a eliminação do vírus incluem as campanhas de vacinação para recuperação, manutenção e de seguimento, assim como campanhas de limpeza em áreas onde a cobertura da vacinação é inadequada. As campanhas de massa de recuperação são feitas para todas

as crianças menores de 14 anos de idade, independentemente de seu estado prévio de vacinação, determinando-se o objetivo da cobertura em mais de 95%. As campanhas de manutenção representam vacinações rotineiras nas quais se aplica um dose da vacina a todas as crianças com mais de 1 ano. A administração da vacina contra o sarampo como parte da vacina MMR (sarampo, caxumba e rubéola) pode-se, ao menos tempo, tentar erradicar a rubéola. As campanhas de acompanhamento devem ser realizadas a intervalos de 3 a 5 anos e, durante essas campanhas, todas as crianças com mais de 9 meses de idade, que nasceram depois da última campanha, devem ser imunizadas.

No entanto, as campanhas de imunização devem ser suplementadas por estratégias de vigilância aumentada e tratamento adequado de casos, semelhante ao que é feito com a pólio.

Possíveis obstáculos às tentativas de tentar eliminar o sarampo incluem o risco de reintroduzir o vírus em uma população suscetível devido à importação, à segurança de se aplicar as vacinas por meio de agulhas e seringas e à ausência de pesquisa sobre os efeitos das complicações devido à infecção natural e à vacinação na população crescente de indivíduos HIV-positivos.

Conclusão

Apesar de as estratégias de erradicação terem melhorado, fornecendo muitos benefícios, a demora atual na erradicação da pólio e a incerteza da possibilidade da erradicação do sarampo exigem que reexaminemos as definições e justificativas da erradicação global das doenças infecciosas. Talvez agora seja o momento para que mudemos o objetivo das estratégias globais para o controle efetivo de uma doença infecciosa e não a erradicação.

Índice

A

abacavir, [62t-67t](#), [69](#)

aciclovir

 citomegalovírus, [92](#)

 herpesvírus, [60t-61t](#)

 profilaxia pós-exposição da varicela, [78](#)

 profilaxia pós-exposição do herpes simples, [78](#)

 vírus de DNA, [68-69](#)

 vírus varicela zoster, [87](#)

ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), [93](#)

ácido fosfonoacético, [98](#)

ácido nucleico, [4f](#)

 síntese, [5f](#) *See also* [vírus de DNA](#) [vírus de RNA](#)

adefovir dipivoxil, [61t-63t](#), [70](#)

Adenoviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

adenovírus, [82-84](#)

 agentes eficazes contra os, [54t](#)

 classificação, [82t](#)

 diagnóstico laboratorial, [82-84](#)

 doença neurológica, [172](#)

 e câncer, [197](#)

 entérico humano, [107](#)

 epidemiologia, [83t](#)

 estrutura, [82f](#)

 infecção do trato respiratório, [181](#)

- patogênese, [82](#)
- prevenção, [84](#)
- quadro clínico, [83](#), [83f](#)
- replicação, [82f](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- tratamento, [84](#) *See also* [adenovírus humanos](#)
- adenovírus entéricos humanos, [178](#)
- adenovírus humanos, [11t-12t](#)
- adjuvantes, [75](#)
- aerofobia, [137](#)
- alanina aminotransferase (ALT), [184](#)
- alphacoronavirus, [11t-12t](#) *See also* [coronavírus humanos](#)
- Alphaherpesvirinae, [11t-12t](#) *veja também* os vírus específicos
- alphapapillomavirus, [11t-12t](#) *veja também* papilomavírus humanos (HPVs)
- alphavirus, [11t-12t](#), [163](#) *veja também* os vírus específicos
- Alphavirus recombinante, [163](#)
- amamentação materna
 - e citomegalovírus, [91](#)
 - e resistência às doenças virais, [20](#)
 - e rotavírus, [121](#)
- amantadina, [61t-63t](#), [68](#)
- amostras de fezes, [178](#)
- amplificação baseada na sequência do ácido nucleico (NASBA), [203](#)
- amprenavir, [62t-67t](#)
- análogos do ácido N-acetilneuramínico, [72](#)
- análogos dos pirofosfatos, [68](#)
- animais
 - quadro clínico da raiva, [137](#)
 - transmissão animal-ser humano, [17](#), [16t](#)
 - transmissão animal-ser humano através de um vetor, [17](#), [16t](#), [17f-18f](#)
- anticorpos, [23-25](#), [42](#), [42f-43f](#)
 - condições congênitas afetando os, [19t](#)
 - imunização passiva, [73](#)
 - neutralização, [68](#)

- soroprevalência, [32](#)
- anticorpos contra o AgHBe (anti-HBe), [114](#)
- anticorpos monoclonais, [129-130](#)
- antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), [116](#)
- antígeno e da hepatite B (HBeAg), [71](#)
- antígenos nucleares do vírus Epstein-Barr (EBNAs), [94](#)
- antisepsia, [52](#)
- aphthovirus, [11t-12t](#) *veja também* vírus da doença pé e boca
- arbovírus, [157](#), [157t](#)
 - doença neurológica, [172](#)
 - sintomas cutâneos/membranas mucosas, [190](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 - transmissão, [17](#)
- Arenaviridae, [11t-12t](#), [207t](#) *veja também os vírus específicos*
- arenavírus, [11t-12t](#), [143-145](#), [145t](#)
 - estrutura, [143f](#) *veja também os vírus específicos*
 - replicação, [143](#)
- armas biológicas, [208](#)
- articulações, vírus que afetam as, [14f](#)
- artrite, [161](#)
- artrópodes, [17](#)
- aspartato aminotransferase (AST), [184](#)
- Astroviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*
- astrovírus, [148](#)
 - classificação, [148t](#)
 - diagnóstico virológico, [149](#) *See also* [astrovírus humanos \(HAstV\)](#)
 - epidemiologia, [148](#)
 - estrutura, [148](#), [148f](#)
 - patogênese, [148-149](#)
 - prevenção, [149](#)
 - quadro clínico, [149](#)
 - replicação, [149](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 - tratamento, [149](#)

astrovírus humanos (HAstV), [11t-12t](#), [148](#), [148f](#), [178](#)

atazanavir, [62t-67t](#)

atrofia das vilosidades, [176](#), [176f](#)

autoclaves, [53](#), [52f](#)

aves

arbovírus, [157](#)

vírus da influenza, [128](#), [180](#)

avulavirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da doença de Newcastle](#)

B

bactérias vs. vírus, [2t](#)

Betaherpesvirinae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

betapapilomavírus, [11t-12t](#) *veja também* papilomavírus humanos (HPVs)

bevirimat, [62t-67t](#)

bloqueio da via da apoptose, [30](#)

boca

efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

vírus que afetam a, [14f](#)

bocavírus humanos

epidemiologia, [111](#)

patogênese, [112](#)

quadro clínico, [112](#)

sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

Bornaviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

brivudina, [60t-61t](#), [69](#)

bronquiolite, [180](#), [180t-181t](#)

bronquite, [180](#)

bunyavírus, [123](#)

agentes eficazes contra os, [54t](#)

classificação, [123t](#)

C

cabelo, efeitos colaterais dos fármacos virais, [71f-72f](#)

cálcio, [118](#)

Caliciviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

calicivírus, [146](#)

classificação, [146t](#)

diagnóstico virológico, [146](#) *See also* [calicivírus humanos \(HuCV\)](#)

epidemiologia, [146](#)

estrutura, [146](#), [146f](#)

patogênese, [146](#)

prevenção, [147](#)

quadro clínico, [147](#)

replicação, [146](#)

sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

tratamento, [146](#)

calicivírus humanos (HuCV), [146](#)

doença gastrointestinal, [176-177](#) *veja também* [norovirus](#), [sapovirus](#)

camundongo selvagem, [144](#), [143f](#)

canais de transporte, [4f](#)

câncer

vírus JC e BK, [105](#)

vírus que afetam o, [14f](#), [196-197](#)

câncer do colo do útero, [107-110](#)

capsídeo, [3](#), [4f](#)

capsídeo proteico, [3](#), [4f](#)

captura híbrida do DNA/RNA, [109](#)

características dos vírus, [2-3](#)

carcinógenos, [196](#)

carcinoma hepatocelular, [185](#), [197](#)

carcinoma nasofaríngeo, [94-96](#)

cardiovírus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da encefalomiocardite](#)

caxumba, [133-134](#)

classificação, [11t-12t](#)

diagnóstico virológico, [134](#)

epidemiologia, [133](#)

infecções sistêmicas, [26-28](#)

meningite, [172](#)

- patogênese, [133](#)
- prevenção, [134](#)
- quadro clínico, [133-134](#), [133f](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- tratamento, [134](#)
- células A549, [83](#)
- células apresentadoras de antígenos, [23](#), [23f](#)
- células B
 - condições congênitas afetando as, [19t](#)
 - imunidade, [23-25](#), [23f](#)
 - vírus Epstein-Barr, [94](#)
- células dendríticas, [23](#), [23f](#)
- células de rim de embrião humano (HEK), [83](#)
- células fusiformes, [99](#)
- células *natural killer*, [23](#), [23f](#)
- células T
 - citotóxicas *See* [células T citotóxicas](#)
 - condições congênitas que afetam as, [19t](#)
 - HHV6/HHV7, [97](#)
 - vírus Epstein-Barr, [94](#)
- células T auxiliares, [23-25](#)
- células T citotóxicas, [23f](#), [24](#)
- ceratoconjuntivite epidêmica (CCE), [83t](#)
- cérebro
 - adenovírus, [83f](#)
 - efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
 - efeitos do citomegalovírus no, [91](#)
- Chordopoxvirinae, [11t-12t](#) *veja também* os vírus específicos
- cidofovir
 - citomegalovírus, [92](#)
 - herpesvírus, [60t-61t](#)
 - HHV6/HHV7, [97](#)
 - mecanismo de ação, [69](#), [71f](#)
 - poliomavírus, [105](#)

cirrose, [184](#)

cistite, hemorrágica, [83t](#)

cistite hemorrágica, [83t](#)

citocinas, [23](#), [30](#)

citologia, papilomavírus humano, [108](#)

citomegalovírus (CMV), [11t-12t](#), [91-93](#), [91f](#)

