



Capítulo 2

Virologia

Paulo Roberto Soares Stephens

Maria Beatriz Siqueira Campos de Oliveira

Flávia Coelho Ribeiro

Leila Abboud Dias Carneiro

1. Introdução

Existem muitas controvérsias na comunidade científica a respeito do vírus ser ou não um ser vivo. Muitos autores consideram que a vida se originou do RNA, pois, a partir desta molécula são formadas novas quantidades dela mesma. Em 1960, o físico alemão Manfred Eigen, ganhador de um prêmio Nobel, descobriu que era possível a replicação de RNA *in vitro*. O RNA, portanto, tornou-se um grande candidato à condição de supermolécula da vida primitiva, capaz de se replicar e sofrer mutações, albergando genes codificadores de enzimas e outras proteínas.

Essa molécula, denominada “RNA de Eigen”, é muito semelhante ao vírus, pois se encontra na fronteira entre o químico e o biológico. Uma das hipóteses da origem do vírus, denominada “Teoria dos Elementos Subcelulares”, é de que o vírus seria proveniente de uma molécula de RNA. Uma outra hipótese defende que o vírus teria se originado de seres unicelulares de vida

livre que, por uma perda progressiva de propriedades celulares, criou uma dependência, tornando-o um parasita intracelular obrigatório.

Os que defendem que o vírus não é um ser vivo partem do princípio de que ele não tem vida livre, pois sua replicação só é possível dentro de uma célula viva. Além disso, alguns desses agentes possuem a capacidade de se cristalizar quando submetido a situações adversas. Entretanto, os que o classificam como ser vivo se apoiam em duas características. A primeira se refere à sua capacidade de replicação que os diferem de outros agentes, tais como as toxinas bacterianas; e a segunda, à presença de uma estrutura protetora de seu material genético, ausente nos plasmídeos (molécula de DNA circular).

Apesar de terem a capacidade de se replicar, os vírus não possuem um aparato enzimático suficiente para a replicação, necessitando, assim, da maquinaria celular para completar o seu ciclo replicativo, o que o torna um parasita intracelular obrigatório.

Sua fragilidade “aparente”, por ser estritamente dependente da célula, é descartada pela capacidade de controle e redirecionamento do metabolismo celular para o seu próprio benefício. Apesar da baixa complexidade estrutural, pode causar grandes danos à célula hospedeira, mesmo apresentando morfológicamente apenas o material genético, um capsídeo e, em alguns vírus, um envelope.

Algumas propriedades distinguem os vírus de outros microrganismos. A primeira está relacionada ao seu tamanho, o qual pode variar de 10 a 300 nm. Dessa forma, são considerados os menores microrganismos existentes, podendo ser visualizados apenas através da microscopia eletrônica. Para fins de comparação, lembramos que as bactérias e as hemácias possuem, em média, 10 a 15 vezes o tamanho dos vírus, o que possibilita a identificação destes por meio da microscopia ótica.

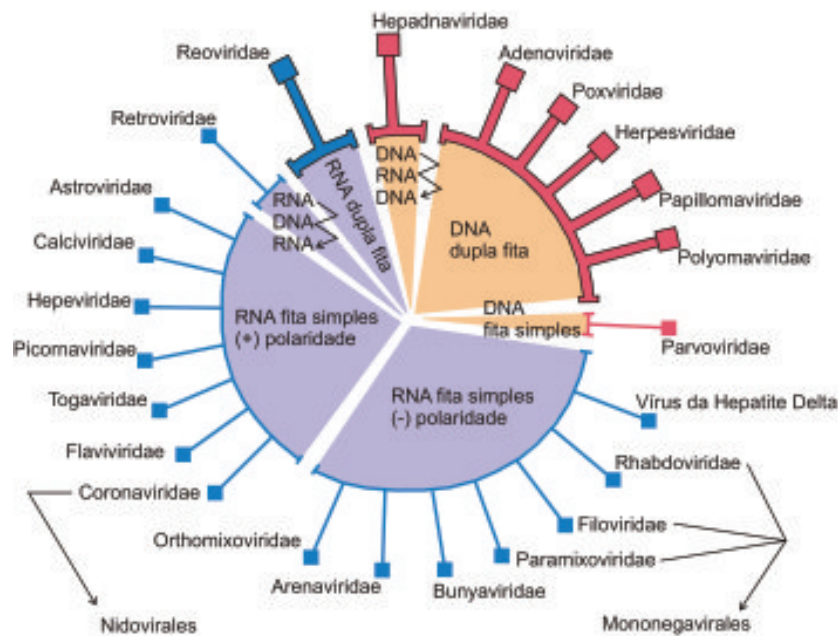
A segunda propriedade se refere ao genoma viral, que pode ser DNA ou RNA, com exceção do *Mimivírus* (família: *Mimiviridae*), o qual apresenta em seu genoma os dois ácidos nucleicos (DNA e RNA), descoberto em 2003, por pesquisadores da Universidade Méditerranée, em Marseille, França (LA SCOLA *et al.*, 2003). O ácido nucleico contém os genes responsáveis pelas informações genéticas para a codificação de proteínas com composição química bem definida, capazes de induzir respostas imunológicas específicas. Esta especificidade é uma das características virais, ou seja, quando somos acometidos por uma infecção viral, o nosso sistema imune produz anticorpos específicos, que podem ser identificados através do diagnóstico sorológico. O mecanismo de replicação viral favorece as frequentes mutações, burlando, assim, o sistema imune.

Outra importante propriedade dos vírus é a sua natureza particulada, já que ele é capaz de se replicar, formando seus componentes separadamente, sendo o ácido nucleico uma das primeiras moléculas a ser formada. Como mencionado anteriormente, o vírus precisa necessariamente de uma célula viva para realizar seu ciclo. Dessa forma, tratam-se de parasitas estritos, não possuindo atividade metabólica fora das células hospedeiras. Estas células podem ser de animais, vegetais ou microrganismos .

As propriedades físico-químicas dos vírus os tornam capazes de infectar o organismo através de receptores de membrana específicos, presentes nas células hospedeiras. O fato de o vírus apresentar tropismo celular vai influenciar no tipo de doença causada. Por exemplo, um vírus que possui afinidade por células do sistema imune compromete a sua função. Assim, a interação vírus-hospedeiro é a chave de muitos aspectos das doenças virais, tanto da transmissão quanto da capacidade de o vírus de se sobrepor às defesas do hospedeiro. Uma resposta imune exacerbada do hospedeiro pode, também, contribuir para causar maiores danos, agravando a enfermidade.

2. Taxonomia Viral

Figura 1. Adaptado do livro *Virologia Humana*, autora Ledy do Horto dos Santos Oliveira



O *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) vem aprimorando as normas de classificação viral passo a passo, estabelecendo, assim, uma taxonomia exclusiva para a organização dos vírus. O mais importante de todo esse princípio é que os vírus podem ser agrupados de acordo com as suas propriedades físico, químicas e biológicas, assim como as das células que infectam. Dessa forma, os vírus podem ser classificados de acordo com o tipo de ácido nucleico, simetria do capsídeo, presença ou ausência do envelope, tamanho e sensibilidade às substâncias químicas.

Quanto ao genoma dos vírus, este pode ser constituído por fita simples (ss) ou dupla (ds), linear ou circular, de polaridade positiva ou negativa. As diferentes características do ácido nucleico conduzirão a variadas estratégias de

replicação. Alguns vírus são capazes de realizar recombinações genéticas e montagens incorretas de partículas virais, podendo produzir vírus provenientes de diferentes ancestrais. Certos vírus, como o HIV, têm seus ácidos nucleicos incorporados ao genoma da célula hospedeira. Logo, através da taxonomia, não é possível associarmos uma espécie de vírus a um ancestral comum.

Uma outra classificação viral foi definida por David Baltimore, em 1971, a fim de correlacionar as características do ácido nucleico com as estratégias de replicação. Esta classificação não tem finalidade taxonômica, uma vez que o autor utiliza a já existente.

Classificação de Baltimore:

- Classe I - DNA de fita dupla - Ex: *Adenovírus*, *Herpesvírus* e *Poxvírus*.
- Classe II - DNA de fita simples positiva - Ex: *Parvovírus*
- Classe III - RNA de fita dupla - Ex: *Reovírus*, *Birnavírus*
- Classe IV - RNA de fita simples positiva - Ex: *Picornavírus* e *Togavírus*
- Classe V - RNA de fita simples negativa - Ex: *Orthomixovírus* e *Rhabdovírus*
- Classe VI - RNA de fita simples positiva, com DNA intermediário no ciclo biológico do vírus - Ex: *Retrovírus*
- Classe VII - DNA de fita dupla com RNA intermediário - Ex. *Hepadnavírus*

3. Estrutura viral

Basicamente os vírus são constituídos por dois componentes essenciais: a parte central, que recebe o nome de cerne, onde se encontra o genoma, e que pode ser DNA ou RNA (salvo exceção); associado a uma capa proteica denominada capsídeo, formando ambos o nucleocapsídeo.

Ao final da replicação, a progênie viral é constituída por partículas completas (vírion), as quais são infecciosas, e por outras partículas incompletas e não infecciosas. Em alguns gêneros, com o *Poliovírus* e o *Adenovírus*, os vírions consistem unicamente de nucleocapsídeo. Já em outros gêneros, como o *Mixovírus*, o *Herpesvírus* e o *Poxvírus*, os vírions são constituídos por uma membrana lipoproteica externa, o envelope. Muitos vírus adquirem o envelope durante sua saída da célula hospedeira, para onde levam parte da membrana celular.

Os vírus possuem propriedades físico-químicas e biológicas importantes na interação com a célula hospedeira. Entre elas, podemos destacar: massa molecular, pH, temperatura, estabilidade iônica, densidade, suscetibilidade a agentes físicos e químicos, composição proteica (de carboidratos e de lipídios), natureza e afinidade antigênica, tropismo, transmissão e patogenicidade.

A partir do arranjo estrutural do nucleocapsídeo, os vírus apresentam as seguintes simetrias: icosaédrica, helicoidal e complexa. Na forma icosaédrica, o capsídeo está organizado como um polígono retangular. Nos vértices dos triângulos são encontrados os capsômeros, classificados em Hexâmeros, quando possuem seis lados, e em Pentâmeros, quando constituídos por cinco lados. Dessa forma, os vírus icosaédricos¹ assemelham-se a cristais. O número e a arrumação dos capsômeros são úteis na identificação desses vírus. Como exemplos destes vírus existem os *Adenovírus*, os *Picornavírus*, os *Rinovírus*, dentre outros.

Nos vírus com morfologia helicoidal, o ácido nucleico é circundado por um capsídeo cilíndrico como uma estrutura de hélice. Esta forma pode ser de dois tipos: helicoidal rígido, que se assemelha a bastonetes, e helicoidal frouxo, cujos nucleocapsídeos se dobram em forma de novelos, geralmente irregulares, assumindo um aspecto polimórfico. Exemplificando este grupo de vírus existem o *Influenza* e o vírus do Mosaico do Tabaco, dentre outros.

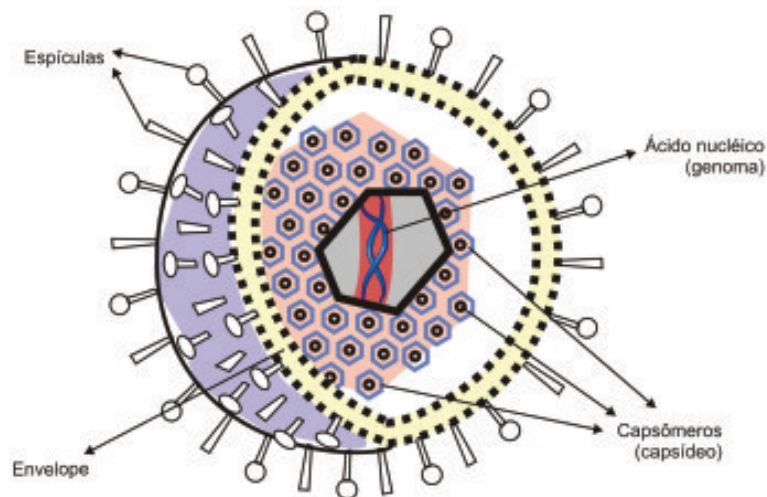
¹ Figura geométrica com vinte faces iguais.

A grande maioria dos vírus tem seus elementos organizados segundo as simetrias icosaédrica ou helicoidal. Entretanto, alguns vírus, como o *Poxvírus*, apresentam uma organização morfológica mais complexa, pois podem apresentar duas cadeias peptídicas na constituição do capsídeo. Sua forma resulta da suborganização de cada um dos componentes da partícula viral, como é o caso dos bacteriófagos. Estes últimos agentes parasitam as bactérias, introduzindo nestas o material genético. Para tanto, os bacteriófagos possuem uma estrutura composta de cabeça poligonal, cauda, bainha contrátil, placa basal e fibras (Figura 3). Existem também bacteriófagos com estrutura icosaédrica.

A estrutura do genoma depende se o vírus é RNA ou DNA, pois o DNA apresenta os nucleotídeos citosina, guanina, adenosina e timina, enquanto que o RNA possui a uracila no lugar da timina. O genoma de RNA ou DNA pode ser constituído por uma única fita (ss) ou por duas fitas (ds). Fitas positivas de RNA são fitas que contêm o código que será traduzido pelos ribossomos. Fitas positivas de DNA são fitas que contêm a mesma base sequencial do RNA mensageiro. Fita negativa de RNA ou DNA é a fita com base sequencial complementar à fita positiva.

Concluindo, o vírus é constituído basicamente por duas estruturas: ácido nucleico e capsídeo, sendo que, em alguns grupos, apresentam também o envelope ou envólucros. A função do ácido nucleico é albergar a informação genética (replicação viral) e a do capsídeo é a proteção do genoma. Além disso, esta estrutura é a principal responsável pela indução da resposta imune do hospedeiro. Em vírus envelopados, os lipídeos se apresentam na forma de fosfolipídeos, o que auxilia a entrada do vírus na célula hospedeira e confere uma maior proteção do microrganismo (Figura 2).

Figura 2. Estrutura viral. Adaptação e arte gráfica por Raphael dos Santos Stephens.



4. Ciclo viral

A replicação viral, que ocorre no interior da célula do hospedeiro, evolui seguindo as etapas de adsorção, penetração, desnudamento, transcrição e tradução (síntese), maturação e liberação (Figura 3).

4.1. Adsorção

É a ligação de uma molécula presente na superfície da partícula viral com os receptores específicos da membrana celular do hospedeiro. Nos vírus envelopados, as estruturas de ligação geralmente se apresentam sob a forma de espículas, como nos *Paramyxovírus* e nos vírus sem envelope. A ligação célula-vírus geralmente está relacionada a um ou grupo de polipeptídeos estruturais, como acontece nos *Papilomavírus*. A presença ou ausência de receptores celulares determina o tropismo viral, ou seja, o tipo de célula em que são capazes de ser replicados. Para haver a adsorção,

é necessária uma ponte entre as proteínas mediadas por íons livres de cálcio e magnésio, uma vez que as proteínas apresentam carga negativa. Outros fatores vão influenciar diretamente na adsorção do vírus na membrana celular, tais como, temperatura, pH e envoltórios com glicoproteínas.

4.2. Penetração

É a entrada do vírus na célula. Esta pode ser feita de duas maneiras: fusão e viropexia. A fusão é quando a membrana celular e o envelope do vírus se fundem, permitindo a entrada deste no citosol da célula. No caso da família *Paramixoviridae*, a proteína F catalisa a ligação da membrana com o envelope. A viropexia é uma invaginação da membrana celular mediada por receptores e por proteínas, denominadas clatrininas, que revestem a membrana internamente. Nos dois mecanismos existe uma dependência em relação à temperatura adequada, que fica em torno de 37°C, em vírus que replicam em células de vertebrado.

4.3. Desnudamento

Neste processo, o capsídeo é removido pela ação de enzimas celulares existentes nos lisossomos, expondo o genoma viral. Além disso, se observa a fase de eclipse, onde não há aumento do número de partículas infecciosas na célula hospedeira. De uma maneira geral, o vírus que possui como ácido nucleico o DNA faz síntese no núcleo, com exceção do *Poxvírus*, uma vez que precisa da enzima polimerase, encontrada no núcleo da célula. O vírus que possui como genoma o RNA faz a síntese viral no citoplasma, com exceção do vírus Influenza, pois já possui a enzima polimerase.

4.4. Síntese viral

A síntese viral compreende a formação das proteínas estruturais e não estruturais a partir dos processos de transcrição² e tradução³. Os vírus foram agrupados em sete classes propostas por Baltimore em 1971, de acordo com as características do ácido nucleico e as estratégias de replicação.

Nos vírus inseridos nas classes I, III, IV e V, o processo de tradução do RNA mensageiro ocorre no citoplasma da célula hospedeira. Já nos vírus da classe II, este processo ocorre no núcleo. Em todas estas classes, o RNA mensageiro sintetizado vai se ligar aos ribossomas, codificando a síntese das proteínas virais. As primeiras proteínas a serem sintetizadas são chamadas de estruturais, pois vão formar a partícula viral. As tardias são as proteínas não estruturais, que participam do processo de replicação viral.

Na classe VI, os vírus de RNA realizam a transcrição reversa formando o DNA complementar ($\text{RNA}' \rightarrow \text{DNA}' \rightarrow \text{RNA}$), devido a presença da enzima transcriptase reversa (família *Retroviridae*). Os vírus da classe VII apresentam um RNA intermediário de fita simples, maior do que o DNA de cadeia dupla que o originou ($\text{DNA}' \rightarrow \text{RNA}' \rightarrow \text{DNA}$).

Resumindo, abaixo estão descritas as características principais de cada classe.

- Classe I: Ocorre no citoplasma, independente do genoma celular, que é bloqueado.
- Classe II: É realizada no núcleo, simultaneamente à síntese do genoma celular.
- Classe III: Processa-se no citoplasma; sendo, no início, apenas umas das fitas do ácido nucleico copiada.

² É o processo de formação do RNA mensageiro a partir do DNA.

³ É o processo de conversão de uma molécula, ou sequência nucleotídica, em aminoácidos, formando uma proteína.

- Classe IV: Ocorre no citoplasma, por meio de um processo complexo, ainda pouco esclarecido.
- Classe V: A fita simples de RNA serve de molde para a formação de genoma viral e síntese de RNA mensageiro.
- Classe VI: Pertence a essa classe a família *Retroviridae*, que possui uma enzima chamada Transcriptase Reversa, responsável pela síntese de DNA a partir de RNA.
- Classe VII: Tem como exemplo a família *Hepadnaviridae*, cuja característica principal é a formação de um RNA intermediário.

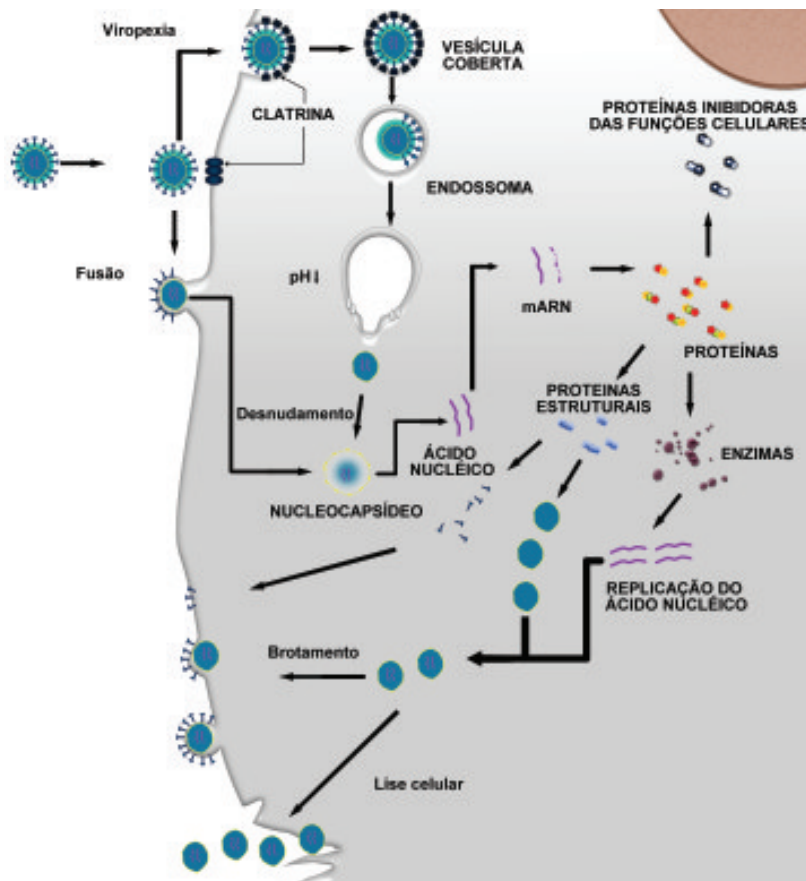
4.5. Montagem e Maturação

Nessa fase, as proteínas vão se agregando ao genoma, formando o nucleocapsídeo. Alguns vírus, como o *Rotavírus*, apresentam mais de um capsídeo. A maturação consiste na formação das partículas virais completas, ou vírions, que, em alguns casos, requerem a obtenção do envoltório lipídico ou envelope. Este processo, dependente de enzimas tanto do vírus quanto da célula hospedeira, podendo ocorrer no citoplasma ou no núcleo da célula. De uma forma geral, os vírus que possuem genoma constituído de DNA condensam as suas partes no núcleo, enquanto os de RNA, no citoplasma.