- características clínicas, [91-93](#), [92t](#), [92f](#)
- diagnóstico, [92-93](#)
- efeito no feto, [192](#)
- epidemiologia, [91](#)
- hospedeiro imunocomprometido, [91-93](#)
- hospedeiro normal, [91](#)
- infecção congênita, [91](#)
- infecção do trato respiratório, [181](#)
- infecções sistêmicas, [26](#)
- meningite, [172](#)
- resistência aos fármacos, [67t](#)
- segurança das transfusões, [55](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- transmissão, [91](#)
- transmissão sexual, [211](#)
- tratamento, [93](#)
- vacinação, [93](#)

citotoxicidade celular (ADCC), [23-25](#)

clado, [8](#)

classificação dos vírus, [8](#), [9f-10f](#), [9t](#), [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

classificação filogenética, [9f](#)

coltivirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da febre do carrapato do Colorado](#)

complemento, [23](#)

complexo principal de histocompatibilidade II (MHCII), [23](#), [30](#)

complexo principal de histocompatibilidade I (MHCI), [24](#), [30](#), [97](#)

condições congênitas, [19t](#), [192-193](#)

condições socioeconômicas e suscetibilidade às doenças virais, [21](#)

condiloma acuminado, [107-110](#), [107f](#), [190](#), [211](#), [210f](#)

controle de vetores, doença neurológica, [174](#)

coqueluche, [180t-181t](#)

coração, efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

Coronavirinae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

coronavírus, [155f](#)

- agentes eficazes contra o, [54t](#)
- infecção do trato respiratório, [181](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

coronavírus da síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV), [11t-12t](#), [154-156](#)

- diagnóstico, [154](#)
- epidemiologia, [154](#)
- patogênese, [154](#)
- prevenção, [154](#)
- quadro clínico, [154](#)
- tratamento, [154](#)

coronavírus humanos, [11t-12t](#), [153-156](#)

- classificação, [153t](#)
- estrutura, [153t](#)
- grupo 1 e grupo 2, [153-154](#)
- história, [153](#)
- replicação, [153t](#)
- síndrome respiratória aguda severa, [154-156](#)

coxsackievírus humanos, [11t-12t](#) *See also* [enterovírus humanos](#)

cultura celular, [40-41](#), [40f-41f](#), [42t](#)

- adenovírus, [82-84](#)
- citomegalovírus, [92](#)
- coronavírus da síndrome respiratória aguda severa, [154](#)
- herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, [99](#)
- infecções respiratórias, [181](#)
- vírus Epstein-Barr, [96](#)

cultura de células finitas, [40](#)

culturas de células contínuas, [40](#)

culturas de células de linhagem primária, [41](#)

cultura sobre lamínulas de vidro, [42](#)

D

deficiência de vitamina A, [21](#)

delaviridina, [62t-67t](#)

Deltaretrovírus, [11t-12t](#) *See also* [vírus linfotrópicos T de primatas \(HTLV\)](#)

Deltavírus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da hepatite D \(HDV\)](#)

densidade populacional e suscetibilidade às doenças virais, [21-22](#)

dermatite, vírus herpes simplex, [190](#)

descontaminação, [52](#)

desinfecção, [52-54](#), [52f](#), [54t](#)

desinfecção mecânica, [52](#), [52f](#)

desnudamento, [5](#), [5f](#)

 bloqueio/inibição do, [70](#)

deteção dos antígenos virais, [40f-43f](#), [42](#)

diabetes melito, [20](#)

diagnóstico

 das infecções localizadas, [26](#)

 deteção da imunidade específica para o vírus, [44-45](#), [45f-46f](#), [46q](#)

 deteção do ácido nucleico viral, [47-49](#), [47f-48f](#)

 direto, [40](#), [40q](#), [42f-43f](#)

 indireto, [40](#), [40q](#), [42f-43f](#)

 princípios, [40-41](#) *veja também os vírus específicos*

diagnóstico laboratorial *See* [diagnóstico; vírus específicos](#)

diarreia

 astrovírus humanos (HAstV), [148](#)

 diagnóstico laboratorial, [178](#)

 prevenção, [178](#)

 rotavírus, [120](#)

 Sapovírus, [146](#)

 tratamento, [178](#)

didanosina, [62t-67t](#), [69](#)

dispositivos de teste rápido, [44-45](#), [46f](#)

disseminação hematogênica, [172](#)

disseminação neurogênica, [172](#), [172f](#)

doadores de sangue

triagem, [55-58](#), [57q](#), [57f](#)

doadores de sangue, [55](#)

doença da Bornholm, [150-152](#)

doença de Castleman, [99](#), [213](#)

doença de Castleman multicêntrica (MCD), [99](#)

doença de Creutzfeldt Jakob (DCJ), [168](#), [167t](#)

doença de Creutzfeldt Jakob esporádica (DCJe), [168](#)

doença de Creutzfeldt Jakob familiar (DCJf), [168](#)

doença de Creutzfeldt Jakob variante (DCJv), [55](#), [169](#)

doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), [168](#), [167t](#)

doença do beijo, [95](#) *See also* [vírus Epstein-Barr](#)

doença linfoproliferativa pós transplante, [96](#)

doença linfoproliferativa pós-transplante, [96](#)

doença neurológica, [172-173](#)

- diagnóstico, [174](#)
- espectro da, [172-174](#)
- patogênese, [172](#)
- prevenção, [174](#)
- tratamento, [174](#)

doenças/infecções respiratórias, [180-181](#)

- adenovírus, [83t](#)
- agentes causadores, [180-181](#), [180t-181t](#)
- diagnóstico, [181](#)
- espectro, [180](#)
- prevenção, [181f](#), [183](#)
- tratamento, [183](#) *veja também* infecção do trato respiratório inferior; infecção do trato respiratório superior

E

Ebolavirus, [11t-12t](#)

- agentes eficazes contra os, [54t](#) *veja também* os vírus específicos

Ebola vírus da floresta Tai, [11t-12t](#)

echovirus, [150-152](#)

efavirenz, [62t-67t](#), [78](#)

efeito citopático (CPE), [26](#), [42f-43f](#), [83](#)
eletroferotipagem, [121](#)
eletroforese em gel de agarose, [47](#), [47f](#)
eletroforese, gel de agarose, [47](#), [47f](#)
ELISA (ensaio imunoadsorvente ligado à enzima), [43f-45f](#), [45](#)
 astrovírus humanos (HAstV), [148](#)
 diarreia viral, [178](#)
 norovírus, [146](#)
 rotavírus, [121](#)
 vírus da imunodeficiência humana, [201](#)
 vírus de Lassa, [145](#)
 vírus linfotrópico T humano, [119](#)
emtricitabina, [62t-67t](#), [69](#)
enantema, [189](#)
encefalite
 alphavirus, [163](#)
 arbovírus, [172](#)
 de corpúsculo de inclusão do sarampo, [130](#), [174](#)
 diagnóstico, [174](#)
 enterovírus, [150-152](#)
 flavivírus, [159](#)
 herpesvírus, [174](#)
 japonesa, [158](#)
 patogênese, [172](#)
 pós viral, [172](#)
 progressiva, [174](#)
 raiva, [136](#)
 rubéola pós-infecciosa, [161](#)
 sarampo agudo, pós-infecciosa, [130](#)
 vírus herpes simplex, [89](#), [172](#)
 vírus varicela zoster, [87](#)
 zoonótico, [174](#)
encefalite de corpúsculo de inclusão do sarampo, [131](#), [174](#)
encefalite pós sarampo agudo, [132](#)

encefalites zoonóticas, [174](#)

encefalite transmitida por carrapatos, [159](#)

encefalitides progressivas, [174](#)

encefalomielite, [137](#)

encefalomielite disseminada aguda (ADEM), [172](#)

encefalopatia espongiforme bovina (BSE), [167](#)

encefalopatia hepática, [184](#)

encefalopatia hepática, [184](#)

encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET), [168](#) *See also* [príons](#)

endocitose, [4-5](#)

enfuvirtida, [62t-67t](#)

ensaio de Western blot, [119](#)

ensaios de aglutinação do látex, [119](#)

entecavir, [61t-63t](#), [69](#)

enterovírus, [11t-12t](#)

- agentes eficazes contra os, [54t](#)
- diagnóstico virológico, [152](#) *veja também os vírus específicos*
- epidemiologia, [150](#)
- estrutura, [150t](#)
- infecção sistêmica, [27f-28f](#)
- meningite asséptica, [172](#)
- patogênese, [151](#)
- prevenção, [152](#)
- quadro clínico, [150-152](#)
- replicação, [150](#), [150t](#)
- sintomas das membranas mucosas, [189](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- tratamento, [152](#)

enterovírus humanos, [11t-12t](#)

entrada, [5](#), [5f](#)

envelope, [3](#), [4f](#)

enzimas, [3](#), [4f](#)

enzimas hepáticas, [185](#)

epidemias em solo virgem, [33](#)

epidemiologia, [32-34](#)
definição, [32-34](#)
epidemias de solo virgem, [33](#) *veja também* os vírus específicos
estudos, [34](#)
padrões de disseminação, [32](#), [33f](#)
padrões de ocorrência de doenças, [32](#)
reservatório viral, [33](#)
epidermodisplasia verruciforme, [107](#), [190](#)
eritema infeccioso, [111](#), [112f](#), [189](#), [188f-189f](#)
eritema multiforme, [190](#)
erradicação da malária, [217](#)
erradicação das doenças virais, [217](#)
esfregaço de Papanicolau, [108](#)
esfregaço de Tzank, [87](#)
espículas glicoproteicas, [4f](#)
estavudina, [62t-67t](#), [69](#)
esterilização, [52-54](#), [54t](#)
esterilização com calor seco, [53](#)
esterilização com luz ultravioleta, [53](#)
esterilização pela radiação, [53](#)
esterilização pelo calor, [52-54](#), [52f-53f](#)
esterilização por raios gama, [53](#)
esterilização química, [52](#), [54t](#)
estresse e suscetibilidades às doenças virais, [21-22](#)
estrutura dos vírus, [2-3](#), [4f](#) *veja também* os vírus específicos
estudos de controle de caso, [34](#)
estudos de coorte, [34](#)
estudos genéticos, vírus Epstein-Barr, [96](#)
estudos transversais, [34](#)
etravirina, [62t-67t](#)
exame de anticorpos, [44](#)
exantema, [189](#)
exantema súbito, [97](#), [97f](#), [189](#)
excisão ampla da zona de transformação (LLETZ), [109](#)