4.6. Liberação

A saída do vírus da célula pode ocorrer por lise celular ou brotamento. Na lise celular (ciclo lítico), a quantidade de vírus produzida no interior da célula é tão grande que a célula se rompe, liberando novas partículas virais que vão entrar em outras células. Geralmente, os vírus não envelopados realizam este ciclo, ao passo que os envelopados saem da célula por brotamento. Neste caso, os nucleocapsídeos migram para a face interna da membrana celular e saem por brotamento, levando parte da membrana.

Figura 3. Replicação viral



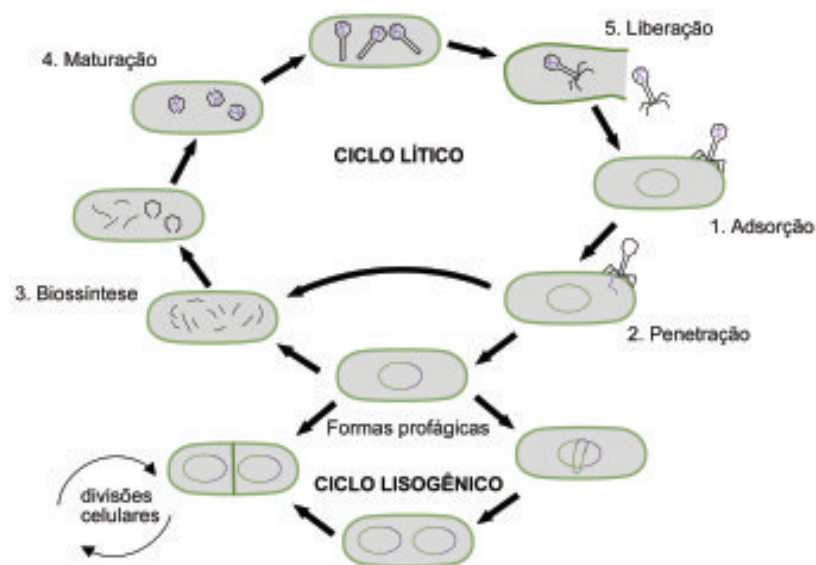
Observação: **Replicação dos bacteriófagos**

Em relação aos bacteriófagos, nos dois ciclos (lítico e lisogênico), as fases de replicação são quase idênticas. Entretanto, no ciclo lítico, o vírus insere o seu material genético na célula hospedeira, onde as funções normais desta são interrompidas pela inserção do ácido nucleico viral, produzindo tantas partículas virais que ao “encher” demasiadamente a célula, a arrebenta, liberando um grande número de novos vírus. Concluindo, no ciclo lítico há uma rápida replicação do genoma viral, montagem e liberação de

vírus completos, levando à lise celular, ou seja, a célula infectada rompe-se e os novos vírus são liberados.

No lisogênico, o vírus insere seu ácido nucleico na célula hospedeira, onde este torna-se parte do DNA da célula infectada e a célula continua com suas funções normais. Durante a mitose, o material genético da célula com o do vírus incorporado sofre duplicação, gerando células-filhas com o “novo” genoma. Logo, a célula infectada transmitirá as informações genéticas virais sempre que passar por mitose e todas as células estarão infectadas também (Figura 4).

Figura 4. Ciclo lítico e Lisogênico



5. Patogênese da infecção viral

A doença viral ocorre em consequência da infecção viral em um hospedeiro, o qual pode apresentar ou não sinais e sintomas clínicos. Em muitos casos, a infecção viral não é capaz de causar alterações clínicas

visíveis no indivíduo, infecção inaparente ou subclínica. Entretanto, quando observamos alterações clínicas no hospedeiro, chamamos de infecção sintomática ou aparente.

Algumas infecções virais podem causar o que chamamos de síndrome, que consiste em um grupo de sinais⁴ e sintomas⁵ específicos, caracterizando uma determinada infecção. Sendo assim, podemos considerar que um mesmo vírus pode causar sintomas clínicos diferentes. Além disso, também é possível que diferentes vírus possam causar os mesmos sintomas (Tabela 1).

Tabela 1- Correlação entre alguns sintomas clínicos da via respiratória e o agente viral

Síndromes	Principais sintomas	Causas virais mais comuns		
		Lactantes	Crianças	Adultos
Laringite/ gripe	Rouquidão, tosse "de cachorro"	Parainfluenza, Influenza	Parainfluenza, Influenza	Parainfluenza, Influenza
Traqueobronquite	Tosse	Parainfluenza, Influenza	Parainfluenza, Influenza	Influenza, Adenovírus
Bronquiolite	Tosse, dispneia	Vírus sincicial respiratório, Parainfluenza	Raro	Raro
Faringite	Faringite	Adenovírus, Herpes simples	Adenovírus, Vírus Coxsackie	Adenovírus, Vírus Coxsackie
Pneumonia	Tosse, dor torácica	Vírus sincicial respiratório, Influenza	Influenza, Parainfluenza	Influenza, Adenovírus
Resfriado comum	Obstrução nasal, secreção nasal	Rinovírus, Adenovírus	Rinovírus, Adenovírus	Rinovírus, Coronavírus

⁴ É o que o médico ou pessoas próximas ao paciente observam, como lesões na pele, vômito, diarreia, etc.

⁵ É o que o paciente relata. Como dor de cabeça, dores no corpo, tontura, etc.

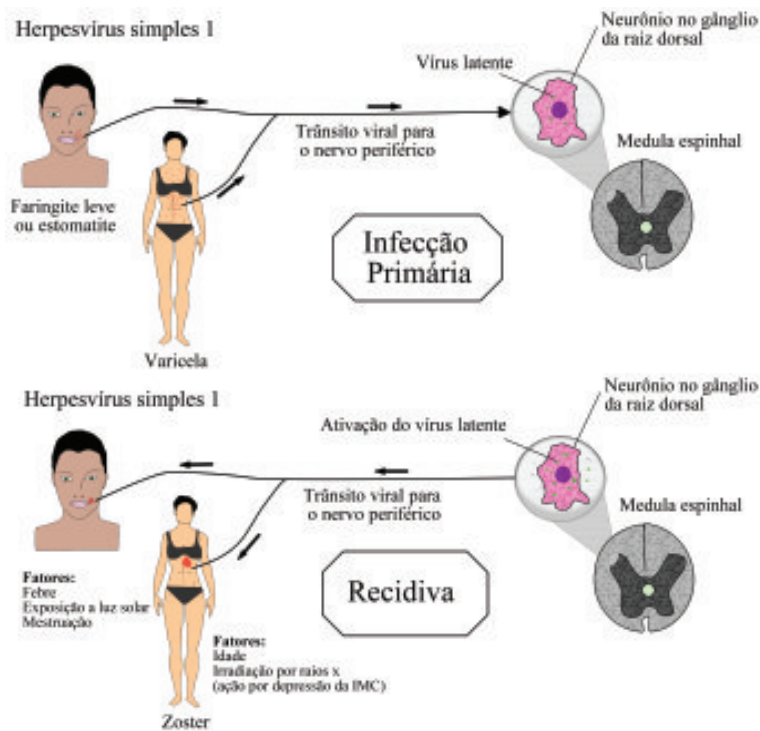
Os diferentes sinais e sintomas da doença viral observados em um hospedeiro são determinados por características específicas do agente, e também do hospedeiro, as quais são influenciadas por fatores genéticos de ambos.

A patogênese viral refere-se à interação de fatores virais e do hospedeiro, que levam à produção de doença. Um vírus patogênico tem que ser capaz de infectar e causar sinais da doença em um hospedeiro suscetível. No processo da patogênese viral podemos observar doenças mais severas ou mais brandas. Isso ocorre devido à existência de cepas virais mais ou menos virulentas, ou às diferentes respostas imunológicas do hospedeiro.

As respostas das células dos hospedeiros suscetíveis às infecções virais podem ocorrer através de três caminhos diferentes: ausência de alterações aparentes, efeito citopático (CPE) seguido de morte e transformação celular (crescimento alterado).

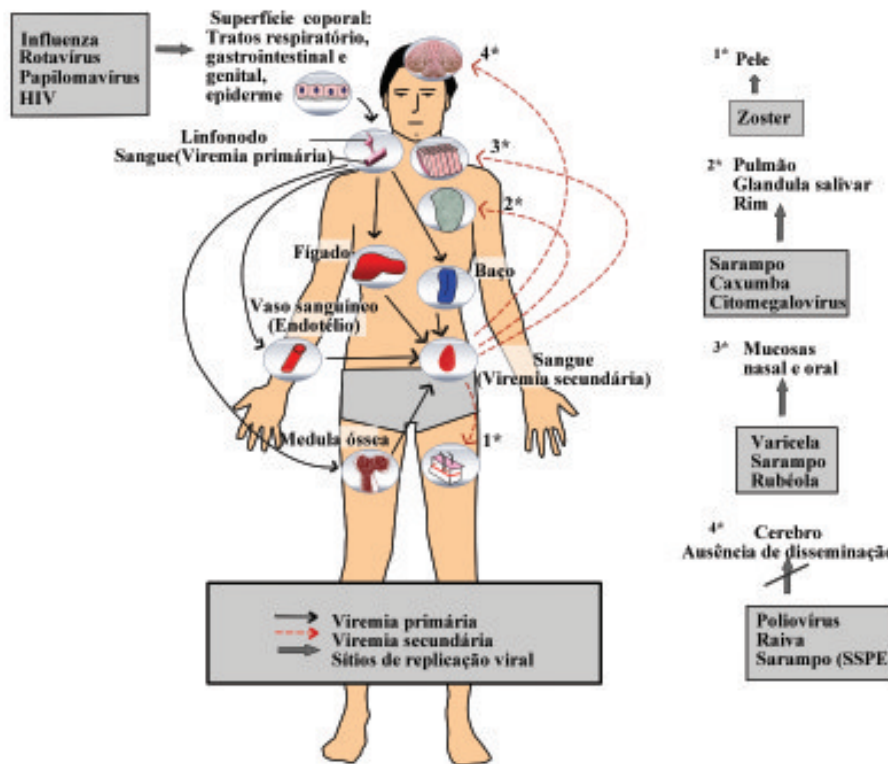
Em relação aos padrões de doenças virais no hospedeiro, as infecções podem se apresentar das seguintes formas: localizada ou disseminada, sintomática ou inaparente, aguda ou crônica. A persistência de um agente viral, sem que o hospedeiro manifeste sintomas clínicos específicos, caracteriza o período de latência (Figura 5).

Figura 5. Latência viral



Na infecção localizada, a replicação viral permanece próxima ao sítio de entrada do vírus. Exemplo: pele, trato respiratório e gastroentérico. Na infecção sistêmica ou disseminada, o espalhamento do agente pelo organismo ocorre em várias etapas, como entrada, disseminação para os linfonodos regionais, viremia primária e disseminação para órgãos suscetíveis. Após a viremia secundária, os vírus são disseminados para outros órgãos, como cérebro, pulmão, pele, etc. (Figura 6). Existe uma predileção dos vírus para determinados órgãos. Os vírus das hepatites, por exemplo, atingem principalmente o fígado. É o que chamamos de tropismo viral.

Figura 6. Sítios de entrada, viremia e disseminação viral



Como já dissemos anteriormente, nas infecções sintomáticas, além do diagnóstico clínico, é necessária também a realização do diagnóstico laboratorial, considerando que os sintomas clínicos sejam inespecíficos para as doenças virais (período prodrômico). No indivíduo assintomático, muitas vezes, a infecção só é confirmada após exame laboratorial. Em gestantes, por exemplo, o Ministério da Saúde brasileiro recomenda que seja feito exame, a fim de avaliar a imunidade para a rubéola e comprovar se a mulher já teve contato com o vírus anteriormente.

A infecção aguda é caracterizada pela presença de sintomas inespecíficos, característicos das doenças virais, tais como febre, cefaleia e mialgia. Este

período é o ideal para serem coletados espécimes clínicos necessários para o diagnóstico laboratorial, já que é a fase onde existe uma maior carga viral no hospedeiro. Nas infecções crônicas, os vírus não são eliminados do organismo, permanecendo quase sempre em níveis baixos, acarretando ou não sintomas clínicos. Como exemplo desta infecção, temos os herpesvírus simples e o HIV, dentre outros.

6- Epidemiologia das infecções virais

De acordo com a Portaria nº 2.259, de novembro de 2005, o Ministro da Saúde, no uso de suas atribuições, aprovou a Resolução 33/05 do Grupo Mercado Comum, intitulada “Glossário de terminologia de Vigilância Epidemiológica MERCOSUL” que, entre outras providências, conceitua termos para serem usados em Vigilância Epidemiológica.

Quadro 1 - Síntese do glossário da Portaria nº 2.259, de novembro de 2005.

Termos	Conceitos
Caso autóctone	Pessoa ou animal que tenha contraído uma doença em sua residência (País)
Caso suspeito	Pessoa ou animal cuja história clínica, sintomas, sinais e possível exposição a uma fonte de contaminação, sugere que pode ter, ou irá desenvolver uma doença infecciosa.
Cobertura vacinal	Indicador que expressa a proporção da população-alvo, que foi vacinada conforme as normas estabelecidas nas estratégias de vacinação.
Comportamento de risco	Comportamento das pessoas que aumenta a probabilidade de adquirir ou transmitir uma doença.
Controle de qualidade	Ações ou intervenções desenvolvidas com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade de doenças ao mais baixo nível possível.



Doença emergente/reemergente	Doença infecciosa recentemente conhecida, cuja incidência esteja aumentando em um determinado local ou em uma pessoa específica.
Endemias	É a presença contínua de uma doença ou um agente infeccioso em uma área geográfica determinada.
Enzootia	Presença contínua, ou prevalência habitual, de uma doença ou agente infeccioso na população animal de uma área geográfica.
Epidemia	Manifestação de um número de casos de alguma doença, que excede claramente a incidência prevista, em um período de tempo determinado, em uma coletividade ou região.
Erradicação	Cessação de toda transmissão de uma infecção pela extinção artificial da espécie do agente em questão. A erradicação pressupõe a ausência completa do risco de reintrodução de uma doença, de forma que permita a suspensão de todas as medidas de prevenção e controle.
Foco natural (nicho)	Um pequeno território, compreendendo uma ou várias zonas, onde a circulação do agente causal se estabelece em um ecossistema por um tempo indefinidamente longo, sem a sua importação de outra região.
Fonte de infecção	É uma pessoa, animal, objeto ou substância a partir da qual o agente infeccioso se transmite a um hospedeiro.
Hospedeiro	Organismo simples ou complexo, incluindo o homem, que em circunstâncias naturais permite a subsistência ou o alojamento de um agente infeccioso.
Hospedeiro definitivo	É aquele em que o parasita chega à sua maturidade ou passa por sua fase sexual.
Hospedeiro intermediário	É aquele no qual o parasita passa por sua etapa larvária ou assexual.
Taxa de incidência	Número de casos novos de uma doença em uma população particular durante um período específico de tempo.

Período de incubação	Intervalo de tempo entre a exposição efetiva do hospedeiro suscetível a um agente biológico, ou seus produtos tóxicos, e o início de sinais e sintomas clínicos da doença neste hospedeiro.
Infestação	Entende-se por infestação de pessoas ou animais, o alojamento, o desenvolvimento e reprodução de artrópodes na superfície do corpo ou na roupa. Os objetos ou locais infestados são aqueles que albergam ou servem de alojamento aos animais, especialmente artrópodes e roedores.
Janela imunológica	Intervalo entre o início da infecção e a possibilidade de detecção de anticorpos, através de técnicas laboratoriais.
Morbidade	Expressa a ocorrência de uma doença em uma população. Os indicadores são as taxas de incidência e prevalência.
Mortalidade	É a medida de frequência de óbitos em uma população durante um determinado período, normalmente um ano.
Oportunista	Organismo que, vivendo normalmente como comensal ou de vida livre, passa a atuar como parasito. Geralmente coincidindo com uma diminuição da resistência natural do hospedeiro.
Pandemias	Epidemia que alcança grandes extensões geográficas, de forma quase simultânea ou com deslocamento de um continente a outro.
Patogenicidade	Capacidade de um agente biológico de produzir doença em um hospedeiro suscetível.
Portador	Pessoa ou animal infectado que alberga um agente infeccioso específico de uma doença, sem apresentar sintomas clínicos desta, e que constitui fonte potencial de infecção.
Taxa de prevalência	Número de casos existentes em um determinado momento, em uma população definida.
Período Prodrômico	Intervalo de tempo entre os primeiros sintomas da doença e o início dos sinais ou sintomas característicos da doença a qual se pode estabelecer o diagnóstico.

Reservatório de agentes infecciosos	Qualquer ser humano, animal, artrópode, solo, matéria ou uma combinação deles, nos quais normalmente vive e se multiplica um agente infeccioso, do qual depende para a sua sobrevivência, de maneira que possa ser transmitido a um hospedeiro suscetível.
Surto	Ocorrência de dois ou mais casos de um evento de saúde vinculados epidemiologicamente.
Transmissão indireta	Transferência do agente etiológico por meio de veículos animados ou inanimados. Para que a transmissão indireta possa ocorrer, é essencial que os germes sejam capazes de sobreviver fora do organismo durante um certo tempo e que exista um veículo apto que leve os germes de um lugar para outro, de modo que permita a sobrevivência do agente.
Vetor	Ser vivo (inseto ou outro animal) que assegura a transmissão de um agente infeccioso.
Virulência	Grau de patogenicidade de um agente infeccioso, indicado pelas taxas de letalidade ou por sua capacidade de invadir e lesar os tecidos do hospede, ou por ambos os parâmetros.
Zoonoses	Infecção ou doença infecciosa transmissível, em condições naturais, dos animais vertebrados para os humanos.

A epidemiologia viral consiste na relação entre o agente viral e o meio ambiente, ou meio externo. Nesta interação, a maioria dos vírus não é viável no ambiente por longos períodos. Dessa forma, a transmissão de um vírus pode ser inviável devido à sua inativação no ambiente.

A epidemiologia é a ciência que estuda as doenças em uma determinada população. Além disso, investiga os fatores envolvidos na manutenção e transmissão das infecções, sua dinâmica e distribuição. A complexidade dessas interações é bastante variável e pode envolver várias espécies. Algumas infecções virais se mantêm em uma população através de uma cadeia de sucessivas infecções agudas entre o hospedeiro de uma única espécie animal. Mas existem vírus que são capazes de infectar várias espécies de hospedeiros.

A fonte de infecção (hospedeiro ou reservatório) é qualquer vertebrado que esteja infectado e seja capaz de transmitir o agente para outros suscetíveis. Esses hospedeiros podem ser classificados como portadores ou doentes. Estes últimos são os que manifestam os sinais clínicos da doença e são considerados epidemiologicamente de menor importância, pois são facilmente reconhecidos e diagnosticados, permitindo a adoção de medidas de controle. Por outro lado, os portadores geralmente são assintomáticos, transmitindo a doença por um maior período, por serem dificilmente identificados.

Com relação aos indivíduos portadores, podemos classificá-los em:

a) Portadores ativos. Podem se dividir em permanentes ou temporários.

Os permanentes excretam os vírus continuamente, como, por exemplo, os animais infectados com o vírus da diarreia bovina (BVDV); e os temporários excretam o agente apenas por determinados períodos.

b) Portadores prodômicos ou em período de incubação.

Estes portadores, além de disseminarem o vírus no ambiente ou a outros hospedeiros suscetíveis, podem continuar disseminando o vírus após a resolução da doença clínica.

6.1. Cadeia de infecção

Para a manutenção do processo infeccioso são necessários:

- Penetração e replicação do agente viral no hospedeiro.
- Produção da progênie viável.
- Progênie deve ser excretada do hospedeiro a tempo, pela via adequada e em quantidade suficiente para permitir sua transmissão a outros hospedeiros.
- O agente viral deve resistir às adversidades do ambiente o tempo necessário para encontrar o hospedeiro suscetível.

6.2. Interação vírus/hospedeiro

O encontro do vírus com o hospedeiro suscetível torna possível a infecção viral. Esta interação consiste das seguintes etapas:

- Penetração do agente viral, a qual deve ocorrer pela via adequada.
- Replicação nos tecidos e órgãos-alvo.
- Resistência à resposta imune do hospedeiro.
- Produção da progênie viral.
- Nova excreção viral.

A transmissão de um agente viral pode ser direta, ou seja, de um hospedeiro para outro. Neste caso, as condições ambientais são menos relevantes. Entretanto, a transmissão pode ser também por contato indireto, através da manipulação de objetos contaminados ou artrópodos. Neste caso, as condições ambientais são mais importantes no processo de transmissão.

Para que o agente viral excretado entre em um novo hospedeiro, a suscetibilidade do indivíduo deve se sobrepor à sua resistência ao vírus. Na suscetibilidade estão associados vários aspectos, como espécie, raça, sexo, idade, exposição prévia ao agente, estado nutricional e fisiológico, e outros. Todos esses aspectos contribuirão para a suscetibilidade ou resistência ao agente viral. A perpetuação de uma determinada infecção viral é dependente do número de hospedeiros suscetíveis. Caso isto não ocorra, o vírus pode ser extinto em uma dada população.

6.3. Mecanismos de Transmissão

Para a entrada do vírus na célula, este deve, inicialmente, se adsorver ou se ligar a receptores existentes na superfície das células do hospedeiro e, a partir daí, penetrar. A maioria dos vírus entra no hospedeiro através das mucosas dos tratos respiratório e gastrointestinal. Alguns vírus invadem o hospedeiro pelas mucosas urogenital e conjuntiva. Nesta primeira, temos como exemplo o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Alguns vírus são introduzidos no

hospedeiro diretamente através do sangue, como é o caso dos vírus da hepatite B e o próprio HIV (Quadro 2).

Quadro 2- Principais vias de entrada dos vírus associados às infecções em humanos

Via de entrada	Grupo de vírus	Produção de sintomas locais na porta de entrada	Produção de infecção generalizada associada à doença de órgãos específicos
Injeção	Retrovírus		Vírus da imunodeficiência humana
	Hepadnavírus		Hepatite B
	Herpesvírus		Vírus Epstein-Barr, citomegalovírus
Picadas e mordidas	Flavivírus		Muitas espécies, incluindo o vírus da febre amarela
	Togavírus		Muitas espécies, incluindo o vírus da dengue e das encefalites equinas
	Rabdovírus		Vírus da raiva
Boca, trato intestinal	Reovírus	Rotavírus	
	Picomavírus		Alguns enterovírus, incluindo poliovírus e vírus da hepatite A
	Herpesvírus	Vírus Epstein-Barr, herpes vírus simples	Citomegalovírus
	Adenovírus	Algumas espécies	
Pele, traumatismo leve	Poxvírus	Vírus do molusco contagioso, vírus orf	
	Herpesvírus	Herpesvírus simples	
	Papovavírus	Papiloma vírus	
Vias respiratórias	Coronavírus	Maioria das espécies	Citomegalovírus
	Paramixovírus	Vírus da parainfluenza, vírus sincial respiratório	Vírus da caxumba, vírus do sarampo
	Ortomixovírus	Vírus da influenza	
	Togavírus		Vírus da rubéola
	Picomavírus	Rinovírus	Alguns enterovírus
	Poxvírus		Vírus da varíola (extinto)
	Herpesvírus	Vírus Epstein-Barr, herpesvírus simples	Vírus da varicela
Adenovírus	Maioria das espécies		

6.3.1. Mucosa

6.3.1.1. Trato respiratório

O trato respiratório é a principal via de entrada do vírus no organismo. Seus mecanismos de defesa compreendem: a presença de células epiteliais ciliadas, muco, anticorpos secretórios da classe A, células fagocitárias alveolares, dentre outros. Alguns desses mecanismos auxiliam na remoção de partículas estranhas.

Muitas vezes, os vírus ultrapassam essas barreiras, principalmente quando há um imunocomprometimento. Inicialmente, esses agentes se replicam nas células epiteliais, produzindo uma infecção localizada, podendo ser disseminada, rapidamente, com o auxílio dos fluídos locais. A infecção localizada não está, necessariamente, relacionada a uma doença mais amena, pois, em muitos casos, grandes áreas do trato respiratório podem estar acometidas, causando uma enfermidade severa. A excreção das partículas virais, por esta via para o ambiente, favorece a rápida disseminação viral entre os indivíduos.

- Exemplos dos vírus que causam infecção localizada no trato respiratório: *Vírus da influenza*, *Vírus Parainfluenza*, *Rinovírus*, *Vírus Respiratório Sincial* e *Adenovírus*.
- Exemplos de vírus que infectam através do trato respiratório e causam infecção disseminada: *Vírus da Caxumba*, *Vírus do Sarampo* e *Vírus da Rubéola*.

6.3.1.2. Trato gastrointestinal

Nesta via a infecção é dada principalmente pela ingestão de alimentos ou água contaminados, podendo ocorrer também pelo compartilhamento de talheres e copos utilizados por pessoas infectadas. A via de entrada é a orofaringe, onde esses agentes se concentram ou são transportados para o trato gastrointestinal. Já a excreção viral é feita pelas fezes, completando o ciclo oral-fecal.

O trato gastrointestinal, por sua vez, é protegido contra os agentes infecciosos por imunoglobulinas secretoras (IgA), muco, ácidos gástricos, sais biliares, enzimas proteolíticas, dentre outros. Além desses, o peristaltismo é um importante mecanismo para manter o alimento e o agente em movimento, dificultando o estabelecimento da infecção. Em situações extraordinárias, pode ocorrer o inverso, ou seja, um movimento antiperistáltico, cuja função é a eliminação do microrganismo. Em geral, os vírus que causam infecção intestinal são ácido-bile resistentes.

- Exemplos dos vírus que causam infecção localizada na boca e orofaringe: *Vírus do Herpes Simplex*, *Vírus Epstein-Barr* e *Citomegalovírus*.
- Exemplos de vírus que infectam o trato gastrointestinal, produzindo enterites: *Rotavírus*, *Vírus Norwalk* e *Astrovírus*.
- Exemplos de vírus que infectam através do trato gastrointestinal e causam infecção disseminada: *Vírus da hepatite A*, *Vírus da Hepatite E* e *Poliovírus*.

6.3.1.3. Trato gêniturinário

É uma via de entrada para vários tipos de vírus, principalmente os que utilizam via sexual. A contaminação é dada pelas diversas formas de contato sexual entre indivíduos e por instrumentos cirúrgicos ginecológicos e roupas íntimas contaminadas (fômites).

O pH, a microbiota e o muco local constituem uma importante proteção desta via. Assim como nos tratos discutidos anteriormente, o vírus pode se alojar localmente ou disseminar para outras áreas.

- Exemplos dos vírus que causam infecção localizada no trato gêniturinário: *Vírus do Herpes simplex*, *Vírus do Papiloma*.
- Exemplos de vírus que infectam o trato gêniturinário, produzindo infecções sistêmicas: *Citomegalovírus*, *Vírus de Hepatite B e C* e *HIV*.

6.3.1.4. Conjuntiva

O acometimento da conjuntiva pode se dar por infecção dos olhos pelas mãos ou objetos contaminados. Pode ser causada, na maior parte das vezes, por um *Adenovírus*, que normalmente causa o resfriado comum, permitindo a transmissão por gotículas de tosse e por espirros.

Embora menos resistente que a pele, a conjuntiva é constantemente lavada pela secreção lacrimal, que funciona como uma barreira bioquímica, contendo principalmente a lisozima⁶ IgA secretória. A conjuntiva é ainda protegida fisicamente pelos cílios e movimentos das pálpebras, os quais auxiliam na manutenção da lubrificação dos olhos.

- Exemplos dos vírus que infectam por meio da conjuntiva: *Enterovírus* e *Adenovírus*.

6.3.2. Pele

Esta é uma porta de entrada de vários agentes microbianos. Apesar de a picada dos artrópodes e a contaminação via sanguínea terem como primeiro acesso a pele, optamos por separá-los deste item para uma melhor compreensão do ciclo de transmissão viral.

A infecção da pele é possível através do contato direto com lesões de pessoas infectadas, mordida de animais vertebrados, objetos contaminados (ex: alicates) e a presença de solução de continuidade, permitindo a penetração do vírus.

Sua proteção se deve ao epitélio estratificado da pele, pH, ácidos graxos (gordura), secreções (suor), e os pelos que revestem a epiderme.

- Exemplos dos vírus que causam lesões cutâneas localizadas: *Papilomavírus*, *Poxvírus*.

⁶ Enzima microbicida

- Exemplos de vírus transmitido por mordida de animal: *Vírus da Raiva (Rhabdovírus)*.

6.3.3. Sangue

A infecção do sangue pode ocorrer por meio de compartilhamento de seringas, transfusão sanguínea e transplante de órgãos. A proteção desta via, além da pele e da mucosa (porta de entrada), é o próprio sistema imunitário, já que envolve componentes sanguíneos (células, sistema complemento, imunoglobulinas, etc.) para o combate da infecção. Esta defesa pode ser burlada pelos vírus, através dos mecanismos de escape ou mesmo pelo fato de alguns vírus possuírem tropismo por células do sistema imune.

- Exemplos de vírus transmitidos por via iatrogênica (agulhas, material cirúrgico): *HIV, Vírus da Hepatite B e C*.

6.3.4. Vetores

Alguns vírus, denominados *Arbovírus*, são transmitidos estritamente por vetores, como os mosquitos, os quais têm o papel de carregá-los e transmiti-los, através da picada, para os hospedeiros vertebrados. Esses agentes são armazenados, podendo se replicar no interior dos artrópodes sem causar danos a estes.

- Exemplos de vírus transmitidos por artrópodes: vírus da dengue e da febre amarela.

6.3.5. Transmissão Vertical

Esta transmissão ocorre da mãe para o filho e pode ser, via placenta ou congênita, no momento do parto ou perinatal⁷, ou ainda pela exposição pós-parto, via amamentação.

⁷ sangue e secreções

Como barreiras de proteção, a mãe passa para seu filho, por via placentária, imunoglobulinas IgG e pela amamentação, em especial no colostro, IgA. O feto e o recém-nascido, por sua vez, produzem a IgM em resposta a uma infecção.

- Exemplos de vírus transmitido por via placentária: vírus da rubéola e citomegalovírus.

7. Profilaxia

A profilaxia das doenças virais segue os mesmos princípios da de outras doenças infectoparasitárias, que englobam a implantação de políticas de saúde pública. Dentro desse contexto, a educação assume um papel fundamental, pois é necessária a informação para a sociedade sobre o agente etiológico, formas de transmissão, a sintomatologia e os fatores de risco para que haja um controle eficaz da doença.

As doenças virais podem ser transmitidas de diversas maneiras, como comentado anteriormente. Dessa forma, aos vírus que são contraídos por via oral, merecem que seja dada uma atenção especial no saneamento básico, controle da água e alimentos ingeridos e higiene de forma geral, principalmente das mãos. Em relação à transmissão por via respiratória, devem-se evitar ambientes fechados e, em casos de epidemias, pacientes infectados devem ser isolados e seus contactantes mantidos em monitoramento. Caso seja necessário, devem ser realizados programas de prevenção, como a distribuição de máscaras para a população.

Para vírus transmitidos via parenteral, a profilaxia enfoca os bancos de sangue, o cuidado no uso de material descartável (luvas, agulhas, etc...) e instrumentos cirúrgicos ou odontológicos. As doenças sexualmente transmissíveis (DST) abrangem as campanhas de uso de preservativos e de vacinação, quando existentes. E ainda, os vírus transmitidos por vetores têm como principal ponto profilático o controle ou a erradicação destes insetos.

A imunização do indivíduo é feita por meio da inoculação do próprio agente viral modificado (atenuado ou morto) ou parte deste. O tempo de imunidade, conferida pelas vacinas, varia de acordo com as características dos respectivos vírus, tornando necessária, em muitos casos, a reimunização (reforço vacinal). A vacinação tem sido a forma mais eficaz de prevenir algumas doenças, as quais podem ser fatais em determinados indivíduos. A infecção pelo vírus influenza em idosos, por exemplo, pode apresentar complicações severas e até mesmo o óbito. Desta forma, a vacinação em idosos, de um modo geral, ameniza a severidade da doença.

Cada país possui uma relação de vacinas em suas campanhas, de acordo com as doenças presentes em seu território. Desde o nascimento do bebê até a terceira idade existe um programa de imunização obrigatório. Algumas vacinas são apenas necessárias em alguns casos como, por exemplo, em viagens para regiões endêmicas. Casos especiais deverão ser avaliados, como os de alergias aos componentes das vacinas, os de gravidez e os de imunização com vírus vivo, o qual não pode ser administrado em indivíduos imunodeprimidos.

Como vimos, várias doenças podem ser prevenidas por vacina, evitando possíveis complicações e até mesmo o óbito em determinadas classes de indivíduos. Dentre estas vacinas, é possível prevenir várias doenças, como febre amarela, hepatite B, sarampo, poliomielite e outras.

Desde 1937, a Fiocruz (antigo Instituto Soroterápico de Manguinhos) desenvolve a técnica da produção da vacina contra febre amarela, inoculando o vírus 17D em ovos de galinha embrionados (SPF). O tempo de imunidade conferida por esta vacina é de 10 anos e é contraindicada em indivíduos com histórico de alergia às proteínas do ovo e da galinha.

Figura 7. Produção de vacina contra febre amarela – 1959 - Fiocruz (arquivo particular do Dr. José Fonseca da Cunha)



Outra doença prevenível por vacina, principalmente para os profissionais da saúde, é a hepatite, causada pelo *Vírus da hepatite B*, que pode levar a um quadro severo, crônico e fatal. Além disso, a hepatite B é uma das principais causas de câncer de fígado. Assim, a vacina para combater esse vírus previne não apenas a hepatite B, mas também o desenvolvimento de câncer hepático. A produção dessa vacina baseia-se no emprego de fragmentos de antígeno “s” do *Vírus da hepatite B* (*HbsAg*), um importante imunógeno, para a indução da formação de anticorpos, o que não representa um risco de causar a doença.

Como também verificado anteriormente, para a febre amarela, a duração da imunização, nesse caso, é de 10 anos, conferida após um correto esquema de vacinação (três doses com intervalos de 1 a 3 meses).

A vacina contra o sarampo é produzida por Biomanguinhos, unidade da Fiocruz desde 1982, empregando a tecnologia fornecida pelo Instituto Biken por cooperação entre o Brasil e o Japão. Nesta vacina, o vírus é inoculado em células denominadas “fibroblastos de pinto”, obtidas de embriões de galinha com 10 a 11 dias de desenvolvimento, utilizando a cepa Biken CAM 70.

As campanhas de vacinação contra o sarampo em crianças menores de um ano permitiram uma redução do número de casos a partir de 1992.

A poliomielite foi considerada erradicada do Brasil, graças às contínuas campanhas de vacinação no nosso país utilizando a vacina Sabin, coordenadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Entretanto, o vírus ainda circula em diversos pontos do mundo, como em alguns países da África e da Ásia. Sabin é a vacina utilizada em imunizações de rotina no Brasil. Os principais alvos das campanhas são as crianças menores de 5 anos que recebem a vacina e começam, então, a eliminar os vírus junto com as fezes por cerca de um mês e meio, o que pode levar a uma “vacinação” secundária de outras pessoas. Os indivíduos imunizados produzem anticorpos contra os três sorotipos (1, 2 e 3).

Atualmente, existem vários tipos de vacinas, como as atenuadas, as inativadas, as de subunidades, as recombinantes e as de ácido nucleico ou de DNA, ainda em fase de estudos clínicos. As atenuadas consistem na presença do agente viral vivo modificado, principalmente por passagens sucessivas do agente viral em culturas celulares, permitindo ao vírus a perda da capacidade patogênica, mas mantendo sua capacidade replicativa. Esta vacina tem como principal vantagem a indução de excelente resposta imunológica pelo hospedeiro. Mas, por outro lado, não deve ser usada por indivíduos imunodeficientes, pois pode haver a reversão de vírus vacinal a selvagem nestes indivíduos. Como exemplo desta vacina temos a Sabin, vacina oral contra a poliomielite.

As vacinas inativadas são constituídas por vírus mortos por processos físicos, como a temperatura, ou por processos químicos, como o formaldeído. A vantagem desta vacina é que pode ser utilizada em qualquer indivíduo, pois não há a possibilidade de reversão do vírus vacinal a selvagem. No entanto, a desvantagem é que a resposta imunológica não é tão boa. A vacina contra a raiva exemplifica esta categoria de vacinas.

As vacinas de subunidades consistem de fragmentos do agente viral, os quais são moléculas importantes na indução de anticorpos protetores como,

por exemplo, a vacina contra a influenza, que consiste das hemaglutininas e neuraminidases do vírus. A grande vantagem destas vacinas é não expor o indivíduo ao agente viral como um todo.

As vacinas atenuadas são as mais antigas, surgiram há mais de 200 anos, marcando o início da imunologia como ciência. Estas vacinas foram desenvolvidas por um pesquisador inglês chamado Edward Jenner, o qual utilizou o vírus da *vaccínia* para imunizações contra a varíola, doença epidêmica, responsável pela morte de milhões de pessoas. O chamado vírus *vaccínia*, causava lesões em bovinos e Jenner observou que ordenhadores raramente tinham varíola. Ele teve a ideia de coletar o vírus de animais e usá-lo, com sucesso, para vacinar pessoas contra a varíola. A varíola é considerada a única doença mundialmente erradicada, pois não existe mais a circulação desse vírus, graças às campanhas de vacinação. A Organização Mundial da Saúde declarou a varíola como erradicada no mundo no dia 8 de maio de 1980. Da mesma forma, havia uma previsão de erradicação da poliomielite até o ano de 2002. Mas, apesar do intenso esforço de todos os países, isso ainda não aconteceu.

Com a introdução da biologia molecular, foi possível a fabricação de vacinas recombinantes, as quais apresentam pequenos peptídeos originados de alguma proteína viral. A obtenção destas moléculas só é possível através da tecnologia da recombinação gênica. A vacina contra a hepatite B, atualmente usada no Brasil, segue esta tecnologia de fabricação.

Ainda em fase de estudos pré-clínicos e clínicos, as vacinas de DNA poderão ser a saída para prevenir algumas doenças virais, as quais são causadas por vírus de alta capacidade de mutação e alto grau de virulência, como o *Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)*.

8. Tratamento

O controle de algumas doenças virais através da quimioterapia foi uma grande conquista das últimas décadas. Devido à característica peculiar dos vírus, que é a de agir como um parasita intracelular obrigatório, durante muito tempo achou-se que seria impossível o desenvolvimento de drogas contra estes agentes. Mas a identificação de enzimas produzidas por estes próprios agentes, e que os possibilitam replicar no interior das células, impulsionou os estudos de drogas capazes de inibir tais enzimas, de modo a não danificar as células do hospedeiro.

Considerando que todas as fases do ciclo de replicação viral requerem a participação de uma enzima, o bloqueio de qualquer uma das referidas fases acarretaria na não formação da partícula infecciosa. Tais etapas do ciclo de replicação viral incluem: adsorção, desnudamento, síntese, maturação e liberação da progênie viral da célula hospedeira.

As drogas antivirais podem atuar interferindo em qualquer uma das etapas da replicação viral, como a adesão à célula, a penetração, a eliminação do envoltório viral para liberar seu material genético e a produção de novas partículas virais por parte da célula. Como os vírus somente replicam no interior das células e utilizam as mesmas vias metabólicas que as células saudáveis, as drogas antivirais são frequentemente mais tóxicas para as células humanas que os antibióticos. Um outro problema das drogas antivirais é que o vírus pode desenvolver rapidamente resistência a elas mesmas.

Na tabela a seguir, encontram-se algumas drogas antivirais, os vírus suscetíveis e os seus respectivos sítios-alvos.

Quadro 4. Mecanismos básicos de ação de drogas antivirais

Drogas antivirais						
A N T I R E T R O V I R A I S	Inibidores de proteases	Saquinavir	Anti-herpéticos	Anti-influenza	Anti-hepatite	Outros
		Indinavir	Aciclovir	Amantadina	Adefovir	Imiquimod
		Azatavir	Cidofovir	Oseltamivir	Lamivudina	Interferons
		Ritonavir	Docosanol	Rimantadina	Entricitabina	Ribavirina
		Nelfinavir	Famciclovir	Zanamivir		
		Amprenavir	Foscarnet	Peramivir		
		Lopinavir	Formivirsen			
		Tipranavir	Ganciclovir			
	Darunavir	Idoxuridina				
	Inibidores de fusão	Enfuvitide	Penciclovir			
	Inibidores de transcriptase reversa	Zidovudina	Trifluridina			
	Análogo de nucleosídeo	Didadosina	Brivudina			
		Estavudina	Valaciclovir			
		Zalcitabina	Valganciclovir			
		Lamivudina	Vidarabina			
		Entricitabina				
		Abacavir				
Não análogo de nucleosídeo	Neviparina					
	Efavirenz					
	Delavirdina					
Análogo de nucleotídeo	Tenofovir					
	Adefovir					

Mecanismos gerais de ação dos antivirais:

- Amantadina (1966) e Rimantadina (1993): inibem a penetração da partícula viral no hospedeiro, bloqueiam a desencapsulação do genoma viral e a sua subsequente transferência para a célula hospedeira.
- Zanamivir e Oseltamivir: inibidores da neuraminidase.
- Paramivir: impede a liberação de novos vírus da célula infectada.
- Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir e Fanciclovir: Inibição competitiva da DNA polimerase. O trifosfato de Aciclovir é incorporado no DNA viral, impedindo o alongamento da cadeia de DNA. No caso do Valaciclovir, este é convertido em Aciclovir quando ingerido. Já o Penciclovir apresenta potência cem vezes menor que o Aciclovir.
- Ganciclovir e Valganciclovir: atuam na terminação da cadeia por fosforilação, até a forma GCV monofosfato na posição 3. A repetição de “cadeia” é redundante, a não ser que seja realmente necessária.
- Cidofovir: atua na terminação da cadeia por fosforilação, até a forma difosfato, e na incorporação na posição 3.
- Foscarnet: inibe a DNA polimerase, a RNA polimerase e a transcriptase reversa.
- Fomivirsem: complementar à sequência de bases, hibridiza-se e bloqueia a expressão (translação) do RNAm do CMV, inibindo a síntese de proteínas e a replicação viral.
- Interferons: liga-se a receptores de superfície em células infectadas, inibindo a transcrição e a tradução de RNAm viral.
- Imiquimod: indutor tóxico de citocinas que potencializa a produção de alfa-interferon, o qual apresenta efeito antiviral, antiproliferativo e antiangiogênico.

9. Diagnóstico Laboratorial

Os diferentes métodos de diagnóstico dos vírus permitem a identificação da morfologia e das proteínas, além do ácido nucleico. Muitas vezes é necessário utilizar mais de um método, a fim de se ter uma melhor definição diagnóstica, já que existem diferentes vírus que apresentam morfologia semelhante. Desta forma, o diagnóstico não pode ser baseado apenas neste aspecto morfológico outros aspectos deverão ser considerados para um diagnóstico preciso.

Com a utilização de animais de laboratório e das culturas de células, é possível isolar e identificar estes agentes. Devido à dificuldade do isolamento de um vírus a partir de espécimes clínicos (secreções diversas, urina, fezes, líquido cefalorraquidiano, pele, líquido pleural, saliva, soro, etc.), os ensaios sorológicos são uma alternativa e permitem a avaliação indireta do vírus, pela detecção de anticorpos específicos, tanto na fase aguda da doença, quanto na de convalescença.