F

famciclovir, [60t-61t](#), [68](#)

faringite, [180t-181t](#)

fármacos antirretrovirais, [203-204](#), [204t](#) *See also* [terapia antirretroviral altamente ativa \(TARVAT\)](#)

fármacos antivirais

- desenvolvimento de resistência, [67t](#)

- doadores de sangue, [57](#)

- efeitos colaterais, [71f-72f](#)

- história, [59](#)

- mecanismos de ação, [68-72](#), [69f](#)

- obstáculos, [59-67](#)

- vírus influenza, [180](#)

fármacos e suscetibilidade às doenças virais, [21](#)

fase de eclipse da multiplicação, [7](#)

fase produtiva da multiplicação, [7](#)

fases de leitura, [7](#)

febre da dengue, lesões por picadas de agulhas, [55](#)

febre faringoconjuntival (FFC), [83t](#)

febre hemorrágica argentina, [145](#)

febre hemorrágica boliviana, [145](#)

febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), [123](#), [123f](#)

febre hemorrágica da dengue (FHD), [159](#)

febres hemorrágicas virais (FHV), [206-207](#), [207t](#)

- armas biológicas, [208](#)

- controle, [206-207](#), [208f](#)

- epidemiologia, [206](#)

- manifestação clínica, [206](#), [207f](#)

- sintomas cutâneos/membranas mucosas, [190](#)

- sistema/hospedeiros, [10t](#), [11t](#)

- transmissão, [206](#)

- tratamento, [207](#)

- virologia, [206](#) *veja também* as infecções específicas

feto

- efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

vírus que afetam o, [14f](#), [192-193](#), [192t](#)

fígado

efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

transplante, vírus da hepatite D, [165](#)

vírus que afetam o, [14f](#)

Filoviridae, [11t-12t](#), [207t](#) *veja também os vírus específicos*

filovírus, [13t-14t](#), [140](#), [140f-141f](#)

flavivírus, [11t-12t](#), [157-160](#), [157t](#)

classificação, [157t](#)

diagnóstico virológico, [159](#) *veja também os vírus específicos*

e câncer, [197](#)

epidemiologia, [157](#)

estrutura, [157](#)

patogênese, [158-159](#)

prevenção, [159](#)

quadro clínico, [159](#)

replicação, [157](#), [157f](#)

tratamento, [159](#)

fomivirsen, [60t-61t](#), [92](#)

foscarnet, [60t-61t](#)

citomegalovírus, [92](#)

HHV6/HHV7, [97](#)

G

Gammaherpesvirinae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

Gammapapillomavirus, [11t-12t](#) *veja também papilomavírus humanos (HPV)*

ganciclovir, [60t-61t](#), [68](#)

citomegalovírus, [92](#)

HHV6/HHV6, [97](#)

gastroenterite, [176-177](#)

astrovírus humano (HAstV), [148](#)

infantil, [83t](#)

norovírus, [146](#)

gastroenterite infantil, [83t](#)

genes imediatamente precoces (IE), [4-5](#)

genes iniciais (E), [4-5](#)

genes tardios (L), [4-5](#)

gengivoestomatite, [190](#)

genitália

 adenovírus, [83f](#)

 vírus do herpes simples, [190](#)

 vírus que afetam a, [14f](#), [209-210](#)

genoma, [3-5](#), [4f](#)

 detecção *See* [teste do ácido nucleico \(NAT\)](#)

 integração do viral ao do hospedeiro, [30](#) *See also* [vírus de DNA](#) [vírus de RNA](#)

genotipagem, [49](#), [48f](#), [185](#)

gordura, efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

gravidez, [192-193](#)

 infecções da mulher grávida, [195](#)

 infecções do feto, [192-193](#), [192t](#)

 infecções do recém-nascido, [195](#)

 vacinação contra a rubéola durante a, [163](#)

H

hantavírus, [11t-12t](#), [123](#), [123t](#), [124f](#)

 sistema/hospedeiros, [13t-14t](#) *See also* [vírus Hantaan](#) [vírus Puumala](#) [vírus Sin Nombre](#)

hemadsorção, [41](#)

hemaglutinina, [126-128](#)

Henipavirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus Hendra](#) [Henipavirus](#)

hepacivirus (hepatite C), [11t-12t](#) *See also* [vírus da hepatite C \(HCV\)](#)

Hepadnaviridae, [11t-12t](#)

hepadnavírus, [114-116](#)

 classificação, [114t](#)

 diagnóstico virológico, [115-116](#)

 e câncer, [197](#)

 epidemiologia, [114](#), [114t](#)

 estrutura, [114](#), [114f](#)

 patogênese, [115](#)

- prevenção, [116](#)
- quadro clínico, [114-116](#)
- replicação, [115](#)
- tratamento, [116](#)
- hepatite alcoólica, [184](#)
- hepatite fulminante, [184](#)
- hepatite ictérica aguda, [114-116](#)
- hepatovírus, [11t-12t](#), [152](#) *See also* [vírus da hepatite A \(HAV\)](#)
- Hepeviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*
- Hepeviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*
- hepevírus *See also* [vírus da hepatite E \(HEV\)](#)
- herpangina, [189](#)
- herpes B, [174](#)
- herpes do gladiador, [190](#)
- herpes do gladiador, [190](#)
- herpes labial, [190](#)
- herpes labial, [190](#)
- Herpesviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*
- herpesvírus
 - agentes eficazes contra eles, [54t](#), [60t-61t](#)
 - e câncer, [197](#)
 - encefalite, [174](#)
 - meningite, [172](#) *veja também os vírus específicos*
- herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, [11t-12t](#), [99](#)
 - diagnóstico laboratorial, [98](#)
 - e câncer, [197](#)
 - epidemiologia, [98](#), [98t-99t](#)
 - infecção oportunista, [213](#)
 - patogênese, [99](#)
 - prevenção, [100](#)
 - quadro clínico, [99](#), [97f](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 - tratamento, [100](#)
 - vias de transmissão, [100](#)

herpesvírus humano 2 (HHV2) *See* [vírus herpes simplex 2](#)

herpesvírus humano 3 (HHV3) *See* [vírus varicela zoster](#)

herpesvírus humano 4 (HHV4) *See* [citomegalovírus \(CMV\)](#)

herpesvírus humano 5 (HHV5) *See* [citomegalovírus \(CMV\)](#)

herpesvírus humano 6 (HHV6), [11t-12t](#), [97-98](#)

 diagnóstico laboratorial, [98](#)

 epidemiologia, [97](#)

 infecção oportunista, [215](#)

 meningite, [172](#)

 patogênese, [97](#)

 prevenção, [98](#)

 quadro clínico, [97](#), [97f](#)

 sintomas cutâneos, [189](#)

 sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

 tratamento, [98](#)

herpesvírus humano 7 (HHV7), [11t-12t](#), [97-98](#)

 diagnóstico laboratorial, [98](#)

 epidemiologia, [97](#)

 infecção oportunista, [215](#)

 meningite, [172](#)

 patogênese, [97](#)

 prevenção, [98](#)

 quadro clínico, [97](#), [97f](#)

 sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

 tratamento, [98](#)

herpesvírus humano 8 (HHV8) *See* [herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi](#)

herpesvírus humano 1 (HHV1) *See* [vírus herpes simplex 1](#)

herpes-zóster, [190f](#)

hidrofobia, [137](#)

histologia

 citomegalovírus, [92](#)

 vírus Epstein-Barr, [95](#)

história médica e suscetibilidade às doenças virais, [21-22](#)

hormônios e suscetibilidade às doenças virais, [21](#)

hospedeiro imunocomprometido

citomegalovírus no, [91-93](#)

e infecções oportunistas, [213](#), [213t](#)

I

ibalizumabe, [68](#)

icterícia, [114-116](#)

idade e suscetibilidade às doenças virais, [21](#)

idoxuridina, [60t-61t](#), [69](#)

ensaio imunoenzimático (EIA) *See* [ELISA \(ensaio imunoadsorvente ligado à enzima\)](#)

IgG anti-core (IgG anti-HBc), [116](#)