A realização dos ensaios laboratoriais para o diagnóstico viral deve obedecer a todas as normas de Biossegurança e boas práticas de laboratório (ver capítulo 1 do volume 1).

9.1. Isolamento dos vírus

Os vírus, ao contrário de outros microrganismos, só se replicam em células vivas. Desse modo, seu isolamento apenas é possível quando se utiliza um hospedeiro vivo, como a cultura de células, os animais de laboratório e os ovos embrionados.

9.1.1. Cultura de células

As células de mamíferos foram cultivadas pela primeira vez em laboratório há pouco mais de 70 anos. Em meados do século XX, um grupo de pesquisadores isolou o *Poliovírus* em cultura de células. A partir daí, uma

infinidade de famílias virais foi isolada e identificada, sendo algumas destas não associadas às doenças da época (ver detalhes no capítulo 4 do volume 2).

Por meio da microscopia ótica, a presença do vírus é identificada de forma indireta, através de alterações morfológicas na célula, denominadas efeito citopático (CPE).

9.1.2. Animais de laboratório

Esse método não é muito utilizado atualmente por dois motivos principais: o primeiro, pela dificuldade de aprovação do uso pelo Comitê de Ética de Animais de Laboratório e de Biossegurança, que sugere, quando é viável, a utilização de outros métodos; o segundo, pelo tempo demandado para o desenvolvimento da doença no animal. Na maioria das vezes não é possível reproduzir a doença humana em animais, sendo difícil a correlação com a encontrada em humanos. (ver capítulo 4 do volume 1).

9.1.3. Ovos Embrionados

Os ovos utilizados para o cultivo de alguns vírus são os de galinha embrionados, como SPF (*Specific Pathogen Free*). A escolha destes se deve a cinco critérios:

- Disponibilidade do material.
- Facilidade de crescimento e manipulação, uma vez que não é necessário cuidado com manejo e alimentação.
- Meio constante com composição qualitativa, possuindo grande concentração de nutrientes.
- Ausência da produção de anticorpos pelo embrião (livre de patógenos);
- Meio estéril, enquanto o ovo estiver fechado.

Neste hospedeiro, existem diferentes sítios para a inoculação do vírus (saco alantóide, cavidade amniótica, membrana corio-alantoide e gema). A escolha de um deles é dependente do tropismo viral. A confirmação da infecção é baseada na presença de membrana (efeito citopático), deformação e morte do embrião.

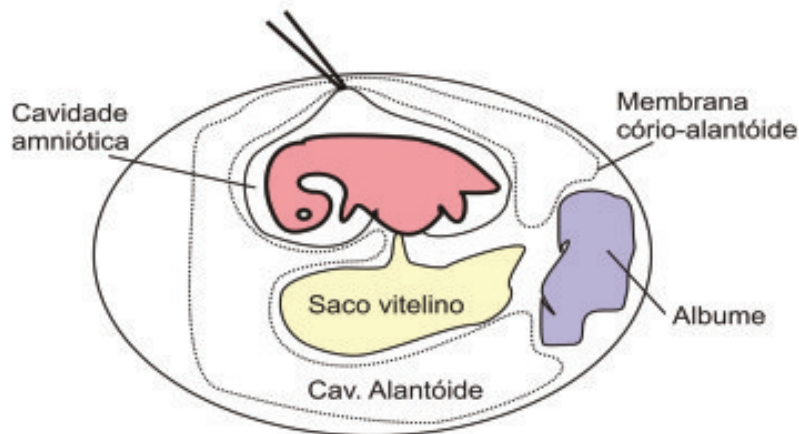
Os procedimentos que devem ser seguidos para a realização desta técnica são:

- Manutenção do ovo de galinha embrionado SPF em estufa a 37 graus Celsius, com umidade de 55% e sob constante movimento, simulando a situação real (chocadeira mecânica).
- Antes da inoculação é indispensável a inspeção dos ovos, através do ovoscópio⁸. Todos os embriões devem estar vivos.
- Em média, o material suspeito é inoculado de 6 a 8 dias após a inspeção dos ovos.
- Escolher a região para a inoculação de acordo com o tropismo do vírus, sendo:

Região	Inoculação de
Saco alantoide	Vírus da gripe e da caxumba
Cavidade amniótica	Vírus da encefalite
Membrana corioalantoide	Vírus da herpes, varíola e sarampo
Saco vitelino	Vírus da raiva

⁸ Equipamento de iluminação utilizado para visualizar o interior do ovo.

Figura 8. Esquema do ovo embrionado de galinha - desenhado por Raphael dos Santos Stephens.



9.2. Identificação direta e indireta dos vírus

O diagnóstico pode ser feito pela detecção direta do vírus, ou por parte dele, como as proteínas e o ácido nucleico. Assim como é possível fazermos o diagnóstico indireto, identificando alterações causadas pelo agente ou pelos anticorpos gerados devido à presença dos vírus.

9.2.1. Microscopia eletrônica (ME)

A ME utiliza o microscópio eletrônico, o qual emite feixes de elétrons sobre o material, de modo que a visualização do objeto seja possível. Este método se subdivide em microscopia eletrônica de varredura e de transmissão. Os elétrons transmitidos, parcialmente absorvidos pelo objeto, servem para formar a imagem no microscópio eletrônico de transmissão. Na microscopia de varredura são produzidas imagens de alta resolução a partir da superfície de uma amostra, demonstrando uma aparência tridimensional característica, que são úteis para avaliar a estrutura superficial de uma determinada partícula (ver capítulo 1 do volume 2).

9.2.2. Ensaio imunológico

A resposta imune tem papel fundamental na defesa contra agentes infecciosos e constitui o principal impedimento para a ocorrência de infecções disseminadas, habitualmente associadas com um alto índice de mortalidade. Os métodos mais empregados para o diagnóstico virológico, devido à sua praticidade e seu baixo custo em relação aos outros, são os que se baseiam na interação de alguns antígenos virais com anticorpos específicos. Os anticorpos e os antígenos virais podem ser dosados a partir de secreções seromucosas, como urina, fezes, líquido cefaloraquidiano, tecidos, soro, etc. A quantidade e as características dos anticorpos e antígenos obtidos são determinadas utilizando-se ensaios. Estes ensaios são designados de sorológicos, pois inicialmente utilizou-se soro para a realização de tais métodos. Algumas modalidades destes métodos são: neutralização, precipitação, aglutinação, imunocitologia e imunoenzimáticas (ver capítulo 1 do volume 4).

9.2.2.1. Neutralização de vírus com anticorpos

Em nível celular, as alterações nas células infectadas por vírus variam de morfológicas a de crescimento, como arredondamento celular, presença de inclusões, rompimento e fusões celulares. As técnicas de neutralização com anticorpos se baseiam na infecção viral em cultura de células e o bloqueio da replicação viral por anticorpos neutralizantes. Este método mede a capacidade dos anticorpos, presente nas amostras de soro do paciente, em neutralizar os vírus, ou seja, reduzir ou eliminar o efeito citopático produzido pelos vírus nas células infectadas. A soroneutralização é um ensaio que permite a titulação dos anticorpos para determinados vírus, presentes no sangue do paciente.

9.2.2.2. Precipitação

As reações de precipitação podem ser realizadas em meio líquido ou gelatinoso. Existem duas modalidades desta reação:

A) Imunodifusão Radial Simples

No gel de agarose que recobre uma lâmina de vidro, o soro específico é incorporado e, em orifícios feitos no gel, são adicionadas diferentes concentrações do antígeno. Durante a incubação, ocorre a difusão do antígeno na agarose, com a formação de complexos antígeno-anticorpo. Os complexos precipitam e formam um halo ao redor do orifício. Esta reação é visualizada pela coloração do gel após o término da reação.

B) Imunodifusão Dupla

Introduzem-se anticorpos e antígenos em diferentes zonas de um gel de agar. Durante a incubação, ocorre a difusão do anticorpo em direção ao antígeno, ou vice-versa. Ocorre então a formação de complexos antígeno-anticorpo insolúveis, que precipitam e irão formar linhas entre os orifícios. É a formação da linha de precipitação (identidade) que indica a presença de anticorpos ou antígenos específicos.

9.2.2.3. Inibição de Hemaglutinação

Esta metodologia se baseia na propriedade de certos vírus em aglutinar hemácias. A reação consiste em reagir diluições dos soros dos pacientes com um antígeno hemaglutinante, previamente titulado. Havendo anticorpos na amostra, estes irão inibir a hemaglutinação. Caso contrário, o vírus irá aglutinar as hemácias.

9.2.2.4. Imuno-histoquímica

É uma técnica que permite localizar componentes tissulares *in situ* de forma direta ou indireta, e está baseada na conjugação de marcadores (fluorocromos, enzimas, dentre outras) a moléculas de imunoglobulina, a fim de se visualizar a reação antígeno-anticorpo.

A) Imunoperoxidase

Técnica que utiliza como marcador a enzima peroxidase, originando uma molécula visível ao microscópio óptico. Esta técnica é muito utilizada para o diagnóstico de HPV.

B) Imunofluorescência

Técnica que utiliza como marcadores compostos como a fluoresceína e a rodamina, que ao serem expostos à luz Ultravioleta do microscópio de fluorescência, emitem uma fluorescência que é visível aos nossos olhos. Esta técnica é muito utilizada para o diagnóstico de várias doenças virais como Citomegalovírus e HIV.

9.2.2.5. Ensaio imunoenzimático

A) *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* – ELISA

Este é um dos principais métodos utilizados para o diagnóstico de doenças virais, permitindo a detecção de anticorpos específicos no soro ou plasma sanguíneo. Este ensaio baseia-se na reação antígeno-anticorpo, onde uma das duas moléculas é marcada com uma enzima como, por exemplo, a peroxidase. Neste ensaio inclui-se também uma substância cromogênica e um substrato específico para a enzima. A positividade do resultado está relacionada à presença de cor, significando que houve reação de um antígeno. A intensidade da cor permite uma análise quantitativa do resultado.

B) *Immunoblotting*

É um método utilizado para determinar a quantidade relativa e o peso molecular de uma proteína presente em uma mistura de proteínas ou de outras moléculas. A mistura é primeiramente submetida a uma separação analítica, geralmente por eletroforese em gel de poliacrilamida

(SDS-PAGE), de modo que as moléculas serão separadas de acordo com os seus pesos moleculares. O espectro de proteínas separadas é então transferido do gel para uma membrana suporte, por ação de capilaridade ou eletricidade (*eletroblotting*), de modo que a membrana adquira uma réplica do espectro das moléculas. A posição do antígeno proteico na membrana pode, então, ser detectado pelo acoplamento de um anticorpo marcado, específico para aquela proteína. Este método pode ser usado como confirmatório para o HIV.

9.3 Ensaios Moleculares

9.3.1- PCR (reação em cadeia da polimerase)

Praticamente qualquer microrganismo pode ser pesquisado pela técnica da PCR. Agentes como vírus, bactérias, fungos e protozoários podem ser identificados nos mais diferentes tipos de amostras e líquidos biológicos.

A capacidade de amplificar muitas vezes o ácido nucleico viral permite que, através desta técnica, uma pequena quantidade de partículas virais sejam detectadas.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma técnica razoavelmente rápida, com elevado grau de sensibilidade e especificidade, utilizando quantidades mínimas de DNA ou RNA. Para esta reação são necessárias algumas enzimas como a DNA polimerase, enzima responsável pela replicação, uma região específica do ácido nucleico pesquisado (*Primer*), nucleotídeos, dentre outros reagentes, além de equipamentos, como o termociclador.

9.3.2. Hibridização

Tendo-se em vista que os vírus possuem ácido nucleico, o emprego de técnicas que sejam capazes de detectar esta molécula viral faz-se importante. A hibridização de fitas de DNA de diferentes fontes forma a base de um conjunto de técnicas essenciais à prática moderna da genética molecular. É possível se detectar uma sequência específica de DNA ou gene alvo, hibridizando aquela região alvo

com uma sequência complementar de bases (sonda), usualmente marcada com alguma molécula. O processo de hibridização molecular pode ocorrer entre duas fitas de DNA /RNA ou entre uma de DNA e outra de RNA. As técnicas de hibridização podem variar para se detectar uma molécula de RNA específico em vez de uma de DNA, o que permitiria verificar se um gene em particular se encontra ativo ou inativo.

A Sonda é um segmento conhecido de DNA ou de RNA, obtido por clonagem molecular ou síntese química, que é complementar a uma sequência de interesse e que contém uma “marcação” (radioisótopo ou marcador químico), a qual permite a sua visualização e o acompanhamento da reação.

Esse processo é altamente específico e controlável, e a sensibilidade dos métodos por sonda pode ser aumentada pela amplificação específica de algumas sequências virais por PCR.

10. Características das principais famílias

A disseminação viral em humanos decorre de milhares de anos, caracterizando a relação mais íntima do homem com outros seres no contexto ambiental. Os vírus têm dimensões em nanômetros, apresentam simplicidade estrutural e dependência pela célula hospedeira. Por este fato, mantém-se a ideia de que são parasitas intracelulares obrigatórios e também são capazes de alterar parcialmente o DNA da célula hospedeira.

Os vírus infectam diferentes espécies de hospedeiros; os que infectam animais, principalmente, são, agrupados de acordo com a estrutura de seu genoma e, assim, classificados em famílias (Quadro 1). Os critérios dessa classificação envolvem a natureza do ácido nucleico, o que possibilita vários mecanismos de replicação. Esse processo, assim como a natureza das infecções que causam, tem contribuído com a organização das características das famílias virais.

A grande maioria dos vírus que infectam vertebrados apresenta o RNA como ácido nucleico devido a esse tipo de ácido apresentar uma alta taxa mutagênica, que durante a sua evolução resultou em uma grande diversidade

viral. Por esses vírus serem menos específicos do que os de DNA, infectam uma variedade maior de espécies animais, acarretando várias zoonoses.

Quadro 5. Classificação dos vírus em famílias, com base em algumas de suas propriedades

Genoma e características físicas				
Ácido Nucleico	Simetria do capsídeo	Envelope	Natureza física dos ácidos nucleicos	Família viral
DNA	Icosaédrica	Ausente	fs	<i>Parvoviridae</i>
				<i>Papillomaviridae</i>
				<i>Polyomaviridae</i>
		Presente	fd	<i>Adenoviridae</i>
				<i>Herpesviridae</i>
				<i>Iridoviridae</i>
		<i>Poxviridae</i>		
Complexa		fd / fs, circular	<i>Hepadnaviridae</i>	
RNA	Desconhecida ou complexa		fs	<i>Coronaviridae</i>
				<i>Flaviviridae</i>
			fs, segmentado	<i>Arenaviridae</i>
	Icosaédrica	Ausente	fs	<i>Caliciviridae</i>
				<i>Togaviridae</i>
				<i>Picornaviridae</i>
		fd	<i>Birnaviridae</i>	
	Desconhecida ou complexa	Presente	fs	<i>Retroviridae</i>
	Icosaédrica	Ausente	fs, linear	<i>Astroviridae</i>
			fd, segmentado	<i>Reoviridae</i>
	Helicoidal	Presente		<i>Orthomyxoviridae</i>
			fs	<i>Paramyxoviridae</i>
				<i>Rhabdoviridae</i>
			<i>Filoviridae</i>	
	fs, segmentado	<i>Bunyaviridae</i>		

fs: fita simples; fd: fita dupla

10.1. *Parvoviridae*

A família *Parvoviridae* engloba os menores vírus DNA existentes, considerando que o prefixo *parvo* deriva do latim e significa “pequeno”.

Esta família está dividida em duas subfamílias: *Parvovirinae* e *Densovirinae* (BERNS *et al.*, 1996). A primeira infecta vertebrados e a segunda, invertebrados, principalmente insetos. A subfamília *Densovirinae* está dividida em três gêneros: *Densovírus*, *Interavírus* e *Brevidensovírus*. Já a subfamília *Parvovirinae* constitui-se de outros três gêneros: *Parvovírus*, *Erytrovírus* e *Dependovírus*.

○ *Parvovírus* é responsável por infecções de vários animais, incluindo cães, raposas, suínos e outros. ○ *Erytrovírus*, antes descrito como *Parvovírus B19*, recebeu este nome por seu tropismo pelas células eritropoieticas. Este é o mais estudado, por estar associado, em humanos, a doenças como o eritema infeccioso, a artropatia e a crise aplástica⁹. Além dos problemas causados na gestação, como o aborto espontâneo e a hidropsia fetal¹⁰. Além disso, a infecção por esses vírus causam efeitos citotóxicos e a inibição da eritropoiese

○ *Dependovírus* pertence ao grupo vírus Adenoassociado, pois precisam de um vírus auxiliar para uma fase específica do ciclo (replicação do DNA), seja ele um *Adenovírus* ou um *Herpesvírus*.

○ vírion é constituído por um genoma de DNA linear de fita simples, o qual apresenta de três a quatro genes. A partícula viral tem um capsídeo com simetria icosaédrica, desprovido de envelope.

Os *Parvovírus* não podem induzir a síntese de DNA na célula hospedeira e requerem a divisão celular para a sua replicação. Devido a isso, seus efeitos patogênicos estão relacionados a um estágio particular da diferenciação celular. Tais efeitos são mais evidentes no desenvolvimento fetal, especificamente no epitélio intestinal e no sistema hematopoiético.

⁹ Evento agudo, transitório, que complica a anemia hemolítica crônica, caracterizado por uma parada transitória da eritropoiese e uma ausência de precursores de eritrócitos na medula óssea (Oliveira 1994).

¹⁰ É caracterizada pelo acúmulo anormal de líquidos nos tecidos ou em determinadas cavidades do corpo.

A disseminação do vírus ocorre pelas fezes, urina, saliva, secreções nasais e provavelmente por contato com fluidos genitais. Os *Parvovirus* não se replicam adequadamente em cultura de células, por isso, geralmente não se consegue detectar seu efeitos citopáticos. Além disso, não são patogênicos na maioria dos hospedeiros adultos. Entretanto, em jovens de algumas espécies, os *Parvovirus* podem causar drásticos efeitos patogênicos.

10.2. *Papillomaviridae*

Até o sexto relatório de 1995, do ICTV, os gêneros *Papillomavirus* e *Polyomavirus* pertenciam à família *Papovaviridae*. No sétimo relatório foi criada a família *Papillomaviridae*, sendo incluído o gênero *Papillomavirus*. O nome papilomavírus deriva da combinação dos termos *papila*, de origem latina, diminutivo de *papula*, projeção ou saliência em forma de mamilo; e *oma*, de origem grega, que representa as tumorações ou os entumescimentos.

Os vírus desta família apresentam capsídeo não envelopado, com simetria icosaédrica, com diâmetro de 40 a 55 nm e com 72 capsômeros. O genoma representa 10-13% do peso do vírion e alberga uma fita dupla de DNA circular, não segmentado, com 5.300 a 8.000 nucleotídeos; sendo a guanina e a citosina responsáveis por 40-50% do conteúdo.

Os vírus dessa família infectam vertebrados, mais especificamente mamíferos, incluindo o homem. A família *Papillomaviridae* é constituída pelos 16 gêneros, incluindo centenas de tipos virais.

Os gêneros definidos pelo ICTV são: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Deltapapillomavirus*, *Epsilonpapillomavirus*, *Zetapapillomavirus*, *Etapapillomavirus*, *Thetapapillomavirus*, *Iotapapillomavirus*, *Kappapapillomavirus*, *Lambdapapillomavirus*, *Mupapillomavirus*, *Nupapillomavirus*, *Xipapillomavirus*, *Omikronpapillomavirus* e *Pipapillomavirus*.

As espécies de *Papillomavírus* têm a nomenclatura de acordo com o grupo de seres que elas infectam: *Bovine papillomavirus* (BPV), *Canine papillomavirus*, *Cottonnail rabbit papillomavirus*, *Deer papillomavirus*, *European elk papillomavirus*, *Human papillomavirus* e *Ovine papillomavirus*.

O *Papillomavírus humano* (HPV) é o mais conhecido, sendo o causador de tumores benignos e malignos de pele e das mucosas. O desenvolvimento desses tumores depende de vários fatores, como tabagismo, alcoolismo, múltiplos parceiros sexuais, início precoce da vida sexual e gravidez, principalmente antes dos 18 anos. Pertencem ao gênero *Papillomavirus* e à espécie *Human papillomavirus*. São ainda classificados em genótipos, de acordo com as sequências do gene L1.

O HPV é uma das causas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). A transmissão do HPV ocorre, na maioria dos casos, pelo contato sexual, não precisando necessariamente haver a penetração, mas apenas com um contato íntimo. Outras formas de contágio, menos frequentes, podem ocorrer pelo uso de instrumentos ginecológicos não esterilizados, compartilhamento de roupas íntimas contaminadas, dentre outros. Após a entrada do vírus no organismo, inicia-se o período de incubação, que varia de três semanas a oito meses. Em alguns casos, não ocorrem sintomas da doença (portador assintomático) e em outros pode levar a neoplasias.

O diagnóstico pode ser feito através dos exames clínico e laboratorial, como Papanicolaou¹¹, Colposcopia¹² e biópsia das lesões suspeitas. Os métodos moleculares, como a PCR, são os mais adequados para a caracterização dos sorotipos virais. O tratamento é feito através de cauterização das lesões e em casos mais graves recomenda-se a retirada cirúrgica da área afetada.

¹¹ Exame ginecológico que consiste na coleta de material do colo uterino para exame em laboratório por microscopia.

¹² Exame clínico onde o médico avalia as alterações, usando uma lente de aumento.