IgM anti-core (IgM anti-HBc), [71](#)

imunidade, [23-25](#)

ativa, [24](#), [73-74](#)

escapando do sistema imune, [25](#)

fatores não específicos, [23](#)

passiva, [25](#), [73-74](#)

resposta adquirida, [23-25](#), [23f](#)

resposta natural, [23](#), [23f](#)

vírus específica, detecção da, [44-45](#), [45f-46f](#), [46q](#)

imunidade ativa, [24](#), [73-74](#)

imunidade de rebanho, [32](#)

imunidade específica, [73](#)

imunidade passiva, [25](#), [73-74](#)

imunização

ativa, [73](#)

passiva, [73-74](#) *See also* [vacinação/vacinas](#)

imunização ativa, [73](#)

imunização passiva, [73-74](#)

imunocoloração, [42](#)

imunodeficiência

adquirida, [20](#)

infecção levando à, [19-20](#)

imunodepressão

- doença neurológica na, [174](#)
- e infecções oportunistas, [213](#)
- e suscetibilidade à doenças, [21-22](#)
- imunofluorescência, [40f-43f](#), [42](#)
 - adenovírus, [82-84](#)
 - HHV6/HHV7, [98](#)
 - infecções respiratórias, [181](#)
- imunofluorescência direta, [42](#), [42f-43f](#)
- imunofluorescência indireta, [42](#), [42f-43f](#)
- imunoglobulina A (IgA), [23-25](#), [29](#), [121](#)
- imunoglobulina anti-varicela zoster (VZIG), [79](#), [85-88](#)
- imunoglobulina endovenosa (IVIg), [68](#)
- imunoglobulina G (IgG)
 - infecção primária aguda, [29](#)
 - parvovírus, [112](#)
 - resposta imunológica adquirida, [23-25](#)
 - teste de anticorpos, [44](#)
 - vírus da rubéola, [163](#)
- imunoglobulina humana normal (IGHN), [68](#), [79](#)
- imunoglobulina intramuscular (IgM), [68](#)
- imunoglobulina M heterofílica, [96](#)
- imunoglobulina M (IgM)
 - heterofílica, [96](#)
 - infecção primária aguda, [29](#)
 - parvovírus, [112](#)
 - resposta imune adquirida, [23-25](#)
 - teste de anticorpos, [44](#)
 - vírus da rubéola, [163](#)
- imunoglobulinas
 - profilaxia pós-exposição da hepatite B, [78](#) *veja também as imunoglobulinas específicas*
 - vírus do sarampo, [132](#)
- imunohistoquímica, vírus Epstein-Barr, [96](#)
- imunologia, [73](#)
- imunoprofilaxia, [73-76](#)

- imunoterapia, [73-74](#)
- incidência, [32](#)
- indinavir, [62t-67t](#)
- infecção crônica, [29-30](#), [29f](#)
- infecção dos neurônios motores, [172](#)
- infecção endotelial, [172](#), [172f](#)
- infecção latente, [31](#), [29f](#)
- infecção localizada, [26](#)
 - exemplos, [26](#), [26f](#)
 - implicações clínicas, [26](#)
- infecção(ões)
 - aguda, [29](#), [29f](#)
 - controle, [52-54](#), [52f](#)
 - crônica, [29-30](#), [29f](#)
 - emergente e reemergente, [35-37](#), [36f](#), [37q](#)
 - latente, [31](#), [29f](#)
 - levando à imunodeficiência, [19-20](#)
 - localizada, [26](#), [26f](#)
 - reinfecção, [29](#)
 - sistêmica, [26-28](#), [27f-28f](#)
- infecção sistêmica, [26-28](#), [27f-28f](#)
 - exemplos, [26](#), [27f-28f](#)
 - implicações clínicas, [26](#)
- infecção urogenital, papilomavírus BK, [105](#)
- infecções agudas, [29](#), [29f](#)
- infecções do recém-nascido, [195](#)
- infecções emergentes, [35-37](#), [36f](#), [37q](#)
- infecções oportunistas, [213-214](#)
- infecções reemergentes, [35-37](#), [36f](#), [37q](#)
- infecções sexualmente transmissíveis, [209-210](#)
- infecções virais endêmicas, [32](#)
- infecções virais epidêmicas, [32](#)
- infecções virais esporádicas, [32](#)
- infecções virais pandêmicas, [32](#)

- influenza aviária, [128](#), [180](#)
- influenza pandêmica, [126-128](#)
- influenza sazonal, [126](#), [127t](#)
- Influenzavirus, [126-128](#), [126f](#), [180](#)
 - agentes eficazes contra, [54t](#), [61t-63t](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 - transmissão, [16](#)
- inibição da enzima integrase, [69](#)
- inibição da hemaglutinação (IHA), [44](#)
- inibidores da integrase, [62t-67t](#), [204t](#)
- inibidores da liberação viral, [72](#)
- inibidores da maturação, [62t-67t](#), [72](#) *See also* [inibidores da protease \(PIs\)](#)
- inibidores da penetração viral, [62t-67t](#)
- inibidores da protease (PIs), [62t-67t](#), [72](#)
 - profilaxia pós-exposição para o HIV, [77](#)
 - retrovírus, [204t](#)
- inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeo/nucleotídeos (ITRNs/ITtRNs), [62t-67t](#)
 - infecção pelo vírus da hepatite B, [115](#), [185](#)
 - mecanismo de ação, [71f](#)
 - poliomavírus, [105](#)
 - profilaxia pós-exposição para o HIV, [77-80](#)
 - retrovírus, [69-70](#), [204t](#)
 - vírus de DNA, [68-69](#)
- inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos (ITRNNs), [62t-67t](#)
 - profilaxia pós-exposição para o HIV, [77-78](#)
 - retrovírus, [69](#), [204t](#)
- inibidores de entrada CCR5 do vírus da imunodeficiência humana, [39t](#), [41t](#)
 - mecanismo de ação, [68](#)
 - retrovírus, [204t](#)
- inibidores de penetração, [69-70](#), [204t](#)
- insônia familiar fatal (IFF), [168](#), [167t](#)
- integração, [4-5](#)
- interferência, [40-41](#)
- interferon alfa, [61t-63t](#), [71](#)

infecção pelo vírus da hepatite B, [115](#), [185](#)
modo de ação, [71f-72f](#)
vírus da hepatite D, [165](#)
interferon alfa humano recombinante, [61t-63t](#)
interferon alfa peguilado, [61t-63t](#)
isolamento, vírus, [40-41](#), [40f-41f](#), [42t](#)
 adenovírus, [82-84](#)
 alphavirus, [163](#)
 caxumba, [133](#)
 coronavírus da síndrome respiratória aguda severa, [154](#)
 coronavírus humanos, [153](#)
 enterovírus, [152](#)
 infecções respiratórias, [181](#)
 paramixovírus, [129](#)
 rinovírus, [152](#)
 vírus da rubéola, [153](#), [192](#)
 vírus do sarampo, [132](#)

K

Khujand vírus, [11t-12t](#)
kuru, [167t](#), [168](#)

L

lamivudina, [62t-67t](#), [69](#)
LANA-1 (antígeno nuclear associado à latência), [99](#)
laringotraqueobronquite, [180t-181t](#)
lentivirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da imunodeficiência humana](#)
lesões por picada de agulha, [56](#)
leucemia/linfoma de células T do adulto (LLAT), [118](#), [119f](#), [197](#)
leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), [31](#), [104-106](#), [174](#), [213-214](#), [214f](#)
leucofiltração, [56](#)
leucoplasia pilosa oral, [95](#)
liberação da célula, [5](#), [5f](#)
ligação, [5](#), [5f](#)

linfócitos, [30](#), [96](#)
linfocriptovírus, [11t-12t](#) *See also* citomegalovírus (CMV)
linfoma de Burkitt, [94-96](#), [197](#)
linfoma de efusão primária (PEL), [99](#), [213](#)
linfonodos, [8](#)
linfonodos, vírus que afetam os, [14f](#)
linhagem de cultura de células secundárias, [41](#)
líquido cefalorraquidiano (LCR)
 flavivírus, [159](#)
 vírus linfotrópico T humano, [73](#)
lopinavir, [62t-67t](#)
luz do sol e suscetibilidade às doenças virais, [21-22](#)
Lyssavirus, [11t-12t](#), [136](#)
 classificação, [136t](#)
 diagnóstico virológico, [137](#), [137t-138t](#)
 encefalite zoonótica, [174](#) *veja também os vírus específicos*
 epidemiologia, [136](#)
 estrutura, [136](#), [136f](#)
 patogênese, [136](#)
 prevenção/profilaxia, [138](#), [138f](#)
 quadro clínico
 em animais, [136](#)
 nos seres humanos, [136-137](#)
 tratamento, [138](#)
lyssavirus do morcego europeu, [11t-12t](#)

M

macrófagos, [23](#), [23f](#)
Mamastrovirus, [11t-12t](#) *See also* astrovírus humano (HAstV)
manchas de Koplik, [188f-189f](#)
mãos que batem asas, [185](#)
maraviroc, [62t-67t](#)
mastadenovirus, [11t-12t](#) *See also* adenovírus humanos
medula óssea

- efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
- transplante, [57](#), [59](#)
- vírus que afetam a, [14f](#)
- membrana, [3](#), [4f](#)
- membranas mucosas, [188-189](#)
- meningite
 - arbovírus, [172](#)
 - asséptica, [133](#), [150-152](#), [172](#)
 - diagnóstico, [174](#)
 - esporádica, [172](#)
 - vírus da caxumba, [172](#)
- meningite asséptica, [133](#), [150-152](#), [172](#)
- meningite esporádica, [172](#)
- metapneumovírus, [11t-12t](#) *See also* [metapneumovírus humano](#)
- metapneumovírus humano, [11t-12t](#), [129-130](#)
- microscopia eletrônica, [40](#), [40f-41f](#)
 - adenovírus, [82-84](#)
 - norovírus, [146](#)
 - parvovírus, [112](#)
 - rotavírus, [121](#)
- mielina, [172](#)
- mielite, flavivírus, [159](#)
- mielopatia/paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), [119](#)
- migração dos leucócitos, [172](#), [172f](#)
- mimetismo molecular, [150-152](#)
- moléculas de DNA antisenso, [71](#)
- moléculas de RNA antisenso, [71](#)
- molluscipoxvirus, [11t-14t](#), [190](#) *See also* [vírus do molusco contagioso](#)
- mononucleose
 - citomegalovírus, [91](#)
 - infecciosa, [94-96](#) *veja também* vírus Epstein-Barr [EBV]
- mononucleose infecciosa, [94-96](#) *See also* [vírus Epstein-Barr \(EBV\)](#)
- montagem do virion, [5f](#)
- morbillivirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da cinomose canina](#) [vírus do sarampo](#) [vírus da peste bovina](#)

morcegos

encefalite zoonótica, [174](#)

vírus Ebola, [141f-142f](#)

mudança de fase, [7](#)

mupapillomavirus, [11t-12t](#) *veja também* papilomavírus humanos (HPVs)

músculos

efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

vírus que afetam os, [14f](#)

N

naïrovírus, [11t-12t](#), [123t](#) *See also* [vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo](#)

nariz, vírus que afetam o, [14f](#)

nefropatia associada ao vírus BK (BKVAN), [215](#)

Nefropatia epidêmica (NE), [124](#)

nelfinavir, [62t-67t](#)

neuralgia pós-herpética (PHN), [87](#)

neuraminidase, [17](#), [126](#)

inibidores, [72](#)

neurotropismo, [172](#)

neurovirulência, [172](#)

neutrófilos, [23](#)

nevirapina, [62t-67t](#), [78](#)

nódulos dos ordenadores, [103](#)

norovírus, [146](#)

classificação, [11t-12t](#)

resistência, [19](#)

NSP4, [121](#)

Nupapillomavirus, [11t-12t](#) *See also* [papilomavírus humanos](#)

nutrientes e suscetibilidade às doenças virais, [21-22](#)

O

olhos

adenovírus, [83f](#), [83t](#)

efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

vírus que afetam os, [14f](#)
oligodendrócitos, [172](#)
oncogenes, [196](#)
oncogenes celulares (c-onc), [196](#)
oncogênese, [196](#), [196f](#)
oncogenes virais (v-onc), [196](#)
ooforite, [133](#)
orquite, [133](#)
orthobunyavirus, [11t-12t](#), [123t](#) *See also* [vírus Bunyamwera](#) [vírus da encefalite da Califórnia](#)
Orthohepadnavirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da hepatite B \(HBV\)](#)
Orthomyxoviridae, [11t-12t](#) *veja também* os vírus específicos
orthopoxvírus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da varíola bovina](#); [vírus da varíola dos macacos](#); [vaccínia vírus](#); [vírus da varíola](#)
ortomixovírus, [126-128](#), [126f](#)
oseltamivir, [61t-63t](#), [72](#), [181](#)
osso, efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
osteíte deformante, [132](#)
otite média, [180t-181t](#)
otosclerose, [132](#)
ouvidos
 efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
 vírus que afetam os, [14f](#)
ovos embrionados, [40](#)

P

pacientes transplantados, citomegalovírus nos, [91-93](#)
padrões de disseminação, [33](#), [33f](#)
padrões de epidemias, [32](#), [33f](#)
palivizumabe, [181](#), [182t](#)
pâncreas
 efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
 vírus que afetam o, [14f](#)
panencefalite subaguda esclerosante, [130-131](#), [174](#)
Papanicolau, esfregaço, [108](#)

Papillomaviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

papilomatose laríngea juvenil, [109](#)

papilomavírus humanos, [11t-12t](#), [107-110](#)

agentes eficazes contra o, [54t](#)

classificação, [107t](#)

diagnóstico virológico, [109](#)

e câncer, [197](#)

epidemiologia, [107](#), [107f](#), [210](#)

estrutura, [107t](#)

infecções localizadas, [26](#), [29](#)

no recém-nascido, [195](#)

patogênese, [107-110](#)

prevenção, [109](#)

quadro clínico, [108-109](#), [211](#), [210f](#)

replicação, [107t](#)

sintomas cutâneos, [190](#)

sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

transmissão sexual, [209-210](#)

tratamento, [211](#)

tratamento específico, [109](#)

pápulas bowenoides, [108](#)

paradoxo da higiene, [32](#)

paralisia flácida aguda (PFA), [174](#), [217](#)

paramixovírus, [129-135](#)

agentes eficazes contra os, [54t](#)

classificação, [129t](#)

diagnóstico virológico, [130](#) *veja também os vírus específicos*

epidemiologia, [129](#)

estrutura, [129t](#)

patogênese, [130](#)

prevenção, [129-130](#)

quadro clínico, [130](#)

replicação, [129t](#)

tratamento, [129-130](#)

Paramyxoviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

parechovirus, [152](#) *See also* [parechovirus humano](#) [vírus Liungan](#)

parechovirus humano, [11t-12t](#)

paroníquia herpética, [89f](#), [190](#)

parotidite, caxumba, [133](#), [133f](#)

parvovírus, [111-113](#)

- agentes eficazes contra os, [54t](#)

- classificação, [111t](#)

- diagnóstico virológico, [113](#) *See also* [parvovírus B19](#)

- epidemiologia, [111](#)

- estrutura, [111t](#)

- genoma e proteínas, [111](#), [111f](#)

- patogênese, [112](#)

- prevenção, [113](#)

- quadro clínico, [112](#), [112f](#)

- replicação, [111t](#)

- segurança das transfusões, [55](#)

- tratamento, [113](#)

parvovírus B19

- efeitos no feto, [194](#)

- epidemiologia, [111](#)

- patogênese, [112](#)

- quadro clínico, [112](#), [112f](#)

- segurança das transfusões, [55](#), [56t](#)

- sintomas cutâneos, [218](#), [188f-189f](#)

- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

pele

- câncer, [107](#)

- efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

- sintomas de doença viral, [188-189](#)

- vírus que afetam a, [14f](#)

penciclovir, [60t-61t](#), [68](#)

penetração, [5](#), [5f](#)

pés, efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)

phlebovirus, [11t-12t](#), [123t](#) *See also* [vírus da febre do vale do Rift](#)

Picornaviridae, [11t-12t](#) *veja também* os vírus específicos

picornavírus, [150-152](#)

agentes eficazes contra os, [61t-63t](#)

classificação, [150t](#)

plasmócitos, [23-25](#), [23f](#)

pleconaril, [61t-63t](#), [68](#), [152](#)

pleurodinia epidêmica, [150-152](#)

pleurodinia, epidêmica, [150-152](#)

plexo coroide, [172](#), [172f](#)

pneumonia

varicela, [85f](#), [87](#)

vírus parainfluenza, [181](#)

vírus que causam, [180t-181t](#)

pneumonia de células gigantes, [131](#)

Pneumovirinae, [11t-12t](#) *veja também* os vírus específicos

pneumovírus, [11t-12t](#) *See also* [vírus sincicial respiratório \(RSV\)](#)

poliomavírus, [11t-12t](#), [104-106](#)

classificação, [104t](#)

diagnóstico, [105](#)

e câncer, [197](#)

epidemiologia, [104](#)

estrutura, [104f](#)

patogênese, [104](#)

prevenção, [106](#)

quadro clínico, [104-106](#)

replicação, [104](#), [104f](#)

tratamento, [106](#) *See also* [poliomavírus BK](#) [poliomavírus JC](#)

poliomavírus BK, [11t-12t](#)

diagnóstico, [105](#)

epidemiologia, [104](#)

infecção oportunista, [215](#)

quadro clínico, [105](#)

sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

- poliomavírus das células de Merckel, [105](#)
- poliomavírus JC, [11t-12t](#)
 - diagnóstico, [105](#)
 - epidemiologia, [104](#)
 - infecção latente, [31](#)
 - infecção oportunista, [213-214](#), [214f](#)
 - quadro clínico, [104-106](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- poliomielite, [150-152](#)
- poliovírus, [150-152](#)
 - erradicação, [217](#), [216q](#), [216f](#)
 - infecções sistêmicas, [26](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- poliproteínas, [7](#)
- polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda, [174](#)
- Polyomaviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*
- Poxviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*
- poxvírus, [101-103](#)
 - agentes eficazes contra os, [54t](#)
 - classificação, [101t-102t](#)
 - diagnóstico, [101t-102t](#)
 - estrutura, [101t-102t](#)
 - prevenção, [103](#)
 - sintomas cutâneos, [191t](#)
 - tratamento, [103](#) *veja também os vírus específicos*
- pré-replicação, [68](#)
- preservativos, [211](#)
- prevalência, [32](#)
- príons, [167-168](#)
 - classificação, [167](#), [167t](#)
 - diagnóstico, [169](#)
 - epidemiologia, [168-169](#)
 - manifestações clínicas, [169](#)
 - patogênese, [167](#)

- prevenção, [170](#)
- replicação, [168f](#)
- segurança das transfusões, [56](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- tratamento, [169-170](#)
- profilaxia
 - doença neurológica, [174](#)
 - pós-exposição *See* [profilaxia pós-exposição \(PEP\)](#)
 - raiva, [138](#), [138f](#)
- profilaxia pós-exposição (PEP), [77-80](#)
 - disponibilidade para o vírus específico, [77](#), [78t](#)
 - hepatite A, [79](#)
 - hepatite B, [78-79](#)
 - herpes simples, [80](#)
 - princípio da, [77](#)
 - raiva, [79](#)
 - varicela, [79-80](#)
 - vírus da imunodeficiência humana, [77-80](#)
- progressão da doença, [29-30](#), [29f](#)
- proteína da matriz, [4f](#)
- proteína E2, [107-110](#)
- proteína E6, [107-110](#), [197](#)
- proteína E7, [107-110](#), [197](#)
- proteínas latentes de membrana (LMPs), [94](#)
- proteína VPg, [147](#)
- PrP5c, [168](#)
- PrPc, [167](#)
- Prusoff, Prof., Bill, [59](#), [59f](#)
- pulmões, efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
- púrpura fulminante, [87](#)
- quimioprofilaxia, [77](#)
- quinta doença, [111](#), [112f](#), [189](#), [188f-189f](#)