Para a prevenção, o uso da camisinha é o mais adequado, uma vez que outros preservativos não são eficazes. Uma consulta anual pode minimizar as consequências da infecção por HPV.

10.3. *Polyomaviridae*

O prefixo desta família deriva do grego, onde *poli* significa “muito” e *oma*, “tumores”. Apesar do significado do nome, os *Polyomavírus* não costumam produzir tumores nos seus hospedeiros naturais.

Os vírus desta família apresentam em seu genoma o DNA, o qual é circular e de fita dupla, sendo associado às histonas (H2a, H2b, H3 e H4), obtidas do hospedeiro. O vírion com simetria helicoidal, não apresenta envelope e infecta principalmente mamíferos, especialmente humanos. A família *Polyomaviridae* contém apenas um gênero, o *Polyomavírus*. A replicação do vírus ocorre no núcleo e os vírions são liberados por lise celular.

Os *Polyomavírus humanos*, *BKV* e *JCV* são membros do gênero *Polyomavírus*. As infecções primárias por estes vírus ocorrem principalmente na infância e são geralmente assintomáticas. Os vírus podem persistir após a infecção primária na forma latente em vários órgãos, especialmente nos rins. Em pacientes com deficiência imunológica, principalmente pela AIDS, esses vírus podem ser reativados e causar algumas doenças. A reativação do BKV acarreta doenças do trato urinário, como a cistite hemorrágica e outras nefrites, enquanto a reativação do JCV leva a leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Aproximadamente 80% dos adultos do mundo inteiro mostram evidência sorológica para a infecção por JCV, mas, na sua maioria, sem nenhuma manifestação clínica ou histórica de doença. A maioria das pessoas soropositivas apresentam histórico de infecção na infância. A via de transmissão não tem sido muito bem definida, mas é sugerida a transmissão pela água e alimentos contaminados.

Da mesma forma, estima-se que 80% dos adultos de todos os continentes apresentem sorologia positiva para BKV, mas não há evidências de que o BKV cause doença na população imunocompetente. Neste tipo de infecção, as vias de transmissão também ainda não estão bem definidas, embora também haja a possibilidade de transmissão pela água e alimento contaminados. É importante ressaltar que o BKV é estável na água durante várias semanas, aumentando, assim, as chances de transmissão por esse meio. Estudos mostram que o BKV está associado a doenças que afetam os rins, pulmões, olhos, fígado e cérebro. No entanto, há fortes evidências da associação do BKV com cistites hemorrágicas e nefrites. Além disso, o vírus tem mostrado uma relação com doenças renais em pacientes transplantados e com a rejeição a enxertos de 2% a 5%.

10.4. *Adenoviridae*

Os Adenovírus foram descobertos em 1953 por Wallace Rowe e cols, que isolaram o vírus da adenoide, por isso o nome Adenovírus. Em 1962, John Trentin e sua equipe mostraram que o Adenovírus humano do tipo 12 causava câncer em *hamsters* jovens. Esta foi a primeira demonstração de uma atividade oncogênica desencadeada por um vírus que infecta humanos. Desde então, os Adenovírus têm sido ligados à indução de alguns cânceres. Além disso, estudos experimentais com os vírus dessa família vêm contribuindo com descobertas no campo da biologia molecular das células eucarióticas, pela facilidade da sua replicação em culturas *in vitro*.

A família *adenoviridae* infecta apenas os vertebrados, principalmente o homem, e classifica-se em quatro gêneros: *AviAdenovírus*, *MastAdenovírus*, *AtAdenovírus* e *SiAdenovírus*, os quais infectam os seguintes grupos de hospedeiros:

- *AviAdenovírus* - aves.
- *MastAdenovírus* - mamíferos.

- *AtAdenovirus* - répteis, aves e mamífero.
- *SiAdenovirus* - anfíbios e aves.

O ICTV está estudando um novo gênero que infecta uma espécie de peixe, mas que ainda não foi definida.

As seis espécies virais existentes nessa família são classificadas de acordo com as características: molecular, físico-química e imunológica, o que permite a separação em seis espécies distribuídas de “A” a “F” (Quadro 7). No gênero *MastAdenovirus* foram descritos até o momento 51 sorotipos que causam infecções em humanos.

Quadro 7. Espécie e sorotipos com seus respectivos locais de infecção. Adaptado de Santos, 2008

Espécie	Sorotipos	Local de infecção	Potencial oncogênico	
			Tumorigenicidade <i>in vivo</i>	Transformação de células
A	12, 18, 31	Trato gastrointestinal	Elevada	+
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50	Trato urinário, pulmões	Fraca	+
C	1, 2, 5, 6	Trato respiratório	Nenhuma	+
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-23, 33, 36-39, 42-49, 51	Conjuntiva, trato gastrointestinal	Nenhuma	+
E	4	Trato respiratório, conjutiva	Nenhuma	+
F	40, 41	Trato gastrointestinal	Nenhuma	+

O genoma de DNA de dupla fita não segmentado contém aproximadamente 30 genes. O capsídeo icosaédrico tem de 80 a 110 nm de diâmetro, com 252 capsômeros, dos quais 12 são pentágonos (*pentons*) e 240 hexágonos (*hexons*). As espécies são caracterizadas pela presença de antígenos específicos encontrados no capsômero hexagonal. O vírion possui uma longa projeção que se estende do vértice até cada um dos 12 capsômeros pentagonais. A projeção de hemaglutinina é antigenicamente distinta em cada sorotipo. Dessa forma, é possível se determinar o tipo específico de vírus utilizando-se um teste de inibição da hemaglutinação.

A transmissão pode ocorrer por contágio direto ou indireto, seja pela via oral-fecal, através da água e alimentos contaminados, seja pelos aerossóis, além das secreções oculares e respiratórias. A replicação viral ocorre no epitélio das vias respiratórias superiores, na conjuntiva e também no epitélio intestinal. Após a sua adesão à célula hospedeira, o vírus sofre desnudamento e seu DNA migra para o núcleo. Os genes precoces são transcritos pela RNA polimerase DNA-dependente da célula. O RNA mensageiro (RNAm) precoce transcreve as futuras proteínas não estruturais no citoplasma. O RNAm tardio transcreve as futuras proteínas estruturais. Finalmente, a partícula viral é “montada” no núcleo e o vírus é liberado por lise da célula hospedeira.

Os *Adenovírus* apresentam distribuição mundial, com características endêmicas na maior parte das regiões. Alguns surtos em locais de contato estrito, como no caso de alojamentos, foram relatados. As infecções podem ocorrer em todas as estações do ano, apresentando ocorrência maior no final do inverno, na primavera e no início do verão. No inverno, os *Adenovírus* têm sido responsáveis por 25% de hospitalização por febre e doenças do trato respiratório inferior em recrutas militares. A maioria das infecções é branda, sendo os casos fatais e de sequelas associados aos pacientes imunocomprometidos. Estima-se que essa infecção seja responsável por 2% a 5% de todas as infecções respiratórias, ocorrendo em todas as faixas etárias, com predominância na infância.

10.5. *Herpesviridae*

O nome da família vem de um verbo grego *herpein*, que significa “rastejamento”. O nome se refere ao fato de os membros da família causarem infecções latentes recorrentes com progressão lenta. A família *Herpesviridae* é representada por vírus que infectam os vertebrados, incluindo aves, peixes e vários mamíferos, principalmente humanos. Apresentam uma grande importância médica por estarem envolvidos em muitas doenças. Essa família possui uma grande variação de vírus, devido à ampla ocorrência e diversidade, e é classificada em 3 subfamílias: *Alphaherpesvirus*, *Bethaherpesvirus* e *Gammaherpesvirus*.

A subfamília *Alphaherpesvirus* inclui os gêneros vírus *Herpes Simplex 1* e *2* (HSV-1 e HSV-2), responsáveis, respectivamente, pela infecção da mucosa labial e genital e são vulgarmente conhecidos como Herpes. Essa subfamília inclui também o *Vírus da Varicela-zoster* (HHV-3, *Human Herpesvirus-3*), cuja doença é conhecida como catapora. A segunda subfamília compreende o *Citomegalovírus* (ou HCMV, *Human Cytomegalovirus*, ou HHV-5, *Human Herpesvirus-5*), que causa um tipo de mononucleose infecciosa, os *Herpesvirus 6 e 7* (HHV-6 e HHV-7, *Human Herpesvirus-6 e 7*), responsáveis pela doença infantil infecciosa roséola. A última subfamília tem como representantes o vírus *Epstein-Barr* (EBV)-4, agente etiológico da infecção popularmente conhecida como “doença do beijo” ou mononucleose infecciosa, além de estar envolvido na patogênese de alguns tumores, como o linfoma de Burkitt e o carcinoma nasofaríngeo e o *Herpesvirus-8* (HHV-8, *Human Herpesvirus-8*, ou KSHV), associado ao sarcoma de Kaposi.

Esta família agrupa vírus que apresentam tamanho médio de 120 a 200 nm de diâmetro, com fita dupla de DNA. Geneticamente é a segunda família mais complexa de vírus, pois existem 160 genes em cada espécie. O vírion é icosaédrico com 162 capsômeros, envelopado, apresentando morfologia que vai de esférica até pleomórfica. O genoma não é segmentado e contém fita dupla de DNA com 120 mil a 220 mil nucleotídeos, dos quais 35-75% são

guanina e citosina. O genoma viral codifica proteínas estruturais e não estruturais localizadas no envelope e no capsídeo. Os lipídios virais são derivados das membranas nuclear e celular da célula hospedeira.

Como descritos anteriormente, os gêneros são acompanhados por números e estão associados a diferentes patologias, entretanto, eles possuem como característica principal, o fato de desenvolverem no hospedeiro, infecção crônica, mantendo-se latentes por longos períodos dentro da célula, sem destruí-la. São vírus extremamente infecciosos, porém com prognóstico geralmente benigno. Estima-se que 97% da população mundial já tenha tido contato com esse vírus e uma grande parte não apresentou nenhum sintoma. Alguns vírus desta família podem apresentar neurotropismo, levando ao desenvolvimento de encefalites; outros são linfotrópicos, isto é, possuem afinidade pelos linfócitos, o que poderá desencadear distúrbios do sistema imunitário, inclusive, tornando-se um problema de saúde pública, por causar infecções graves em pacientes imunodeficientes, por exemplo, com AIDS.

Quadro 8. Patologia, transmissão e diagnóstico

Vírus	Patologia	Transmissão	Diagnóstico
<i>Herpes simplex 1 e 2</i>	Gengivostomatite e Herpes labial (<i>HSV1</i>); Herpes genital (<i>HSV2</i>); Conjuntivite, queratite e encefalite herpética, principalmente em doentes imunodeprimidos, e Herpes neonatal	Contato direto com a mucosa lesionada	Pesquisa de antígeno (métodos moleculares e sorológicos)
<i>Varicella-zoster - VZV3</i>	Vesículas cutâneas nas áreas central e laterais do corpo	Contato direto com as lesões e aerossóis	Isolamento em cultura celular, imunofluorescência indireta e PCR

<i>Epstein-Barr EBV4</i>	Mononucleose infecciosa, Doença linforreticular progressiva, Leucoplasia de células em cabeleira, Linfoma de Burkitt, Carcinoma nasofaríngeo	Contato direto com a saliva	Métodos sorológico e molecular
<i>Citomegalovírus - CMV5</i>	Infecção congênita, causando nascimento prematuros e malformações no feto.	Contato com secreções e sangue infectados	Isolamento em cultura celular, sorologia e diagnóstico molecular
<i>Vírus HH6, HH7 e HH8</i>	HH6, HH7 - Exantema súbito HH8- Sarcoma de Kaposi, Linfoma de células B e Doença de Castleman	Contato ou por aerossóis	Métodos sorológicos e molecular

10.6. *Iridoviridae*

O prefixo é derivado de *Íris*, deusa grega do arco-íris, uma vez que alguns componentes desta família apresentam iridescência, um fenômeno ótico que faz certos tipos de superfícies refletirem as cores do arco-íris.

Esta família está dividida em cinco gêneros: *Chloriridovirus*, *Iridovirus*, *Lymphocystivirus*, *Megalocytivirus* e *Ranavirus*. Os dois primeiros são parasitas estritos de invertebrados, apesar do *Iridovirus* já ter sido relatado em lagartos. Os gêneros *Lymphocystivirus* e *Megalocytivirus* já foram encontrados em peixes e o *Ranavirus* em anfíbios, répteis e, recentemente, foi relatada a infecção em leopardos, provenientes da Etiópia.

Os vírus dessa família apresentam de 140 a 303 kb, o genoma é DNA de fita dupla, apresentando de 150 mil a 280 mil nt, e simetria icosaédrica. Em relação ao envelope, ele pode estar ausente ou presente, dependendo da maneira de como o vírus sai da célula (lise ou brotamento). O gênero Iridovírus entra na célula hospedeira através de viropexia (endocitose).

A importância desta família está muito ligada ao fato de causar doenças em uma variedade de peixes comercialmente importantes e de ser uma das famílias virais mais prevalentes em insetos.

10.7. Poxviridae

O prefixo *Pox* de *Poxviridae* é de origem inglesa e significa “vesículas”, as quais caracterizam a infecção por esses vírus. Esta família divide-se em duas subfamílias, *Chordopoxvirinae* e *Entomopoxvirinae*. A primeira compreende os gêneros: *Orthopoxvirus* (espécie: *Vaccinia vírus*), causador da varíola bovina (*cowpox*) e da varíola humana (*smallpox*); *Parapoxvirus* (espécie: *Orf vírus*); *Avipoxvirus* (espécie: *Fowlpox vírus*); *Capripoxvirus* (espécie: *Sheeppox vírus*); *Leporipoxvirus* (espécie: *Myxoma vírus*); *Suipoxvirus* (espécie: *Swinepox vírus*); *Molluscipoxvirus* (espécie: *Molluscum contagiosum vírus*); *Yatapoxvirus* (espécie: *Yaba monkey tumor vírus*). E a segunda subfamília engloba os Gêneros: *Entomopoxvirus A* (espécie: *Melolontha melolontha entomopoxvirus*); *Entomopoxvirus B* (espécie: *Amsacta moorei entomopoxvirus*); *Entomopoxvirus C* (espécie: *Chironomus luridus entomopoxvirus*).

Os membros dessa família são considerados um dos maiores e mais complexos vírus que infectam animais. Apesar disso, esses vírus apresentam

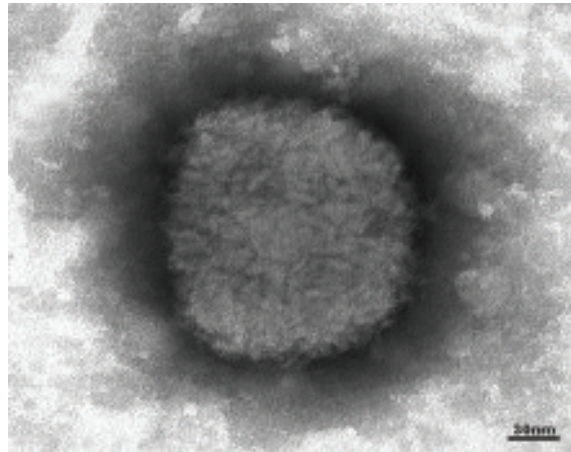
aparência e constituição bioquímica primitivas. Somente a transcrição e replicação do DNA, que ocorrem no citoplasma da célula, é que usam as enzimas codificadas pelo vírus.

Esses vírus infectam tanto vertebrados quanto invertebrados artrópodes. O vírion apresenta envelope tubular ou globular com proteínas estruturais, são geralmente ovoides, pleomórficos, e medem de 160 a 190 nm de diâmetro ou altura. O genoma de DNA não é segmentado e apresenta fita dupla contendo aproximadamente de 130 mil a 375 mil nucleotídeos, dos quais 20% (nos Entomopoxvírus) e 35% a 64% (nos demais) são constituídos por guanina e citosina.

O protótipo dessa família é o *Vírus Vaccinia*, o qual foi usado com sucesso como vacina e, graças as Campanhas de Vacinação na década de 1970 (século XX), foi possível erradicar o vírus da varíola. O vírus *vaccinia* penetra nas células, principalmente por fusão celular, mas ainda não se conhece o receptor responsável pela ligação do vírus à célula.

Outra espécie de Poxvirus, *Molluscum contagiosum virus* (MCV), é conhecida por infectar especificamente humanos. Esta causa uma infecção na pele e na mucosa (pequenas vesículas), normalmente benigna. A transmissão ocorre por meio do contato com o local infectado e é característica da primeira infância. No adulto, já foi encontrada na região genital, por isso, tem sido considerada causadora de Doença Sexualmente Transmissível (DST). O diagnóstico é feito através da clínica, mas quando há dúvidas, o material das vesículas é submetido aos ensaios histológicos.

Figura 9. Microscopia eletrônica do Poxivírus - Foto cedida pela Dr^a Monika Barth/IOC do Laboratório de Morfologia e Morfogênese Viral - IOC/Fiocruz.



10.8. *Hepadnaviridae*

O nome *Hepadnaviridae* é derivado da palavra latina *hepa*, que significa "fígado". Esses vírus recebem esse nome devido às infecções que causam neste órgão.

Esta família é pequena, possuindo dois gêneros: *Orthohepadnavirus*, que infectam mamíferos, e *Avihepadnavirus*, que infectam aves. O primeiro gênero inclui as espécies: *Woodchuck hepatitis virus* (WHV), *Ground squirrel hepatitis virus* (GSHV), *Woolly monkey hepatitis virus* (WMHV) e *Hepatitis B virus* (HBV). Estes infectam, respectivamente, marmotas, esquilos, macacos e o homem. Dentre os membros dessa família, o vírus da hepatite B tem grande importância para humanos, sendo responsável por milhões de casos crônicos no mundo inteiro.

O vírion do HBV (partícula Dane) possui envelope, morfologia esférica, simetria icosaédrica e mede entre 40 a 48 nm de diâmetro. O genoma contém uma molécula de DNA circular, segmentado, de fita dupla, com 3.020 a 3.320 nucleotídeos. O ácido nucleico codifica os

antígenos: HBsAg, HBeAg, HBcAg e HBxAg. Outra característica da espécie HBV é apresentar partículas filamentosas, as quais são incompletas e, portanto, não infecciosas.

Durante o curso da infecção pelo HBV, os antígenos e anticorpos virais (marcadores sorológicos) são passíveis de ser detectados no sangue do indivíduo. Cada um desses marcadores apresenta um significado clínico. No início da infecção pelo HBV, o primeiro marcador sorológico a ser detectado é o HBsAg, pois na fase aguda da doença seus títulos são elevados. Este mesmo antígeno tende a desaparecer na evolução normal para a cura e, quando persiste após esse período, a evolução geralmente é crônica. O segundo é o HBeAg, que normalmente indica alto grau de replicação viral. No caso de evolução normal, o anti-HBe é produzido. O terceiro é o anti-HBc IgM, na fase aguda, e, em seguida, o anti-HBc IgG, em níveis gradativos, o qual persiste para a vida toda, podendo indicar que o indivíduo teve pelo menos um episódio de infecção pelo HBV. O anti-HBs indica recuperação da infecção e imunidade contra o HBV. Para a detecção desses marcadores, o método mais utilizado é o Ensaio Imunoenzimático (ELISA). Entretanto, podem ser realizadas técnicas moleculares de detecção do DNA viral, como a Hibridização, o branched-DNA, ou b-DNA – Chiron, e a PCR. Além disso, existem outros marcadores sorológicos da infecção pelo HBV, como o AgHBx e o anti-HBx, mas estes são pouco utilizados nos exames de rotina, ficando seu uso voltado para pesquisa.

A transmissão do HBV pode ocorrer pelo sangue contaminado (através das vias sexual, transplacentária e perinatal), por compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas, por transfusão de sangue ou hemoderivados, ou ainda por acidentes com material biológico. As consequências da infecção pelo HBV são muito variáveis, podendo o indivíduo infectado ser um portador assintomático. Pode ainda apresentar quadros clínicos que resultem na hepatite fulminante ou apresentar a forma crônica, que pode desencadear

a cirrose ou o carcinoma de fígado. A forma aguda da doença é caracterizada por um longo período de incubação de 45 a 120 dias, com sintomas mais comuns de anorexia, náuseas e vômitos. A icterícia geralmente acontece após uma semana de infecção, assim como a urina escura, a pele pálida e os altos níveis de bilirrubina e transaminases, embora aproximadamente 50% dos casos sejam anictéricos.

A infecção pelo HBV pode, no entanto, ser prevenida por vacinas. As primeiras vacinas eram derivadas de plasma de pacientes com infecção crônica, com o HBsAg inativado por métodos físico-químicos. Atualmente se utilizam vacinas desenvolvidas pela tecnologia do DNA recombinante.

10.9. *Coronaviridae*

Esta família pertence à ordem *Nidovirales*, e apresenta dois gêneros: *Coronavírus* e *Torovírus*. Os primeiros isolados dos *Coronavírus* foram o vírus da bronquite infecciosa, em 1930, o vírus da hepatite de camundongo e o da gastroenterite de porcos, em 1940. Estes dois gêneros apresentam similar organização genômica e uma estratégia de replicação. Entretanto, existem diferenças na morfologia do vírion entre os dois gêneros.

Os *Coronavírus* são divididos em três grupos sorológicos. O I e o II têm sido isolados em mamíferos, enquanto o III, em aves. O sorogrupo II é representado pelos protótipos *HCoV-229E* e *HCoV-NL63*, dentre outros, e o Grupo III é representado pelos protótipos *MHV*, *OC43* e *HKU1*, *SARS-CoV*. O *SARS-CoV* (*Coronavírus* associado a Síndrome Respiratória Aguda Severa) é relacionado, apesar de distante, com todos os outros coronavírus sequenciados.