R

raios-X, esterilização, [53](#)

raiva furiosa, [137](#)

raiva paralítica, [138](#)

raltegravir, [62t-67t](#)

reação da transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), [47](#)

 astrovírus humano (HAstV), [148](#)

 flavivírus, [159](#)

 norovírus, [146](#)

 rotavírus, [121](#)

 vírus de Lassa, [144](#)

reação em cadeia da polimerase (PCR), [47](#), [47f-48f](#)

 citomegalovírus, [92](#)

 infecções respiratórias, [181](#) *See also* [reação da transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase \(RT-PCR\)](#)

 vírus da imunodeficiência humana, [203](#)

 vírus Epstein-Barr, [95](#)

 vírus linfotrófico T humano, [119](#)

rearranjo, [126-128](#)

reativação

 infecção crônica e, [29-30](#), [29f](#)

 infecção latente e, [31](#), [29f](#)

receptor CCR5, [19](#), [19f](#)

receptor chamariz, [68](#)

reinfeção, [29](#)

Reoviridae, [11t-12t](#) *veja também* os vírus específicos

reovírus que causam doença nos seres humanos, [120-122](#)

 classificação, [120t](#)

 diagnóstico virológico, [121](#)

 epidemiologia, [120-121](#)

 estrutura, [120](#), [120f](#)

 patogênese, [121](#)

 prevenção, [122](#)

 quadro clínico, [121](#)

 replicação, [120](#)

- tratamento, [122](#)
- replicação, [4-5](#), [5f-6f](#)
 - inibição da, [30](#), [69](#) *veja também os vírus específicos*
- reservatórios, virais, [32](#)
- resfriado comum, [154](#), [180t-181t](#)
- resistência às doenças virais, [19-20](#)
 - amamentação materna, [21](#)
 - estudo da, [21-22](#)
 - fármacos antivirais, [67t](#)
 - genética, [19-20](#)
 - hereditário, [19](#), [19t](#)
 - idade e sexo, [21](#)
- resistência genética às doenças virais, [19](#), [19f](#)
- resistência/suscetibilidade inata à doença viral, [19-20](#)
- Respirovirus, [11t-12t](#) *veja também* vírus da parainfluenza humana
- resposta celular imune, [120](#)
- resposta imunológica adquirida, [23-25](#), [23f](#), [73](#), [120](#)
- resposta imunológica natural, [23](#), [23f](#), [73](#), [121](#)
- Reston Ebolavirus, [11t-12t](#)
- Retroviridae, [11t-12t](#), [117](#) *veja também os vírus específicos*
- retrovírus, [117-119](#)
 - classificação, [117](#), [117t](#)
 - e câncer, [197](#)
 - endógeno, [117](#)
 - estrutura, [117](#), [118f](#), [118t](#)
 - exógeno, [117](#)
 - inibição da replicação, [69](#)
 - replicação, [4-5](#), [117](#), [118f](#)
- retrovírus endógenos humanos (HERVs), [117](#)
- Rhabdoviridae, [11t-12t](#), [136-137](#)
 - classificação, [136t](#)
 - diagnóstico virológico, [137](#), [137t-138t](#) *veja também os vírus específicos*
 - epidemiologia, [136](#)
 - estrutura, [136](#), [136f](#)

- patogênese, [136](#)
- prevenção/profilaxia, [138](#), [138f](#)
- quadro clínico
 - em animais, [136](#)
 - nos seres humanos, [136-137](#)
- tratamento, [138](#)
- rhadinovírus, [11t-12t](#) *See also* [herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi](#)
- ribavirina, [61t-63t](#), [71](#), [182](#)
 - coronavírus que causa a síndrome respiratória aguda severa, [154](#)
 - febres hemorrágicas virais, [206](#)
 - vírus de Lassa, [144](#)
- ribozimas, [71](#)
- rimantadina, [61t-63t](#), [68](#)
- rinite, [181](#), [180t-181t](#)
- rinovírus, [152](#)
 - agentes eficazes contra o, [54t](#)
 - infecção do trato respiratório, [182](#)
 - infecções localizadas, [26](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- rinovírus humanos, [11t-12t](#)
- Rins
 - efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
 - vírus que afetam os, [14f](#)
- ritonavir, [62t-67t](#)
- RNA mensageiro (mRNA), [7](#)
- roedores
 - febres hemorrágicas virais, [208](#)
 - vírus de Lassa, [144](#), [143f](#)
 - vírus Junin e Machupo, [145](#)
- roséola infantil, [98](#), [97f](#), [189](#)
- roseolovírus, [11t-12t](#) *veja também* [herpesvírus humano 6 \(HHV6\)](#); [herpesvírus humano 7 \(HHV7\)](#)
- rotavírus, [11t-12t](#)
 - agentes eficazes contra os, [54t](#)
 - características clínicas

- características clínicas, [177](#)
- doença gastrointestinal, [176](#), [176f](#)
- epidemiologia, [120-121](#), [176](#)
- estrutura, [120](#), [120f](#)
- infecções localizadas, [26](#), [26f](#)
- patogênese, [121](#), [176](#), [176f](#)
- propriedades, [176](#)
- quadro clínico, [121](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- vacinas, [179](#)

rubivirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus da rubéola](#)

rubulavirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus parainfluenza humanos caxumba](#)

S

sangue

- esfregaço, vírus Epstein-Barr, [96](#)
- segurança das transfusões, [55-58](#)
- testes, efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
- vírus que afetam o, [14f](#)
- vírus transmitidos pelo, [55](#), [56t](#)

Sapovirus, [11t-12t](#), [146](#)

saquinavir, [62t-67t](#)

sarampo atípico, [130](#)

sarcoma de Kaposi, [99](#), [202f](#), [213](#), [213f](#)

Sedoreovirinae, [11t-12t](#) *See also* [rotavírus](#)

segurança dos transplantes, [55-58](#)

sequência de DNA, [8](#), [9f](#)

sexo e suscetibilidade às doenças virais, [21](#)

sexta doença, [97](#), [97f](#), [189](#)

simetria, [3f](#)

simplexvirus, [11t-12t](#) *veja também* [vírus herpes simples 1](#); [vírus herpes simples 2](#)

síndrome (cardio)pulmonar por hantavírus (SCPH), [123](#)

síndrome da bofetada, [112f](#), [189](#), [188f-189f](#)

síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)

HHV6/HHV7, [97](#)
vírus Epstein-Barr na, [94-96](#)
síndrome de choque da dengue (SCD), [159](#)
síndrome de Guillain-Barré, [174](#)
síntese proteica, [5f](#)
 bloqueio/inibição da, [71](#)
sistema automatizado de assistência junto ao leito, [44-45](#), [46f](#)
sistema automatizado de assistência junto ao leito, [44-45](#), [46f](#)
sistema cardiovascular
 adenovírus, [83f](#)
 efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
 vírus que afetam o, [14f](#)
sistema imunológico, vírus que afetam o, [14f](#)
sistema nervoso central (SNC)
 efeitos do citomegalovírus no, [91](#)
 flavivírus, [159](#)
 vírus que afetam o, [14f](#), [172](#)
sistemas de múltiplos órgãos, [83f](#)
sistemas de redução de patógenos, [56](#)
soroconversão, [44](#)
sorologia
 adenovírus, [84](#)
 alphavirus, [163](#)
 caxumba, [133](#)
 citomegalovírus, [92](#)
 coronavírus da síndrome respiratória aguda severa, [154](#)
 coronavírus humanos, [153](#)
 enterovírus, [152](#)
 flavivírus, [159](#)
 herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, [99](#)
 HHV6/HHV7, [98](#)
 infecções respiratórias, [182](#)
 paramixovírus, [129-130](#)
 parvovírus, [112](#)

- poliomavírus, [105](#)
- rinovírus, [152](#)
- vírus da rubéola, [163](#), [193](#)
- vírus do sarampo, [132](#)
- vírus Epstein-Barr, [95](#)
- vírus herpes simples, [90](#)
- vírus linfotrópico T humano, [119](#)
- vírus varicela zoster, [87](#) *veja também* os testes específicos
- soroprevalência, [32](#)
- Spinareovirinae, [11t-12t](#) *See also* [Coltivirus](#)
- suscetibilidade às doenças virais, [19-20](#)
 - condições socioeconômicas
 - densidade populacional, [21](#)
 - estudo da, [21-22](#)
 - hereditária, [19](#)
 - idade e sexo, [21](#)
 - imunodeficiência adquirida, [21](#)
 - infecções que levam à imunodeficiência, [19-20](#)

T

- tamanho dos vírus, [3f](#)
- Tanapox, [11t-12t](#)
- tax, [198](#)
- taxa de ataque, [32](#)
- taxa de reprodução, [32](#)
- taxa de reprodução efetiva, [32](#)
- tecido linfóide associado à mucosa (MALT), [23-25](#)
- tecnologias de inativação de patógenos, [56](#)
- tenofovir, [62t-67t](#), [69](#)
- terapia antirretroviral altamente ativa (TARVAT)
 - herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, [99](#)
 - vírus da imunodeficiência humana, [203-204](#), [210](#)
- teste DEAFF, [40f-41f](#)
- teste de avidéz, [44](#), [28f](#)