A partícula completa, ou vírion, apresenta-se com morfologia esférica, envelopada e com cerca de 100 a 160 nm de diâmetro. O genoma alberga um RNA de fita simples, polaridade positiva e com tamanho de aproximadamente 32 Kb.

Dentre as proteínas estruturais do vírion existem as espículas de glicoproteínas, que são receptores de ligação e especificidade. Estes realizam a fusão com a membrana da célula hospedeira, a proteína de membrana, a hemaglutinina e a proteína do nucleocapsídeo, que é uma pequena proteína de envelope.

A maioria dos *Coronavírus* replica-se inicialmente nos tratos respiratório e entérico. Em contraste com a grande maioria dos vírus deste gênero, a infecção do trato respiratório inferior pelo SARS-CoV resulta em sérias complicações, requerendo muitas vezes que o paciente seja internado. Uma extensa epidemia, evidenciada inicialmente na China e depois na Europa, América do Norte e em outras partes da Ásia, foi devido a este vírus, e ocorreu entre os anos de 2002 e 2003, levando à morte milhares de pessoas. Esta infecção é caracterizada por febre acima de 38 graus Celsius, acompanhada de dor de cabeça e outros sintomas. Os sintomas respiratórios são usualmente amenos no início, mas após poucos dias, o paciente desenvolve tosse seca e produtiva, apresentando dispneia.

A transmissão do *Coronavírus* ocorre principalmente através de aerossóis de secreções nasais. Para o diagnóstico laboratorial utiliza-se, principalmente, a imunomicroscopia eletrônica e a sorologia. Até o momento, não existem vacinas no mercado capazes de prevenir esta infecção, mas várias vacinas se encontram em estudos clínicos, e podem ser promissoras.

10.10. *Flaviviridae*

O prefixo *flavi* vem do grego e significa “amarelo”, uma vez que os sinais clínicos associados a esse vírus podem levar à coloração amarelada, que aparece na pele e nos olhos do paciente. A família *Flaviviridae* é composta por três gêneros: *Hepacivirus*, *Pestivirus* e *Flavivirus*. O primeiro gênero tem como única espécie, até hoje identificada, o *Vírus da Hepatite C*. O segundo, agrupa os vírus que infectam mamíferos não humanos, com destaque para os

vírus da diarreia bovina e o vírus da peste suína. O último, de acordo com o VIII Relatório do Comitê Internacional em Taxonomia Viral (ICTV), agrupa aproximadamente 50 espécies de vírus de difícil identificação morfológica e taxonômica, dividindo o gênero em 10 grupos, antígenicamente relacionados. Entre eles, o *virus da Febre Amarela*, o grupo do *Dengue virus* (DENV), o grupo do *Mammalian Tick-borne virus* (TBEV), o grupo do *Aroa virus* (AROAV) e o grupo do *Japanese encephalitis virus* (JEV).

Os vírus desta família possuem como ácido nucleico o RNA de cadeia linear simples, polaridade positiva e comprimento médio entre 9,5 a 12,3 kd. Apresentam capsídeo icosaédrico, o que lhes confere um aspecto esférico, recoberto pelo envelope. E as partículas virais possuem um diâmetro com cerca de 40 a 60 nm.

Os representantes dessa família são considerados Arbovírus, pois possuem artrópodes como vetor. A palavra *arbovírus* é de origem inglesa, *arthropod-borne virus*, que significa “vírus carregado por um artrópode”. Os vírus ficam, então, armazenados no vetor e por vezes proliferam, sem causar danos.

Dois espécies dessa família representam um grande problema de Saúde Pública no Brasil, o *Vírus da Dengue* e o *Vírus da Febre Amarela*. Em relação a dengue foram notificados no Brasil, no período de 1981 a 2006, 4.243.049 casos, incluindo 5.817 casos de dengue hemorrágico/síndrome de choque dengue (FHD/SCD), perfazendo um total de 338 mortes. Segundo dados do Laboratório de *Flavivírus* do IOC/Fiocruz (2007), embora a doença tenha afetado todas as regiões brasileiras, o maior número de casos foi relatado no Nordeste e no Sudeste. Os *Vírus da Dengue (DENV) 1 e 4* foram isolados pela primeira vez na região amazônica do Brasil, em 1981 e 1982. A doença se tornou um problema de saúde pública nacional no estado do Rio de Janeiro, em 1986 e 1990, com circulação de *DENV-2 e 1*, respectivamente. A introdução do *DENV-3* em 2000, também no estado do Rio de Janeiro, levou a uma epidemia com 288.245 casos notificados de

dengue e 91 óbitos. Cepas de vírus identificados em 2002, durante a epidemia, mostrou que o *DENV-3* se expandiu para novas áreas, algo que merece uma avaliação mais aprofundada.

A febre amarela é uma doença infecciosa, que se mantém endêmica nas florestas tropicais das Américas e África. A transmissão para humanos (ciclo urbano) só é possível pela picada de insetos hematófagos da família Culicidae, em especial do gênero *Aedes*. O ciclo silvestre deste vírus se mantém em macacos, que atuam como hospedeiros amplificadores, e insetos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*, que atuam como vetores. Em torno de 90% dos casos, a doença se apresenta de forma benigna, evoluindo para a cura, enquanto em 10% apresentam complicações, podendo ocorrer o óbito em torno de 50% desses casos. Os métodos de diagnóstico incluem o ELISA (IgM), a Cultura de Células (isolamento viral), a Imuno-histoquímica e a PCR. A zoonose (ciclo silvestre) dificilmente será erradicada, mas a doença em humanos (ciclo urbano) é prevenível mediante a vacinação com a cepa 17D do vírus amarílico (ver ítem 7 deste capítulo).

10.11. *Arenaviridae*

Os membros da família *Arenaviridae* (do grego, *arena*, que significa “areia”) estão associados a diferentes espécies de roedores (reservatórios naturais). Esses vírus são esféricos, envelopados e apresentam um diâmetro médio de 110 a 130 nm. O ácido nucleico é composto por duas fitas de RNA circular, segmentado e envolto por proteína NP do nucleocapsídeo.

Esses vírus apresentam caráter zoonótico e possuem elevado poder infectante, pois devido às suas características serem semelhantes as da célula hospedeira, atravessam facilmente a membrana plasmática. Causam febres hemorrágicas severas, com extravasamento capilar e alterações hemorrágicas, levando à elevada taxa de mortalidade.

Essa família é dividida em dois gêneros: *Arenovírus* do novo mundo e *Arenovírus* do velho mundo. Dentre os causadores de doenças em humanos estão:

- *Lassa virus* – Febre de Lassa (África) - Velho mundo;
- *Junin virus* – Febre hemorrágica Argentina, reservatório: *Callomys musculinus* – Novo mundo;
- *Machupo virus* – Febre hemorrágica da Bolívia, reservatório: *Callomys callosus* - Novo mundo;
- *Guanarito virus* – Febre hemorrágica da Venezuela - Novo mundo;
- *Sabia* – Febre hemorrágica do Brasil - Novo mundo.

A transmissão ocorre pelo contato direto com a pele ou quando o indivíduo entra em contato com as excreções, ou material contaminado por elas, de roedores infectados. Pode ocorrer, ainda, por picada de artrópode infectado.

Os sinais clínicos dessa infecção estão associados, principalmente, a febres com extravasamento capilar e alterações hemorrágicas, as quais podem culminar com o agravamento do processo, levando a uma síndrome vascular, a hepatite, ou ainda a uma doença neurológica. A febre de Lassa é iniciada como uma gripe que se torna severa posteriormente.

Como medida de prevenção, deve-se procurar reduzir a população de roedores nos reservatórios, evitar contato com as fezes desses animais e tomar medidas de higiene. O paciente infectado deve ser submetido ao isolamento respiratório e a droga frequentemente empregada é a Ribavirina, via intravenosa.

O diagnóstico é realizado por isolamento viral em camundongo ou em cultura de células, além disso, podem ser empregados métodos moleculares e sorológicos (detecção de IgM específicas).

10.12. *Caliciviridae*

Os integrantes desta família são de grande importância como causadores das gastroenterites humanas. São quatro os gêneros desta família: *Lagovírus* e *Vesivírus*, que acometem apenas hospedeiros animais e são representados, respectivamente, pelos vírus da doença hemorrágica do coelho e vírus do exantema vesicular de suínos. E *Norovírus* e *Sapovírus*, que acometem humanos e animais e são representados, respectivamente, pelos *Vírus Norwalk* e *Vírus do tipo Sapporo*.

O vírion que representa esta família é desprovido de envelope, apresenta estrutura icosaédrica e o seu capsídeo, com dimensão entre 27 a 40 nm, tem uma depressão em forma de taça. Por isso que o prefixo da família recebeu a designação de *calici*. O genoma de aproximadamente 8,3Kb, constitui-se de RNA, fita simples, linear, não segmentado e com polaridade negativa.

A História dos *Norovírus* iniciou-se em 1929, quando Zahorsky propôs o nome de “doença do vômito do inverno”, a fim de descrever as epidemias de gastroenterites virais. Em 1968, O *Center Disease Control* (CDC) investigou uma epidemia causada pela doença do vômito ocorrida em uma escola de *Norwalk*, nos Estados Unidos, onde aproximadamente 50% dos alunos e professores desenvolveram gastroenterite. As partículas virais das fezes dos voluntários infectados foram identificadas pela imunomicroscopia eletrônica.

Os *Norovírus* apresentam cinco grupos genômicos. Dentre eles, o I, II e IV estão envolvidos nas infecções em humanos. O estudo destes agentes é um grande desafio, haja visto que não existe nenhum modelo animal pequeno que reproduza a doença clínica, e nem culturas de células suscetíveis.

A prevalência deste vírus é bastante elevada em vários países e, nos EUA, ocorrem cerca de vinte e três milhões de infecções por ano, durante todo o ano, principalmente nos meses mais frios. Mais de 70% das epidemias de gastroenterites estão associadas a este agente. A transmissão deste vírus se dá por via oral-fecal e sua infecciosidade está associada a baixas

doses, seja nas fezes ou no vômito. A diarreia pelo *Norovírus* é considerada comum em viajantes.

O período de incubação do vírus dura de 24 a 48 horas, podendo variar de 18 a 72 horas. Os sintomas gastrointestinais mais comuns são: náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (4 a 8 evacuações diárias). Já os sintomas sistêmicos são, principalmente, mialgia, dor de cabeça, febre acima de 38 graus Celcius, etc. A imunidade ao vírus não é duradoura, de um modo geral é específica, ou seja, acarreta pouca reação cruzada.

O método laboratorial mais eficaz para o diagnóstico deste vírus é a PCR, capaz de detectar o vírus em amostras clínicas de fezes e vômitos ou em amostras ambientais (alimentos e água). A microscopia eletrônica é mais usada para identificar partículas virais nas fezes. Além disso, os métodos sorológicos também são usados para detectar os anticorpos específicos. O tratamento e o controle desta infecção devem visar a higiene adequada das mãos, dos alimentos e dos locais onde existam indivíduos infectados, já que doses baixas são suficientes para uma transmissão eficiente. Até o momento, não existem vacinas no mercado para prevenir esta infecção, mas algumas vacinas encontram-se em estudos clínicos.

10.13. *Togaviridae*

O prefixo desta família vem do latim *toga*, que significa “capote”, uma vez que estes vírus, ao serem visualizados no microscópio eletrônico, apresentam morfologia em forma de capote. Esta família está dividida em dois gêneros: o *Alphavirus* e o *Rubivirus*, os quais são responsáveis por várias doenças, tais como encefalite equina, rubéola, dentre outras.

O vírion consiste de envelope, capsídeo icosaédrico, e mede cerca de 40 nm de diâmetro. O seu genoma possui uma fita simples de RNA linear, não segmentado, com polaridade positiva, e apresenta de 9.700 a 11.800 nucleotídeos. A estabilidade do vírus sob condições *in vitro* ocorre em pH

alcalino, entretanto, são sensíveis aos solventes orgânicos e detergentes que solubilizam as lipoproteínas do envelope.

A espécie *Rubella vírus*, do gênero *Rubivirus*, é responsável por uma das doenças exantemáticas da infância, a rubéola. Esta doença apresenta característica sazonal, ocorrendo principalmente na primavera, e é transmitida por contato direto com aerossóis de indivíduos infectados. A transmissão do vírus da rubéola durante os três primeiros meses da gestação é de extrema gravidade, já que esse vírus tem a capacidade de atravessar a placenta e infectar o embrião, causando a Síndrome da Rubéola Congênita, que é caracterizada por aborto, parto prematuro, anomalias congênitas e morte fetal.

O período de incubação é de duas a três semanas e a transmissão se dá uma semana antes do aparecimento do exantema. A doença geralmente tem evolução benigna e mais da metade dos infectados são assintomáticos. As manifestações clínicas mais comuns são: febre de até 38 graus Celsius, aumento dos linfonodos do pescoço, e exantemas cutâneos, inicialmente na face, passando para outras partes do corpo. Esta doença é de difícil diagnóstico clínico por se assemelhar as outras doenças exantemáticas. O método de diagnóstico mais usado é o ELISA, o qual permite a detecção de anticorpos específicos. Na Campanha de Vacinação Brasileira, de 2008, foram disponibilizadas vacinas para indivíduos de 20 a 39 anos, de ambos os sexos.

10.14. *Picornaviridae*

Os vírus pertencentes à família *Picornaviridae* foram uns dos primeiros a ser reconhecidos, pois estudos mostraram que muitas das doenças causadas por eles já tinham histórico no passado. Uma importante característica desta família é a sua diversidade, uma vez que existem mais de 200 sorotipos definidos neste grupo. O prefixo *pico* é derivado do grego, “pequeno”, e essa nomenclatura foi atribuída a esta família por apresentarem os menores vírus RNA, quando comparados à grande maioria de vírus que contêm esse ácido nucleico.

A classificação dessa família é baseada nas propriedades antigênicas. A família compreende atualmente oito gêneros: *Enterovírus*, *Cardiovírus*, *Aphtovírus*, *Hepatovírus*, *Parechovírus*, *Erbovírus*, *Kobuvírus* e *Teschovírus*. Essa família contém vírus que infectam vários tipos de vertebrados, incluindo o homem, e causam doenças de grande importância médica, como febre aftosa, poliomelite, hepatite A e rinovirose.

Essa família apresenta os vírus RNA de fita simples, linear não segmentado e de polaridade positiva. Os vírions consistem de um capsídeo não envelopado, com simetria icosaédrica, diâmetro de 27 a 30 nm e 12 capsômeros. O genoma completo apresenta de 7.000 a 8.500 nucleotídeos e o vírus apresenta replicação citoplasmática.

Dentre as doenças causadas por vírus desta família, a Hepatite A tem sido mostrada como uma das doenças mais antigas da humanidade. É de extrema gravidade em países em desenvolvimento, já que a disseminação do vírus, pela água ou pelos alimentos, envolve as condições sanitárias e de higiene pessoal (ciclo oral-fecal). Uma vez na corrente sanguínea, esse vírus pode atingir os hepatócitos, desencadeando um processo infeccioso (hepatite), que poderá levar ao aparecimento de sintomas clínicos importantes para o aparelho digestivo.

A hepatite A segue um curso de manifestações clínicas geralmente nos primeiros trinta dias da infecção, apresentando perfis variados, sendo as formas crônicas muito raras. A infecção compreende desde o estado de portador (assintomático) até o sintomático, que apresenta icterícia. No período prodrômico, uma minoria de indivíduos infectados relata sintomas clássicos, como febre, dores musculares, cansaço, mal-estar, inapetência, náuseas e vômitos. À medida que a icterícia vai surgindo, os sintomas e sinais prodrômicos podem desaparecer. Neste período, também pode ocorrer de as fezes ficarem amarelo-esbranquiçadas e a urina, escura.

O diagnóstico laboratorial é realizado pela pesquisa de anticorpos no soro dos indivíduos suspeitos. Níveis de IgM anti-HAV podem ser detectados até uns quatro meses, principalmente pelo método ELISA. Como em toda doença viral, os pacientes infectados devem ter uma boa alimentação e repouso.

A prevenção da hepatite A envolve principalmente as medidas de responsabilidade das esferas governamentais, tais como o saneamento básico, campanhas de vacinação e informativas sobre a doença e sua prevenção. Alguns cuidados pessoais podem ser tomados a fim de evitar a transmissão. São eles: higiene pessoal e alimentar (lavagem e cloração), cloração ou fervura da água para a inativação do vírus.

Existem no mercado, vacinas licenciadas disponíveis para indivíduos acima de dois anos de idade. Esta vacina ainda não está inserida em Campanhas Nacionais de Imunização, entretanto, o Ministério da Saúde disponibiliza esta vacina para alguns Centros de Saúde.

10.15. *Birnaviridae*

O nome da família *Birnaviridae* tem o prefixo dividido em duas partes. A primeira tem como origem a palavra grega *bi* que significa “dois” e a segunda se refere à sigla RNA (Ácido Ribonucleico), que constitui o genoma do vírion. Dessa forma, esses vírus apresentam dois segmentos de fita dupla de RNA linear. Esta família subdivide-se nos gêneros *Aquabirnavirus*, *Avibirnavirus* e *Entombirnavirus*. Nesses gêneros estão incluídos o *Vírus da necrose pancreática infecciosa* (IPNV), que infecta peixes, o *Vírus da doença infecciosa da bursa* (IBDV) e outros vírus, que infectam galinhas, patos e perus.

Os vírus são esféricos de 70 nm de diâmetro, com capsídeo não envelopado, apresentando simetria icosaédrica, composto por 132 capsômeros. O genoma completo tem de 5.880 a 6.400 nucleotídeos e representa 9,7% do peso do vírion.

Dentre as doenças causadas por vírus dessa família, o IBDV tem uma grande importância, devido ao prejuízo que causa nas indústrias avícolas do mundo inteiro. O IBDV produz uma doença contagiosa, denominada Doença de Gumboro que acomete galinhas, desencadeando uma imunodeficiência secundária pela destruição da Bursa de Fabricius. Essa doença apresenta as formas clínicas e subclínicas com um período de incubação bem pequeno, já que as aves começam a apresentar sinais clínicos de 2 a 3 dias após a exposição. Os efeitos dos vírus nas aves envolvem a destruição de células de órgãos do sistema imunológico, como a Bursa de Fabricius, tonsilas cecais, baço e outros órgãos linfoides. Estudos demonstram que uma região do gene viral pode ser detectada em vírus isolados da Bursa de Fabricius pela técnica de PCR/RFLP. Ainda não se tem uma determinação específica para o controle do IBDV em aves, pois a vacina de vírus vivo de baixa passagem não é recomendada, já que o vírus vacinal mantém as características do vírus selvagem e assim pode desencadear a doença.

Outro vírus importante dessa família é o IPNV, que infecta várias espécies de peixes, como o salmão e a truta, além de infectar também moluscos e crustáceos. A mortalidade das espécies suscetíveis está relacionada com o padrão de virulência da cepa viral, assim como a idade ou condições físicas delas. O vírus tem sido encontrado em leucócitos e macrófagos presentes nos rins e baço dessas espécies. Estudos relacionados à sua replicação nesses locais têm sido associados à disseminação da doença nas espécies propensas à infecção em países da Europa, Ásia, América do Norte e América do Sul.

A transmissão do IPNV tem sido mais registrada por contato direto dentro de uma mesma espécie, embora já tenha sido encontrado em ovas de algumas espécies de peixes, representando mais de 90% de mortalidade nos alevinos. Nos salmonídeos, a doença causa uma gastroenterite aguda e destruição do pâncreas (necrose focal), principalmente nos indivíduos jovens, já que nos sobreviventes, até seis meses após a infecção, o perfil é inaparente ou

subclínico. Mesmo assim, os principais aspectos de patogenicidade desta doença ainda não estão bem esclarecidos, dificultando, dessa forma, o controle e a prevenção por vacinas. O diagnóstico laboratorial desta infecção tem sido feito através do isolamento do vírus em cultura de células de linhagens susceptíveis, como a *Chinook salmon embryo* (CHSE-214), a *Rainbow trout gonad* (RTG-2) e a *Bluegill fry* (BF-2). Uma vez isolado, a identificação do vírus é normalmente realizada por técnicas como o teste de neutralização por anticorpos monoclonais e policlonais, a imunoperoxidase e o ELISA.

10.16. *Retroviridae*

Esta família está dividida em duas Subfamílias: *Orthoretrovirinae* e *Spumaretrovirinae*, as quais apresentam os seguintes gêneros: *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Lentivirus*, *Spumaretrovirus*, sendo este último da Subfamília *Spumaretrovirinae*. Os vírus da família *Retroviridae* apresentam uma gama de hospedeiros, como símios, bovinos, aves, mamíferos e, inclusive, humanos. O nome desta família se deve à presença da enzima Transcriptase Reversa, responsável pela transcrição reversa do vírus, possibilitando a formação de um DNA complementar, o qual pode ser incorporado ao DNA da célula hospedeira.

Dentre as doenças causadas pelos membros da família *Retroviridae*, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é a mais importante, haja vista que a mesma leva a grandes índices de morbidade e mortalidade em humanos de todo o mundo. A AIDS foi reconhecida em 1981, a partir da investigação clínica e laboratorial em pacientes homossexuais do sexo masculino, residentes na cidade de Nova York, nos Estados Unidos. Estes indivíduos apresentavam grande incidência de Sarcoma de Kaposi e pneumonia (causada pelo *Pneumocystis carini*), que são quadros clínicos característicos de imunodeficiência. Os casos de AIDS também foram relatados em outros grupos de indivíduos, como os hemofílicos e os usuários de

drogas intravenosas, os quais apresentavam infecções graves causadas por microrganismos oportunistas.

Um aumento considerável do número de casos da doença em vários grupos de indivíduos, que não homossexuais, foi observado nos Estados Unidos após 1982. Desta forma, a doença avançou de forma alarmante para outras cidades de todo o mundo. Atualmente, segundo dados da Organização Mundial da Saúde, existem aproximadamente mais de 40 milhões de infectados no mundo.

A classificação do *Vírus da Imunodeficiência Humana* (HIV) é bastante complexa, constituindo Tipos, Subtipos, Grupos, além de formas recombinantes. Os tipos são: *HIV-1* e *HIV-2*. O Tipo 1 é encontrado em todo o mundo, enquanto que o Tipo 2 é limitado à África Ocidental e a algumas regiões da Europa. Os Subtipos identificados são: M, N e O, os quais são baseados, principalmente, nas diferenças genéticas das proteínas do envelope, do capsídeo. O Subtipo M reúne onze Subtipos: A1, A2, B, C, F1, F2, G, H, J e K, os quais apresentam formas recombinantes, como do *CFR01* ao *CFR12*.

A partícula completa do *HIV-1* é envelopada e apresenta forma esférica, com cerca de 110 nm de diâmetro. O genoma constitui-se de RNA de fita simples, de polaridade positiva, não segmentado. Dentre as proteínas estruturais mais importantes do vírion existem:

- Glicoproteína (gp) 120 - inserida no envelope e com a função de se ligar ao receptor CD4 presentes no linfócitos e macrófagos, que são as células-alvo do HIV;
- gp41 - inserida no envelope e com a função de se ligar aos correceptores CCR5 e CXR4 D4, presentes nos linfócitos e macrófagos. A ausência desta ligação impede a entrada do HIV na célula hospedeira;
- Proteína (p) 17 - presente na matriz, associada a membrana e adjacente ao nucleocapsídeo;

- p6, a p7 e a p24 - localizadas no nucleocapsídeo, sendo que as p6 e p7 são associadas ao RNA genômico.

Já dentre as proteínas não estruturais existem:

- p66/51 (transcriptase reversa) - responsável pela transcrição reversa, formando o DNA complementar; a p32 (integrase) permite a integração do DNA complementar viral ao DNA da célula hospedeira e a p11 (protease) inibe as proteases da célula hospedeira.

A infecção pelo HIV é crônica, ou seja, uma vez tendo infectado o indivíduo, o vírus vai persistir por toda a vida. A infecção evolui lentamente através de vários estágios específicos. No início da infecção, durante aproximadamente dois meses, o indivíduo apresenta elevados títulos de vírus no sangue e queda de células CD4, caracterizando a fase aguda da doença. Nesta fase, surgem os sintomas inespecíficos, que são, principalmente, febre, dor de garganta e dor de cabeça. Logo após, surgem os anticorpos no sangue, observando-se a queda dos títulos virais e a progressão da doença para a fase conhecida como assintomática, a qual pode durar, aproximadamente, de oito a dez anos. A doença progride então para a fase conhecida como sintomática, caracterizada pela presença de sintomas específicos da doença, associados aos microrganismos oportunistas. Nesta fase, observamos um aumento da carga viral no sangue e a queda das células CD4 e consideramos o indivíduo com AIDS. Caso não haja um controle rápido e eficaz, o indivíduo pode chegar ao óbito.

O diagnóstico laboratorial da doença deve ser feito após o terceiro mês da possibilidade de contágio e é baseado na detecção de anticorpos no sangue, pela técnica ELISA. O resultado positivo é confirmado por outros métodos como a Imunofluorescência e o *Western Blot*. O monitoramento da doença deve ser feito pela dosagem da carga viral e das células CD4, presen-

tes no sangue do indivíduo, através dos métodos moleculares, como a PCR e a Citometria de Fluxo.

Atualmente, no mundo, o tratamento da doença é baseado em uma combinação de agentes antirretrovirais, denominada *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (HART). Estas drogas possuem a capacidade de inibir várias etapas do ciclo de replicação do vírus, como fusão, transcrição reversa, integração e protease. Os pacientes, quando submetidos a este tratamento, e de um modo geral, têm uma redução considerável da carga viral no sangue; conseqüentemente, as infecções oportunistas ocorrem de forma menos frequente. A forma de prevenção da doença se dá evitando principalmente o contato com sangue, secreções genitais, como sêmen, dentre outras secreções biológicas. O uso de preservativos durante as relações sexuais é a forma mais eficaz de prevenir a transmissão sexual desta doença. Até o momento, nenhuma vacina encontra-se disponível no mercado, mas vários estudos relacionados a esta área encontram-se em andamento.

10.17. *Astroviridae*

O prefixo *astro* vem do grego e significa “estrela”, fazendo uma alusão ao aspecto morfológico desses vírus, que se assemelham a estrelas com cinco a seis pontas. Esta família está dividida em dois gêneros: *Mamastrovirus* e *Avastrovirus*. O primeiro inclui as seguintes espécies: *Bovine astrovirus*, *Feline astrovirus*, *Human astrovirus*, *Ovine astrovirus*, *Porcine astrovirus* e *Mink astrovirus*. O segundo tem como representante as espécies: *Chicken astrovirus*, *Duck astrovirus* e *Turkey astrovirus*. Os membros dessa família infectam aves e mamíferos, inclusive o homem.

Essa família possui genoma RNA de fita simples linear, não segmentado, de polaridade positiva, capsídeo icosaédrico e ausência de envelope. O tamanho do genoma varia entre menos de cinco até mais de 20 kb. A entrada do vírus na célula hospedeira é feita por endocitose, mediada por receptores de membrana.

Esses vírus acometem crianças e adultos e são descritos como importantes enteropatógenos. As principais manifestações clínicas da infecção por esses vírus incluem o comprometimento gastrointestinal, tais como, diarreia, náusea, vômito, febre e dor abdominal. Alguns estudos mostram que a duração dos sintomas pode levar de três a quatro dias. Quadros mais severos podem levar a desidratação e ao óbito, principalmente em pacientes imunodeprimidos.

Os métodos de diagnóstico mais empregados para a detecção desses vírus são: Microscopia eletrônica, ELISA, Imunofluorescência e a PCR.

Não existe ainda tratamento antiviral ou vacinas, entretanto, como o ciclo se faz por transmissão oral-fecal é importante o saneamento básico e medidas profiláticas, quanto a higiene pessoal e cuidados com a água e alimentos ingeridos.

10.18. *Reoviridae*

O prefixo desta família se refere a sigla formada por três letras (REO): R - respiratório, E - entérico e O - orfão. Esta designação foi devido ao primeiro *Reovirus* ter sido isolado dos tratos respiratório e entérico de animais e humanos, os quais não apresentavam sintomas específicos de nenhuma doença, por isso órfão.

Esta família é uma das mais complexas, consistindo de nove gêneros, como *Orthoreovirus*, *Orbivirus*, *Coltivirus*, *Rotavirus*, *Aquareovirus*, *Cypovirus*, *Phytoreovirus*, *Fijivirus* e *Oryzavirus*; os quais infectam várias espécies, como os mamíferos, aves, répteis, anfíbios, peixes, invertebrados e plantas.

Dentre os gêneros da família *Reoviridae*, o *Rotavirus* é de extrema importância em humanos, pois é responsável por quase um milhão de mortes por gastroenterite em crianças de todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento. A mortalidade de crianças abaixo de dois anos de idade apresenta como maior causa viral a infecção pelo *Rotavirus*, ficando atrás ape-

nas dos vírus causadores de infecções respiratórias. Esta infecção raramente acomete indivíduos adultos e, quando ocorre, geralmente são mais amenas.

O vírion apresenta morfologia esférica, medindo cerca de 80 nm de diâmetro, desprovido de envelope e com três capsídeos, apresentando simetria icosaédrica. O genoma de 15 a 27 kb, possui ácido nucleico de RNA linear, fita dupla, com cerca de 11 a 12 segmentos e com polaridade positiva. As enzimas requeridas para a transcrição da fita dupla de RNA estão presentes no próprio vírus.

Dentre as proteínas estruturais, a VP7 (glicoproteína ou proteína G) e a VP4 (protease clivada ou proteína P) compõem o capsídeo externo e definem o sorotipo viral, além de estarem relacionadas com a indução da reposta imunológica protetora.

O capsídeo interno é composto pela VP6, a qual, de acordo com sua especificidade antigênica, permite a classificação dos Rotavírus em sete distintos grupos, designados de A-G. Somente os grupos A, B e C foram identificados em humanos.

Os *Reovírus* replicam-se totalmente no citoplasma celular das microvilosidades do intestino delgado, gerando corpos de inclusão no citoplasma das mesmas. Este vírus apresenta uma proteína não estrutural, a NSP4, que é uma enterotoxina responsável pela descamação das células intestinais na luz do intestino, acarretando uma grande liberação de vírus nas fezes. Esta excreção viral pode durar cerca de dois a doze dias.

A diarreia causada pelo Rotavírus é devido à alteração na absorção de sódio e glicose, já que as células destruídas são substituídas por células imaturas da cripta, as quais são incapazes de fazer absorção. Os sintomas típicos da infecção pelo Rotavírus são: diarreia, febre, dor abdominal e vômito, resultando em desidratação. Os pacientes que apresentam a doença mais branda permanecem com os sintomas durante aproximadamente três a oito dias, recuperando-se totalmente após este período.

Em adultos, a doença é bastante rara, todavia já ocorreram epidemias nestes indivíduos devido ao grupo B. O tratamento da gastroenterite pelo Rotavírus deve ser a reposição hídrica e eletrolítica oral ou parenteral nos casos mais graves. A prevenção da doença pode ser feita através de vacina e também por medidas de saneamento básico. Atualmente, existe uma vacina oral, a qual é administrada em duas doses.

O diagnóstico laboratorial baseia-se na evidenciação dos vírus presentes nas fezes de indivíduos infectados recentemente. Para o referido diagnóstico, utilizam-se os seguintes métodos: Imunomicroscopia eletrônica, imunodifusão ou ELISA. Outras técnicas usadas são: a Eletroforese do ácido nucléico viral e também a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

10.19. *Orthomyxoviridae*

Esta família está inserida na ordem *Mononegavirales* e inclui agentes virais associados às infecções do trato respiratório, sendo os mais frequentes agentes causadores de quadros sintomáticos em humanos.

A família *Orthomyxoviridae* é constituída de cinco gêneros, os *Influenzavirus* A, B e C, os *Isavirus* e os *Thogotovirus*. Os três primeiros gêneros apresentam os agentes causadores da influenza em vertebrados, como aves, humanos e outros mamíferos. Os *Isavirus* infectam o Salmão e os *Thogotovirus* infectam vertebrados e invertebrados, como os insetos. (Quadro 1)

Os gêneros *Influenzavirus* A, B e C são identificados por diferenças antigênicas na nucleoproteína e na proteína de matriz, infectando os seguintes vertebrados:

- *Influenza* A – Humanos, outros mamíferos e aves. Responsáveis por todas as pandemias de influenza.
- *Influenza* B – Principalmente humanos.
- *Influenza* C – Humanos e porcos.

Quadro 8 – gêneros *Influenzavírus A*, *B* e *C* e suas respectivas espécies e sorotipos ou subtipos.

Gêneros	Espécies	Sorotipos ou subtipos
<i>Influenzavírus A</i>	<i>Vírus influenza A</i>	H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2, H10N7
<i>Influenzavírus B</i>	<i>Vírus influenza B</i>	
<i>Influenzavírus C</i>	<i>Vírus influenza C</i>	
<i>Isavírus</i>	<i>Vírus da anemia infecciosa do salmão</i>	
<i>Thogavírus</i>	<i>Vírus Thogoto</i>	
	<i>Vírus Dhori</i>	<i>Vírus Batken, Vírus Dhori</i>

Os vírions associados à família *Orthomyxoviridae* são esféricos, pleomórficos, com nucleocapsídeo medindo cerca de 80 a 120 nm de diâmetro, envelopados, e apresentam no seu genoma um RNA de fita simples, com polaridade negativa e com 13,6 Kb. A estrutura viral é constituída de nove proteínas, incluindo a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA).

No que se referem aos influenzavírus tipos A e B, os seus RNA apresentam oito segmentos, enquanto o influenza C apresenta apenas sete segmentos.

Na constituição proteica do Influenzavírus estão presentes as seguintes proteínas estruturais e não estruturais:

- Polimerases (PB1, PB2 e PA).
- Neuraminidase, a qual catalisa a reação de remoção de resíduos de ácido siálico da célula hospedeira, permitindo a entrada do vírus através da mucosa.

- Hemaglutinina (HA), que permite a ligação do vírus (adsorção) aos resíduos de ácido siálico na membrana da célula hospedeira, mediando a fusão viral com o endosoma.
- Proteína do nucleocapsídeo (NP).
- Proteínas de matriz (M1 e M2). A M1 provê a rigidez e a M2 está relacionada ao canal iônico, presente somente no influenza A.
- Proteínas não-estruturais (NS).

Dentre as proteínas mencionadas, a hemaglutinina e a neuraminidase apresentam propriedades importantes, como a que está relacionada a sua habilidade de alteração devido a mutações e recombinações gênicas, sem alteração da sua função. As recombinações gênicas ocorrem devido ao genoma ser segmentado. Esses processos acarretam o *drift* e o *shift* antigênicos. Os *drifts* são mutações menores no genoma viral, levando a epidemias anuais. Já o *shift* são as mutações mais extensas, levando à possibilidade de pandemias. Estas grandes mutações acarretaram grandes epidemias e pandemias na história da humanidade, onde milhões de indivíduos morreram. Como exemplo, a Gripe Espanhola de 1918, causada pelo vírus H1N1, com mais de vinte milhões de mortes no mundo; a Gripe de “Hong Kong”, de 1968-69, causada pelo vírus H3N2, com mais de 30 mil mortes nos Estados Unidos; a Gripe Asiática, de 1957-58, causada pelo vírus H2N2, dentre outras ocorrências, inclusive recentemente, em 2009, a Gripe A, inicialmente chamada Gripe Suína, que ocorreu primeiramente no México e posteriormente em outros países, inclusive no Brasil.

A nomenclatura do *Influenzavírus* é baseada nos seguintes aspectos: tipo de vírus (A ou B), local de isolamento do vírus, designação da linhagem, ano de isolamento, subtipo de hemaglutinina e neuraminidase, por exemplo: A/Texas/1/77/H3N2.

As manifestações clínicas clássicas da infecção causada pelo *Influenzavírus* geralmente surgem de forma abrupta e são, principalmente, febre alta, dor de cabeça, calafrios, dores musculares, tosse seca, dentre outro sintomas. Geralmente, a febre e os sintomas sistêmicos persistem por três dias. Já os sintomas respiratórios duram de três a quatro dias. Desta forma, a fase aguda da doença dura aproximadamente de quatro a oito dias, seguida do período de convalescença de uma a duas semanas. A infecção pelo *Influenzavírus* pode ter como consequência a pneumonia, a miosite e complicações neurológicas, as quais são evidenciadas principalmente em idosos, imunodeficientes e outros indivíduos com alterações cardíacas e pulmonares.

O diagnóstico laboratorial baseia-se principalmente no isolamento viral (em cultura de células), na identificação dos antígenos virais e do ácido nucleico. A maioria dos métodos de diagnóstico requerem como material clínico a secreção de nasofaringe, obtida por aspiração ou por *swab*.

Para a prevenção e tratamento desta infecção podem ser usados, respectivamente, vacinas de vírus inativados e drogas, como o cloridrato de amantadina e seu análogo, a rimantadina (Quadro 4).

10.20. *Paramyxoviridae*

O termo *myxo* vem do grego, que significa “mucosas”, e identifica a especificidade dos *Paramyxovírus* aos mucopolissacarídeos e glicoproteínas presentes nos receptores de superfície das células. Os vírus deste grupo podem acometer humanos e muitos animais, como artrópodes e vertebrados.

A família *Paramyxoviridae* possui os gêneros: *Morbilivírus*, *Paramyxovírus* e *Pneumovírus*; sendo o primeiro destes o mais conhecido dos que infectam humanos, o qual é causador do sarampo. Os *Paramyxovírus* têm como representante o vírus da *Parainfluenza* e os *Pneumovírus* são representados pelo vírus da caxumba. Como características importantes, os vírus deste grupo apresen-

tam a aglutinação de hemácias em mamíferos e aves, além da atividade da enzima neuraminidase.

A forma do vírus é completamente irregular, variando de esféricos a filamentosos com diâmetro de 150 a 300 nm, sendo considerados pleomórficos. O envelope apresenta projeções na superfície, com espículas distintas de hemaglutinina e neuraminidase. O capsídeo é alongado e exibe simetria helicoidal, sendo o nucleocapsídeo filamentosos e com extensão que varia de 600 a 800 nm, dependendo do gênero.

Os vírions são compostos de 30% de lipídios em relação ao seu peso e os mesmos estão localizados no envelope. Os vírions são sensíveis ao tratamento com solventes lipídicos, detergentes não iônicos, formaldeído, agentes oxidantes e calor. As proteínas constituem aproximadamente de 75 a 80% do peso da partícula, sendo estas estruturais e não estruturais, codificadas pelo genoma viral. Os carboidratos representados pelas glicoproteínas são encontrados no vírion e constituem 6% do seu peso seco.

Os membros desta família contêm no genoma uma molécula de RNA, de fita simples, linear, com polaridade negativa. Os vírions medem de 150 a 200 nm de diâmetro e de 1.000 a 10.000 nm em extensão.

Esses vírus se ligam a receptores específicos localizados na superfície da membrana celular e entram na célula hospedeira via fusão do envelope viral, com a superfície da célula em um ambiente de pH neutro. Durante o seu ciclo biológico, os vírions têm uma fase extracelular e o capsídeo viral é envelopado, maturando-se naturalmente através da adesão com a célula hospedeira. A replicação do genoma ocorre de maneira similar aos outros vírus RNA, que possuem polaridade negativa. A transcrição, a síntese de proteínas e a replicação do genoma ocorrem no citoplasma da célula hospedeira. As glicoproteínas virais são sintetizadas e processadas como as glicoproteínas da célula. Os vírions maduros ligam-se à membrana plasmática hospedeira e saem da célula.

Das doenças causadas por vírus desta família, o sarampo constitui uma das mais estudadas e importantes. Esta doença pode causar três formas de encefalite: 1) infecção direta dos neurônios; 2) encefalite pós-infecção, que se acredita ser mediada imunologicamente; e 3) panencefalite esclerosante subaguda (SSPE), causada por uma variante defectiva do vírus durante a fase aguda da doença. O *Vírus SSPE* age lentamente e causa sintomas e efeitos citopáticos em neurônios, muitos anos após a fase aguda da doença. O desenvolvimento de um programa efetivo de vacinação tornou o sarampo uma doença rara nos Estados Unidos. Em áreas sem um bom programa de vacinação, a epidemia se mostra cíclica, repetindo ciclos epidêmicos de 1 a 3 anos, quando já se tem um número acumulado de pessoas suscetíveis.

Atualmente, existem algumas vacinas no mercado que são capazes de proteger apenas contra alguns sorotipos virais, sendo isso, uma grande limitação desta forma de prevenção. Outra desvantagem é o elevado custo.

10.21. *Rhabdoviridae*

O prefixo desta família vem do grego *rhábdos*, que significa “formato de bastão”. A família *Rhabdoviridae* infecta uma variedade de hospedeiros, incluindo artrópodes, o grupo dos vertebrados e vegetais. Existem aproximadamente 200 espécies de *Rabdovirus* reconhecidas pelo ICTV. Entretanto, poucas são bem caracterizadas e associadas a gêneros. A complexidade genômica e de transcrição, mostradas por esses vírus, indicam a grande diversidade da família. Os gêneros de importância em animais são:

- *Vesiculovirus* (*Vesicular stomatitis virus*, VSV)
- *Lyssavirus* (*Rabies virus*, vírus da raiva)
- *Ephemerovirus* (*Bovine ephemeral fever virus*)
- *Novirhabdovirus* (*Infectious hemathopoietic necrosis virus*)

O genoma contém apenas uma fita de RNA, não segmentado e de polaridade negativa, exceto em 5% dos membros dessa família. O genoma completo tem de 11 mil a 15 mil nucleotídeos. O peso da partícula viral é constituído por aproximadamente 65% a 75% de proteínas e o restante de lipídeos totais, sendo 50% a 60% de fosfolipídeos e 30% a 40% de esteróis e fosfolipídeos. Outro componente importante das partículas virais são os carboidratos, que constituem 3% da sua composição. A semelhança entre a composição dos lipídeos virais e da membrana plasmática eles sugere que tenham sido originados da célula hospedeira.

O vírion desta família apresenta o envelope e o nucleocapsídeo medindo de 45 a 100 nm de diâmetro. As projeções da superfície são densamente dispersas com espículas. O capsídeo é de simetria helicoidal.

A infecção por *Vesiculovirus* acarreta a formação de pápulas, as quais progredem para vesículas, e quando estas se rompem pode ocorrer infecção secundária, agravando o processo. Com o vírus da raiva (*Lyssavirus*), o desenvolvimento dos sinais clínicos em humanos podem ser divididos em três fases gerais: período prodrômico, fase neurológica aguda (agitação, hipersalivação e paralisia) e a fase de coma, precedendo a morte. Em casos em que a hiperatividade é predominante, a doença é classificada como “raiva furiosa”. Naqueles em que a paralisia é predominante, é chamada “raiva paralítica”. Na infecção por *Ephemerovirus*, o primeiro sinal clínico é a febre, em torno de 40 a 42°C, progredindo para quadros de anorexia, depressão e fraqueza muscular.