- citomegalovírus, [92](#)
- teste de fixação do complemento (FC), [44](#)
- teste do ácido nucleico (NAT), [49](#), [47f-48f](#)
 - doação de sangue, [55](#)
 - quantitativo, [49](#)
- teste molecular
 - alphavirus, [163](#)
 - citomegalovírus, [92](#)
 - coronavírus da síndrome respiratória aguda severa, [154](#)
 - coronavírus humano, [153](#)
 - diarreia viral, [179](#) *veja também os exames específicos*
 - enterovírus, [152](#)
 - herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, [99](#)
 - infecções respiratórias, [181](#)
 - papilomavírus humano, [109](#)
 - paramixovírus, [129](#)
 - parvovírus, [112](#)
 - rinovírus, [152](#)
 - vírus da caxumba, [133](#)
 - vírus da rubéola, [163](#), [192](#)
 - vírus do sarampo, [132](#)
 - vírus Epstein-Barr, [95](#)
- Togaviridae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*
- togavírus, [161-163](#)
 - classificação, [161t](#)
 - estrutura, [161t](#)
 - replicação, [161t](#)
- Torovirinae, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*
- torovírus, [11t-12t](#) *See also* [torovírus humano](#)
- torovírus humano, [11t-12t](#)
- tradução, [5](#)
 - bloqueio/inibição da, [71](#)
- transcrição, [5](#)
 - inibição da, [69](#)

transmissão, [17](#), [16f-17f](#), [16t](#), [18q](#)
transmissão da mãe para o filho, [17](#), [16f](#), [16t](#)
transmissão entre seres humanos, [17](#), [16f](#), [16t](#)
transmissão fecal, [17](#)
transmissão intrauterina, [17](#), [16f](#), [16t](#)
transmissão ser humano para o meio ambiente para o ser humano, [17](#), [16f](#), [16t](#)
transmissão vertical, [17](#), [16f](#), [16t](#)
transmissão zoonótica, [35](#)
transplante de células-tronco hematopoiéticas, [57](#)
trato gastrointestinal, [176-177](#)
 adenovírus, [83f](#)
 efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
 vírus que afetam o, [14f](#)
trato respiratório
 coronavírus humanos, [153](#)
 efeitos colaterais dos fármacos antivirais, [71f-72f](#)
 paramixovírus, [129-130](#)
 rinovírus, [152](#) *See also* [trato respiratório inferior](#) [trato respiratório superior](#)
trato respiratório inferior
 adenovírus, [83f](#), [83t](#)
 infecção, [83t](#), [180](#)
 vírus que afetam o, [14f](#)
trato respiratório superior
 adenovírus, [83f](#), [83t](#)
 infecção, [83t](#), [180](#)
 vírus que afetam o, [14f](#)
trato urinário, adenovírus, [83f](#)
triagem de doadores de sangue, [55-58](#), [56t](#), [57q](#), [57f](#)
trifluridina, [60t-61t](#), [69](#)

V

vaccínia vírus, [11t-12t](#), [101](#)
vacinação contra o sarampo, caxumba e rubéola (MMR), [163](#)
vacinação MMR (sarampo, caxumba e rubéola), [163](#)

vacinação/vacinas

agendamento, [76](#), [74f-76f](#)

caxumba, [133](#)

contra infecções locais, [26](#)

desenvolvimento, [75](#)

doença neurológica, [174](#)

febres hemorrágicas virais, [206](#)

história da, [74](#), [74f-76f](#)

imunidade adquirida, [73](#)

imunização ativa, [73](#)

infecção pelo vírus da hepatite B, [115](#)

infecção pelo vírus da hepatite D, [165](#)

infecções respiratórias, [181f](#), [182](#)

papilomavírus humanos, [109](#), [210](#)

paramixovírus, [129-130](#)

poliovírus, [161](#), [217](#)

rotavírus, [121](#), [178](#)

tipos de, [74](#), [75t](#)

usos clínicos para, [73](#)

vaccínia vírus, [103](#)

vírus da imunodeficiência humana, [204](#)

vírus da rubéola, [163](#)

vírus do sarampo, [132](#)

vírus influenza, [126](#), [127t](#), [180](#), [180t-181t](#)

vírus varicela zoster, [85-88](#)

vacina fragmentada, [75](#), [75t](#)

vacinas de DNA, [75](#)

vacinas de subunidade, [75](#), [75t](#)

vacinas de toxoide, [75](#)

vacinas de vetores, [75](#)

vacinas inativadas, [74](#), [75t](#)

vacinas recombinantes, [74](#), [75t](#)

vacinas vivas atenuadas, [74](#), [75t](#)

valaciclovir, [60t-61t](#), [68](#)

valganciclovir, [60t-61t](#), [68](#), [93](#)

variação antigênica, [126-128](#)

varicela, [85-86](#), [85f](#), [88f-89f](#), [102f-103f](#), [190](#), [190f](#) *See also* [vírus varicela zoster](#)

varicela gangrenosa, [87](#)

varicela hemorrágica, [190](#)

varicellovirus, [11t-12t](#) *See also* [vírus varicela zoster](#)

varíola *See* [vírus da varíola](#)

ventilação, coronavírus da síndrome respiratória aguda severa, [154](#)

verruga plana, [107f](#)

verrugas, [107-110](#), [107f](#), [190](#)

verrugas genitais, [107-110](#), [107f](#), [211](#), [210f](#)

verrugas planas, [107f](#)

verrugas plantares, [108](#), [190](#)

verruga vulgar, [26](#), [26f](#), [190](#)

vigilância, [34](#)

viremia nas infecções sistêmicas, [26-28](#)

viropexia, [5](#)

vírus Aravan, [11t-12t](#)

vírus Bunyamwera, [11t-12t](#) *veja também os vírus específicos*

vírus Chapare, [11t-12t](#)

vírus Chikungunya, [11t-12t](#), [163](#)

vírus complexos, [3f](#)

vírus Coxsackie, [150-152](#), [150f](#), [189](#)

vírus da cinomose canina, [11t-12t](#)

vírus da coriomeningite linfocítica, [145](#)

 classificação, [11t-12t](#)

 doença neurológica, [172](#)

 sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

vírus da dengue, [11t-12t](#), [157-158](#)

 infecção, [159](#)

 resistência, [19](#)

 sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

vírus da doença da floresta de Kyasanur, [11t-12t](#)

vírus da doença de Borna, [11t-12t](#)

- vírus da doença de Newcastle, [11t-12t](#)
- vírus da doença do pé e mão, [11t-12t](#)
- vírus da encefalite da Califórnia, [11t-12t](#)
- vírus da encefalite de St. Louis, [159](#)
- vírus da encefalite equina do leste, [11t-12t](#)
- vírus da encefalite equina do oeste, [11t-12t](#)
- vírus da encefalite equina venezuelana, [11t-12t](#)
- vírus da encefalite japonesa, [11t-12t](#), [158](#)
- vírus da encefalomiocardite, [11t-12t](#)
- vírus da febre amarela, [11t-12t](#), [159](#)
 - infecção, [159](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- vírus da febre do carrapato do Colorado, [11t-12t](#)
- vírus da febre do vale do Rift, [11t-14t](#)
- vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo, [11t-14t](#)
- vírus da febre hemorrágica de Omsk, [11t-12t](#)
- vírus da floresta de Semliki, [11t-12t](#), [163](#)
- vírus da hepatite, [185](#)
 - características, [185t-186t](#)
 - características clínicas, [185](#)
 - causas de hepatite, [184t](#)
 - hepatite crônica ativa, [185](#)
 - infecção aguda, [185](#)
 - infecção crônica, [185](#)
 - tratamento, [185](#) *veja também os vírus específicos*
- vírus da hepatite A (HAV), [11t-12t](#)
 - agentes eficazes contra o, [54t](#)
 - características, [185](#)
 - epidemiologia, [32](#)
 - na mulher grávida, [195](#)
 - prevenção, [185](#)
 - profilaxia pós-exposição, [78](#)
 - segurança das transfusões, [56t](#)
 - segurança das transfusões de sangue, [55](#)

- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- transmissão sexual, [211](#)
- vírus da hepatite B (HBV), [11t-12t](#)
 - agentes eficazes contra o, [54t](#), [61t-63t](#)
 - ativa crônica, [185](#)
 - características, [185t-186t](#)
 - e câncer, [197](#)
 - e o vírus da hepatite D, [164](#)
 - epidemiologia, [209](#)
 - estrutura, [114](#), [114f](#)
 - infecção aguda, [128](#), [115f](#)
 - infecção crônica, [115](#), [115f](#)
 - no recém-nascido, [195](#)
 - patogênese, [115](#)
 - prevenção, [185](#)
 - profilaxia pós-exposição, [78](#), [78f](#)
 - quadro clínico, [114-116](#), [209](#)
 - reativação, [31](#)
 - replicação, [114](#)
 - resistência aos fármacos, [67t](#)
 - segurança das transfusões, [55](#), [56t](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 - transmissão sexual, [209](#)
 - tratamento, [185](#), [209](#)
- vírus da hepatite C (HCV), [11t-12t](#)
 - agentes eficazes contra o, [54t](#)
 - características, [185t-186t](#)
 - crônica ativa, [185](#)
 - e câncer, [197](#)
 - segurança das transfusões, [55](#), [56t](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 - transmissão, [211](#)
 - tratamento, [185](#)
- vírus da hepatite D (HDV), [11t-12t](#), [185-186](#)

- características, [185t-186t](#)
- coinfecção, [164](#), [165f](#)
- diagnóstico laboratorial, [165t](#), [165](#)
- epidemiologia, [164](#)
- estrutura, [164](#), [164f](#)
- patogênese, [164](#)
- prevenção, [166](#)
- quadro clínico, [164](#)
- replicação, [164](#), [164f](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- superinfecção, [164](#), [165f](#)
- transmissão, [211](#)
- tratamento, [165](#)
- tratamento, [185](#)
- vírus da hepatite E (HEV), [11t-12t](#)
 - características, [185t-186t](#)
 - na mulher grávida, [195](#)
 - segurança das transfusões, [55](#), [56t](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- vírus da imunodeficiência humana (HIV), [201-205](#)
 - agentes eficazes contra o, [54t](#), [62t-67t](#)
 - ciclo de vida, [200](#), [200f](#)
 - demência associada ao, [174](#)
 - diagnóstico, [202-203](#), [203q](#)
 - e câncer, [197](#)
 - epidemiologia, [210](#)
 - estadiamento da OMS, [201t](#)
 - estrutura, [200](#), [200f](#)
 - infecções sistêmicas, [26-28](#)
 - meningite no, [172](#)
 - no recém-nascido, [195](#)
 - prevenção, [204](#)
 - profilaxia pós-exposição, [77-80](#)
 - quadro clínico, [201](#), [202f](#), [210](#)