O diagnóstico laboratorial *post mortem* do vírus da raiva deverá ser realizado com espécimens clínico do sistema nervoso central (SNC), pelas técnicas de Imunofluorescência ou Imuno-histoquímica para a detecção do antígeno viral. Para o diagnóstico de *Vesiculovirus*, utilizam-se amostras de fluido vesicular ou do epitélio da lesão para o isolamento viral em culturas de células, em animais de laboratório ou em ovos embrionados. Outros métodos, como Imunofluorescência e a neutralização viral, também poderão ser utilizados

para o diagnóstico. E ainda, para a detecção de *Ephemerovirus*, empregam-se as técnicas sorológicas ELISA ou neutralização viral.

Como prevenção da infecção por *Lyssavirus humano* (raiva) é indicada a profilaxia pós-exposição (soroterapia).

10.22. *Filoviridae*

Os vírus desta família são taxonomicamente classificados na ordem *Mononegavirales*. O gênero *Marburgvírus* foi descrito em 1967, na Alemanha, após seu isolamento, a partir de 31 pessoas infectadas; e o gênero *Ebolavírus* foi descrito em 1976, na África subsaariana.

Nesta família, os vírus possuem capsídeo viral envelopado, com simetria helicoidal. O genoma de RNA de fita simples é linear, não segmentado e possui polaridade negativa, constituindo 1,1% do peso da partícula. Os vírions desta família são filamentosos e pleomórficos, medindo 80 nm de diâmetro, podendo chegar a 1.400 nm em extensão.

O gênero *Marburgvirus* apresenta a única espécie *Lake Victoria Marburgvirus*, responsável pela febre hemorrágica de Marburg e o gênero *Ebolavirus* apresenta quatro espécies: *Zaire ebolavirus* (EBOV-Z), *Sudan ebolavirus* (EBO-S), *Reston ebolavirus* (EBOV-R) e *Ivora Coast ebolavirus* (EBOV-IC). Causa a febre súbita, dor muscular, dor de cabeça e lesões orais. As enfermidades causadas por esses vírus induzem grandes processos hemorrágicos em humanos e em primatas não humanos, causando, dentre outros sintomas graves, diarreia, erupções cutâneas, hemorragias, interna e externa, e vômito com sangue, além de petéquias, sintomas que podem levar ao choque hipovolêmico e óbito em poucos dias.

A transmissão viral pode ocorrer através de vários fluídos orgânicos, como sangue, fezes, suor, saliva, vômito, sêmen e outras secreções, principalmente sanguinolentas. O período de incubação ocorre de 2 a 21 dias. O

diagnóstico laboratorial consiste em analisar amostras, como saliva, urina e outros fluídos, pelas técnicas ELISA e Imunofluorescência, além de métodos moleculares.

Para controle e prevenção dessas infecções, devem ser tomadas medidas, como o adequado isolamento do paciente, esterilização de materiais que entraram em contato com as amostras, ou mesmo com o paciente infectado, utilização de equipamentos de proteção individual especial pelos profissionais de saúde e dos contactantes (ver capítulo 1 do volume 1).

Ainda não existe vacina e terapia antiviral específica, por isso, o tratamento para essas infecções é paliativo, ou seja, a busca da redução do quadro hemorrágico, a hidratação hídrica e eletrolítica parenteral e oral.

10.23. *Bunyaviridae*

A família *Bunyaviridae* consiste em mais de 300 sorotipos que infectam vertebrados, invertebrados e vegetais. Os gêneros definidos nessa família são: *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Hantavirus*, *Orthobunyavirus* e *Tospovirus*. Esses vírus são transmitidos por mosquitos, flebotomíneos e carrapatos, com exceção do gênero *Hantavirus*, que infecta roedores e são transmitidos por inalação de aerossóis dos dejetos destes animais. Os membros desta família são conhecidos por causarem infecções graves no homem, dentre as quais destacamos: a febre do Vale Rift, a febre hemorrágica do Congo e da Criméia e a encefalite da Califórnia.

Os vírus pertencentes a esta família são vírus de RNA circular de fita simples, trissegmentado, sendo dois segmentos de polaridade negativa e um de polaridade positiva. O virion carrega, também, uma enzima, polimerase (cap-dependente), denominada "L". As extremidades dos segmentos de RNA servem como sítio de reconhecimento para a polimerase. O virion apresenta simetria helicoidal, possui envelope e exhibe um tamanho de 90 a 100 nm de diâmetro. É provável que o mecanismo de viropexia ocorra

durante a entrada do vírus na célula, subseqüentemente é observado o desnudamento parcial do capsídeo e a partir daí a transcrição e tradução das proteínas virais no citoplasma. Os vírus migram para a região interna da membrana celular e finalmente saem da célula por pinocitose (brotamento), carreando parte da bicamada lipídica da célula hospedeira, para formar, assim, seu envelope.

O vírus mais conhecido desta família é o *Vírus Hantaan*, o qual pertence ao gênero *Hantavírus*. Este vírus infecta roedores e causa diferentes doenças, como a febre hemorrágica, com síndrome renal, na Ásia e na Europa, e a síndrome pulmonar e cardiovascular, que ocorre nas Américas. A Síndrome pulmonar é caracterizada por extravasamento de líquidos do compartimento intravascular para o interstício pulmonar, podendo levar a grave insuficiência respiratória. Esses vírus são transmitidos ao homem por inalação de aerossóis disseminados pelos excrementos e saliva de roedores infectados, mas foi descrita também a possibilidade de contágio direto ou indireto entre humanos. O primeiro caso registrado no Brasil ocorreu na década de 1980, no estado do Pará. Em 1993, três casos graves, inclusive um deles com óbito, aconteceram no estado de São Paulo, em Juquitiba. O número de casos associados a este vírus tem aumentado, disseminando-se para o sul do país, tendo, como quadros clínicos, características da síndrome pulmonar cardiovascular. Alguns desses casos mostraram evolução de uma grave pneumonia intersticial nos dois pulmões, com febre intensa e insuficiência respiratória.

A confirmação dos casos pelo diagnóstico laboratorial pode ser evidenciada pela Reação em Cadeia da Polimerase precedida de uma Transcrição Reversa (RT-PCR), assim como a detecção de anticorpos IgM específicos no soro, através do ELISA. O início da doença é caracterizado pelos seguintes sintomas clínicos: dispneia, insuficiência respiratória grave, calafrios, náuseas, vômitos e, em alguns casos, diarreia e dores abdominais. Como esses sintomas

podem ocorrer em diversas síndromes, é importante que se realize o método ELISA na pesquisa de anticorpos IgM, a fim de caracterizar a fase aguda da doença.

Para evitar a propagação dessa doença, deve-se orientar as pessoas que moram na zona rural ou em qualquer outro lugar de risco sobre a possibilidade de os roedores silvestres (subfamília *Sigmodontinae*) serem reservatórios dos vírus. Outro cuidado importante deve ser dispensado aos profissionais de saúde, uma vez que já foram relatados alguns casos de médicos e funcionários contaminados por pacientes ou fômites.

O tratamento da síndrome pulmonar e cardiovascular baseia-se na oxigenação, ventilação dos pulmões e controle da pressão arterial. Por esse motivo, pacientes com esse quadro necessitam de uma internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Estudos sugerem que drogas antivirais, como a Ribavarina, possam reduzir a gravidade do quadro clínico do paciente gravemente acometido.

11. Viroides e Prions

11.1. Viroides

O conceito de viroide foi proposto por Diener em 1971, quando estudava a doença do tubérculo da batata, onde detectou RNA nos núcleos das células vegetais doentes. O viroide é uma partícula infecciosa de RNA menor que os vírus, apresentando, ainda, outras diferentes características: Consiste em apenas uma molécula de RNA circular com baixo peso, não apresenta capsídeo e envelope, não produz proteínas, pode ser copiado apenas no núcleo da célula hospedeira e, para a sua detecção, é necessária a identificação de sequências de nucleotídeos do RNA, diferindo dos vírus, por não ser possível a sua visualização em tecidos infectados sem a utilização dessas técnicas.

Os viroides são classificados na taxonomia moderna em famílias, gêneros e espécies, segundo suas características biológicas e moleculares. E constituem os menores e menos complexos fitopatógenos conhecidos. Ainda não está claro como os viroides causam doença, mas devem utilizar proteínas celulares para efetivar seu ciclo infeccioso. A morte celular pode ocorrer devido à alteração do metabolismo, pois este interfere na capacidade de as células processarem o RNA mensageiro, impedindo, assim, a produção de proteínas celulares.

11.2. Príons

Os príons são partículas proteicas infecciosas, extremamente pequenas, resultantes de proteínas normais modificadas por mutação, nomeada por Stanley Prusiner, em 1982. Diferente de outras proteínas que aparecem em membranas plasmáticas de muitas células, os príons se ligam a estas membranas internamente formando fibrilas que, como não podem ser organizadas corretamente, formam agregados que, por sua vez, ao longo do tempo, acabam por matar as células.

Desde 1920, várias doenças têm sido atribuídas a esse agente infeccioso, algumas delas acometem o ser humano e causam degeneração mental, outras estão relacionadas a infecções de caprinos e bovinos, como a encefalopatia e a doença da vaca louca, respectivamente. Vários aspectos da infecção por príons ainda não estão elucidados, entre eles a forma como uma doença causada por príon se propaga.

O Prêmio Nobel de Medicina, de 1987, foi dado a Prusiner por seu estudo, onde ele identifica as cinco características desse agente infeccioso:

- não são inativados pelo calor a 90 °C;
- o tratamento com radiação não tem efeito nas infecções por príons, nem formol;
- resistem às enzimas que digerem DNA ou RNA;

- são destruídos por agentes químicos, como o fenol, a ureia e hidróxido de sódio 1M, responsáveis pela desnaturação de proteínas;
- possuem pareamento direto de aminoácidos.

Atualmente, sabe-se que a inativação dos príons só é possível em autoclave, à temperatura de 130°C.

12. Vírus Oncogênicos

São vírus com capacidade de modificar o ácido nucleico, formando associação estável com o genoma da célula hospedeira, mudando a sua estrutura e a função no organismo. Os oncogenes são fragmentos de DNA de vírus tumorais que causam a divisão descontrolada da célula hospedeira, já o proto-oncogene é similar ao oncogene, mas é formado a partir da captura de genes “extras” da célula hospedeira por alguns vírus RNA tumorais.

A maioria dos vírus oncogênicos codifica a informação para divisões ilimitadas, pois são mutantes que contêm deleções ou substituições. Essas mutações alteram o material codificado por estes genes.

A maioria dos vírus tumorais conhecidos até o momento são vírus DNA, tais como o vírus de *Epstein-Barr* (EBV), o *Papilomavírus humanos* (HPV) e o *Vírus da hepatite B* (HBV); entretanto, alguns vírus RNA estão associados a cânceres, como, por exemplo, o *HTLV-1* e o *HIV*.

Referências Bibliográficas

AMERICAN Academy of Pediatrics. Adenovirus Infections. In: PETER G.(Ed.), 1997 Red Book. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24.ed. Elk Grove Village, I.L: American Academy of Pediatrics, 1997.

ANTONSSON, A. *et al.* The ubiquity and impressive genomic diversity of human nature of these viruses. *J. Virol*, v. 74 , n. 24, p.11.636-11.641, 2000.

BENETKA, V. *et al.* First report of an iridovirus (Genus Ranavirus) infection in a Leopard tortoise (*Geochelone pardalis pardalis*). *Vet. Med. Austria / Wien. Tierärztl. Mschr*, v. 94, p.243-248, 2007.

- BERNARD, H. U.; CHAN, S. Y.; DELIUS, H. Evolution of papillomaviruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* v. 186, p.34-53, 1994.
- BERNS, K. I.; FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. *Parvoviridae: the viruses and their replication. Fields Virology.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996.
- BEST, S. M. *et al.* Caspase cleavage of the nonstructural protein NS1 mediates replication of Aleutian mink disease parvovirus. *J. Virol.* v. 77, p.5.305-5.312, 2003.
- BLACK, J. G. *Microbiologia: Fundamentos e perspectivas.* 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). *Fields Virology.* 4. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
- BOFILL-MAS, S. *et al.* Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA. *J. Virol.*, v. 75, n. 21, p. 10.290-10.299, 2001.
- CÂMARA, G. N. N. L. *et al.* Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. *Universitas Ciências da Saúde*, v. 01, n. 01, p.149-158, 2003.
- CANN, A. J. *Principles of molecular virology.* 4. ed. San Diego: Academic Press, 2001.
- CARVALHO, W. B. Acute bronchiolitis, an updated review. *Rev Assoc Med Bras*, v. 54, n. 1, p.10, 2008.
- CAVANAGH, D. *et al.* Coronaviruses from pheasants (*Phasianus colchicus*) are genetically closely related to coronaviruses of domestic fowl (infectious bronchitis virus) and turkeys. *Avian. Pathology*, v. 31, p. 81-93, 2002.
- CHANTLER, J. ; WOLINSKY, J. S. ; TINGLE, A. (). Rubella virus. *In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. (Eds.). Fields' Virolog.* 4. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
- CHEN, W. *et al.* A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nat. Med.*, v. 12, p. 1.306-1.312, 2001.
- CLAUS, M. P. *et al.* Análise filogenética de papilomavírus bovino associado com lesões cutâneas em rebanhos do estado do Paraná. *Pesq. Vet. Bras.* v. 27, n. 7, p. 314-318, 2007.
- COLE, C. N. ; CONZEN, S. D. Polyomaviridae: The viruses and their replication. *In: KNIPE, D. M. ; HOWLEY, P. M. (Eds.). Fields Virology.* 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- CONWAY, M. J. ; MEYERS, C. Replication and Assembly of Human Papillomaviruses. *J. Dent. Res.*, v. 88, n. 4, p.307-317, 2009.

DAVISON, A. J. Evolution of the herpesviruses. *Vet. Microbiol.*, v. 86, n. 69-88, 2002.

DE CLERCQ, E. Antiviral drugs in current clinical use. *J. Clin. Virol.*, v. 30, p.115-133, 2004.

_____. Antiviral drug Discovery and development: Where chemistry meets with biomedicine. *Antiviral Res*, v. 67, p.56-75, 2005.

DESROSIERS, R. C. Nonhuman lentiviruses. In: KNIPE, D. M. ; HOWLEY, ; P. M. (Eds.). *Fields Virolog.* 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.

DIMMACK, N. J. ; EASTON, A. J.; LEPPARD, K. *Introduction to modern virology.* 6. ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2007.

DOPAZO, C. P. ; BARJA, J. L. Diagnosis and identification of IPNV in salmonids by molecular methods. In: CAREY, O. C.(Ed.). *Molecular diagnosis of salmonid disease.* v. 2, p. 23-47, 2002.

EIRAS, M. et al. Víróides e vírusóides: relíquias do mundo de RNA. *Fitopatol. Bras.*v. 31, n. 3, 2006.

FERREIRA, A. W. ; ÁVILA, S. L. M. *Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes.* 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

FERREIRA, W. F. C. ; SOUSA, J. C. F. *Microbiologia.* Lisboa: Lidel, 2002.

FIGUEIREDO L.T.M. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 39, n. 2, p. 203-210, 2006.

_____. Vírus brasileiros da família Bunyaviridae. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 32, p. 154-158, 1999.

FIELDS, B. N. ; KNIPE, D. M. ; HOWLEY, P. M. *Fields Virology.* 5. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub, 2002.

_____. *Fields Virology.* Philadelphia: Lippincott-Raven Pub, 2006.

FLINT, S. J. et al. *Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control.* Washington: ASM, 2000.

FLORES, E. F. *Virologia Veterinária.* Editora da UFSM, 2007.

_____. et al. *Viroidae.* In: FAUQUET, CM. et al. *Virus Taxonomy, Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London: Elsevier Academic Press, 2005.

FORSLUND, O. et al. A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumours and normal skin. *J. Gen. Virol.*, v. 80, p. 2437-2443, 1999.

FOY, H. M. *Adenoviruses*. In: EVANS, A. ; KASLOW, R. (Ed.). *Viral Infections in Humans: epidemiology and control*. 4. ed. New York: Plenum, 1997.

GAO, G. P. *et al.* Novel adeno-associated viruses from rhesus monkeys as vectors for human gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, v. 99, p. 11854-11859, 2002.

GUBALA, A.J. *et al.* Genomic characterisation of Wongabel virus reveals novel genes within the Rhabdoviridae. *irology*, 376; v. 1, n. 20, p. 13-23, 2008.

HORWITZ, M. S. *Adenoviruses*. In: FIELDS B. N. ; KNIPE D. M. ; HOWLEY P. M. (Ed.). *Fields Virology*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995.

ICTVdB Management 00.001. Adenoviridae. In: ICTVdB . *The Universal Virus Database*, version 3. BÜCHEN-OSMOND, C. (Ed.). New York, USA: Columbia University, 2006.

_____. Management 00.017. Arenaviridae. In: ICTVdB. *The Universal Virus Database*, version 3. BÜCHEN-OSMOND, C. (Ed.). New York, USA: Columbia University, 2006.

_____. Management 00.005. Astroviridae. In: ICTVdB. *The Universal Virus Database*, version 3. BÜCHEN-OSMOND, C. (Ed.). New York, USA: Columbia University, 2006.

_____. Management 00.009. Birnaviridae. In: ICTVdB - *The Universal Virus Database*, version 3. BÜCHEN-OSMOND, C. (Ed.). New York, USA: Columbia University, 2006.

_____. Management 00.011. Bunyaviridae. In: ICTVdB - *The Universal Virus Database*, version 3. BÜCHEN-OSMOND, C. (Ed.). New York, USA: Columbia University, 2006.

_____. Management 00.012. Caliciviridae. In: ICTVdB - *The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.). New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 03.019. Coronaviridae. In: ICTVdB - *The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.). New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 01.025. Filoviridae. In: ICTVdB - *The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.). New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.026. Flaviviridae. In: ICTVdB - *The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.030. Hepadnaviridae. In: ICTVdB - *The Universal Virus Database*, version 4. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.031. Herpesviridae. In: ICTVdB - *The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.036. Iridoviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2003.

_____. Management 00.046. Orthomyxoviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management. 00.099. Papillomaviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 01.048. Paramyxoviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management. 00.050. Parvoviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.052. Picornaviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management. 00.047. Polyomaviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.058. Poxviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 4. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 01.062. Rhabdoviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.060. Reoviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.061. Retroviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

_____. Management 00.073. Togaviridae. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed.); New York, USA; Columbia University, 2006.

JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E.A. *Microbiologia Medica*. 22. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

- KUHN, R. J. *et al.* Structure of Dengue virus: Implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*, v. 108, p. 717-725, 2002.
- LA SCOLA, B. *et al.* A giant virus in amoebae. *Science*, . 28; v. 299, n. 5615, p. 2033, 2003.
- LITTER, E. ; OBERG, B. Achievements and challenges in antiviral drugs. *Antiviral Chem. Chemother*, v.16, p.155-168, 2005.
- _____. The past, present and future of antiviral drug discovery. *Drugs*, v.7, n.12, p. 1104-1112, 2004.
- LOPEZ, S. ; ARIAS, C. F. Multistep entry of rotavirus into cells: a Versaillesque dance. *Trends Microbiol*, v. 12, p. 271-278.
- MADIGAN, M. T. *Microbiologia de Brock*. 10.ed. São Paulo: Prentice Hall, 2004.
- MORALES, J. C. *Técnicas de diagnóstico em virologia*. Madri: Ediciones Diaz de Santos, 1993.
- MURPHY, F. A. *et al.* The Classification and Nomenclature of Viruses. "Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses". *Archives of Virology*, Nova lorque: Springer Verlag, 1995.
- MURRAY, P. R. ; ROSETHAL, K.S. ; PFALLER, M.A. *Medical Microbiology*. 9. ed. Washington, DC: ASM Press, 2007.
- OLIVEIRA, L. H. S. *Virologia Humana*. 1. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994.
- PARASHAR, U. D. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg. Infect. Dis.*, v. 12, p.304-306.
- RAMOS, E.*et al.* The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation*,. 15; v. 87, n. 5, p. 621-630, 2009.
- ROBINSON, J. L.. Prevention of congenital rubella syndrome - what makes sense in 2006? *Epidemiol. Rev.* , v. 28, p. 81-7, 2006.
- RODRIGUES, C. A. *Detecção e caracterização molecular do poliomavírus em transplantados*,Dissertação (Mestrado)– Aveiro: Universidade de Aveiro, 2006.
- ROSENBERG, H. F. ; DYER, K. D. ; DOMACHOWSKIE, J. B. Respiratory viruses and eosinophils: exploring the connections. *Antiviral Res*, v. 83, n. 1, p.1-9, Epub, 2009,16.
- ROTTINGHAUS, S. T. ; WHITLEY, R. J. Current non-AID antiviral chemotherapy. *Ther*, v. 5, n. 2, p. 217-230, 2007.
- RYAN KJ RAY, C. G. *Sherris Medical Microbiology: an Introduction to Infectious Diseases*. New York: McGraw-Hill, 2004.

SANTOS, N. S. O. ; ROMANOS, M. T. V. ; WIGG, M. D. *Introdução à Virologia Humana*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 2008.

SPECTER, S. ; HODINKA, R. L. ; YOUNG, S. A. *Clinical Virology Manual*. 3. ed. ASM Press: Washington, 2000.

STRAUSS, E. G. ; STRAUSS, J. H. *Viruses and human disease*. San Diego: Academic Press, 2002.

TRABULSI, L. R. *Microbiologia*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

VAN REGENMORTEL, M. H. V. *et al. Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses. The Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego. Academic Press, 2000.

WAGNER, E. K. ; HEWLETT, M. J. *Basic Virology*, 2004.

WENGLER, G. The regulation of disassembly of alphavirus cores. *Arch. Virol.*, v. 154, n. 3, p. 381-90.