- resistência a, [19](#), [19f](#)
- resistência a fármacos, [67t](#)
- segurança das transfusões, [55](#), [56t](#)
- sintomas cutâneos/membranas mucosas, [190f](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- suscetibilidade, [19-20](#)
- testes rápidos, [44-45](#), [46f](#)
- transmissão, [204](#)
- transmissão sexual, [209-210](#)
- tratamento, [203-204](#), [210](#)
- vacinas, [204](#)
- vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV1), [11t-12t](#)
- vírus da imunodeficiência humana 2 (HIV2), [11t-12t](#)
- vírus Epstein-Barr e, [94-96](#)
- vírus da peste bovina, [11t-12t](#)
- vírus da raiva, [11t-12t](#), [136-137](#)
 - agentes eficazes contra o, [54t](#)
 - classificação, [136t](#)
 - diagnóstico virológico, [138](#), [137t-138t](#)
 - encefalite zoonótica, [174](#)
 - epidemiologia, [136](#)
 - estrutura, [136](#), [136f](#)
 - patogênese, [136](#)
 - prevenção/profilaxia, [138](#), [138f](#)
 - profilaxia pós-exposição, [79](#)
 - quadro clínico
 - em animais, [136](#)
 - nos seres humanos, [136-137](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 - tratamento, [138](#)
- vírus da rubéola, [11t-12t](#), [161-163](#)
 - agentes eficazes contra o, [54t](#)
 - diagnóstico, [193](#)
 - diagnóstico virológico, [163](#)

- efeito no feto, [193](#), [193f](#)
- epidemiologia, [161](#)
- infecção congênita, [161](#)
- infecção intrauterina, [161](#)
- infecção pós-natal, [161](#)
- infecções sistêmicas, [26-28](#)
- patogênese, [161](#)
- prevenção, [163](#)
- quadro clínico, [161](#), [161f-162f](#), [193](#)
- sintomas cutâneos, [189](#), [188f-189f](#)
- sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- tratamento, [163](#)
- vírus das montanhas nevadas, [11t-12t](#)
- vírus da varíola, [11t-12t](#), [101](#), [102f-103f](#)
 - erradicação, [217](#), [216f](#)
 - sintomas cutâneos, [190](#), [191t](#)
- vírus da varíola bovina, [11t-12t](#)
- vírus da varíola do macaco, [11t-12t](#), [101](#)
- vírus de DNA
 - classificação, [10f](#), [11t-12t](#)
 - inibição da replicação, [69](#)
 - que causam câncer, [197](#)
 - replicação, [4-5](#), [6f](#)
- vírus de Lassa, [11t-12t](#), [143-145](#)
 - agentes eficazes contra o, [54t](#)
 - sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
- vírus de Marburg, [11t-12t](#), [54t](#), [140f](#) *See also* [vírus de Marburg do Lago Victoria](#)
- vírus de Marburg do Lago Victoria, [11t-12t](#)
- vírus de Norwalk, [11t-12t](#)
- vírus de RNA
 - classificação, [10f](#), [11t-12t](#)
 - inibição da replicação, [68](#)
 - que causam câncer, [197](#)
 - replicação, [4-5](#), [6f](#)

vírus Desert Shield, [11t-12t](#)
vírus de Southampton, [11t-12t](#)
vírus do Havaí, [11t-12t](#)
vírus do México, [11t-12t](#)
vírus do molusco contagioso, [101t-102t](#), [103](#), [102f-103f](#)
 características clínicas, [190](#), [211](#)
 classificação, [11t-12t](#)
 epidemiologia, [211](#)
 infecções localizadas, [26](#), [26f](#)
 transmissão sexual, [211](#), [210f](#)
 tratamento, [211](#)
vírus do morcego australiano, [11t-12t](#)
vírus do morcego de Lagos, [11t-12t](#)
vírus do morcego do Cáucaso ocidental, [11t-12t](#)
vírus do Nilo Ocidental, [11t-12t](#), [158](#)
 segurança das transfusões de sangue, [55](#)
 segurança dos transplantes, [55](#), [56t](#)
vírus do rio Ross, [11t-12t](#), [163](#)
vírus do sarampo, [11t-12t](#), [130-131](#), [131f](#)
 complicações, [130-131](#)
 diagnóstico virológico, [132](#)
 epidemiologia, [32](#), [130](#)
 erradicação, [217](#)
 patogênese, [130](#)
 prevenção, [132](#)
 quadro clínico, [131](#)
 sarampo atípico, [132](#)
 sintomas cutâneos/membranas mucosas, [189](#), [188f-189f](#)
 sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 tratamento, [132](#)
vírus do tumor do macaco de Yaba, [11t-12t](#)
vírus Duvenhage, [11t-12t](#)
vírus Ebola, [140f-141f](#)
vírus Ebola-Sudão, [11t-12t](#)

vírus Ebola-Zaire, [11t-12t](#)

vírus Epstein-Barr (EBV), [11t-12t](#), [94-96](#)

apresentações clínicas, [94-96](#)

classificação, ???

diagnóstico, [96](#), [95](#)

e câncer

e câncer, [197](#)

epidemiologia, [94](#)

infecções sistêmicas, [26](#), [27f-28f](#)

meningite, [172](#)

patogênese, [94](#), [94f](#)

prevenção, [96](#)

sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

tratamento, [96](#)

vírus Guanarito, [11t-12t](#)

vírus Hantaan, [11t-12t](#), [123](#)

vírus helicoidais, [3f](#)

vírus helicoidais envelopados, [3f](#)

vírus Hendra, [11t-12t](#), [174](#)

vírus herpes simples, [1](#), [11t-12t](#), [89](#), [209](#)

vírus herpes simples, [2](#), [11t-12t](#), [89](#), [209](#), [209f](#)

vírus herpes simples, [88-89](#), [88f-89f](#)

classificação, [85-87](#)

diagnóstico, [88-89](#)

encefalite, [172](#)

epidemiologia, [88](#), [209](#)

no recém-nascido, [195](#)

prevenção, [90](#)

profilaxia pós-exposição, [78](#)

quadro clínico, [89](#), [209](#)

resistência aos fármacos, [67t](#)

sintomas cutâneos/membranas mucosas, [190](#)

sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

transmissão, [89](#), [89f](#)

transmissão sexual, [209](#), [209f](#)

tratamento, [55](#), [209](#) *veja também* herpes simplex vírus 1; herpes simplex vírus 2

vírus icosaédricos, [3f](#)

vírus icosaédricos envelopados, [3f](#)

vírus influenza A, [11t-12t](#), [67t](#), [126](#), [126f-127f](#), [180](#)

vírus influenza B, [11t-12t](#), [126](#), [180](#)

vírus influenza C, [11t-12t](#), [126](#), [180](#)

vírus Ippy, [11t-12t](#)

vírus Irkut, [11t-12t](#)

vírus John Cunningham See [poliomavírus JC](#)

vírus Junin, [11t-12t](#), [145](#)

vírus KI, [104-106](#)

vírus linfotrópicos T de primatas (HTLV), [11t-12t](#)

vírus linfotrófico T humano (HTLV), [117-119](#)

 diagnóstico virológico laboratorial, [119](#)

 e câncer, [197](#)

 epidemiologia, [118](#)

 quadro clínico, [119](#), [119f](#)

 segurança das transfusões, [55](#), [56t](#)

 sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)

 suscetibilidade, [19-20](#)

 tratamento, [119](#)

vírus Liungan, [11t-12t](#)

vírus Lordsdale, [11t-12t](#)

vírus Lulo, [11t-12t](#)

vírus Machupo, [11t-12t](#), [145](#)

vírus Middelburg, [11t-12t](#)

vírus Mobola, [11t-12t](#)

vírus Mokola, [11t-12t](#)

vírus Mopela, [11t-12t](#)

vírus Nipah, [11t-12t](#), [174](#)

vírus oncogênicos, [196-197](#)

vírus Onyong-nyong, [11t-12t](#)

vírus Orf, [11t-14t](#), [103](#)

vírus parainfluenza, [13t-14t](#), [129-130](#), [180-181](#)
vírus parainfluenza humanos, [11t-12t](#)
vírus Puumala, [11t-12t](#)
vírus Sabiá, [11t-12t](#)
vírus Sapporo, [11t-12t](#)
vírus sincicial respiratório (RSV), [11t-14t](#), [129-130](#), [129f](#), [180-181](#), [182t](#)
vírus Sindbis, [11t-12t](#), [163](#)
vírus sin Nombre, [11t-12t](#), [123](#)
vírus transmitidos por carrapatos, [158](#), [157t](#)
vírus transmitidos por mosquitos, [158](#), [157t](#), [163](#)
vírus varicela zoster, [11t-12t](#)
 classificação, [85-87](#)
 complicações, [87](#), [86q](#)
 diagnóstico, [87](#)
 efeito no feto, [194](#)
 epidemiologia, [85-86](#)
 infecção latente, [31](#)
 infecções sistêmicas, [26](#), [27f-28f](#)
 meningite, [172](#)
 na mulher grávida, [195](#)
 no recém-nascido, [194](#)
 prevenção, [85-88](#)
 profilaxia pós-exposição, [79](#)
 quadro clínico, [85f](#), [88](#), [88f-89f](#)
 reativação, [31](#), [29f](#)
 resistência aos fármacos, [67t](#)
 sintomas cutâneos, [190](#), [190f](#), [191t](#)
 sistema/hospedeiros, [13t-14t](#)
 tratamento, [87](#)
vírus WU, [104-106](#)
visualização das partículas virais, [40](#)
vômitos, [121](#)

Y

Yatapoxvirus, [11t-12t](#) *See also* [tanapox vírus do tumor do macaco de Yaba](#)

Z

zalcitabina, [62t-67t](#), [69](#)

zanamivir, [61t-63t](#), [72](#), [180](#)

zidovudina, [62t-67t](#), [69](#)

zoster, [31](#), [85-86](#) *See also* [vírus varicela zoster](#)

zoster sine herpete, [87](#)

OceanofPDF.com