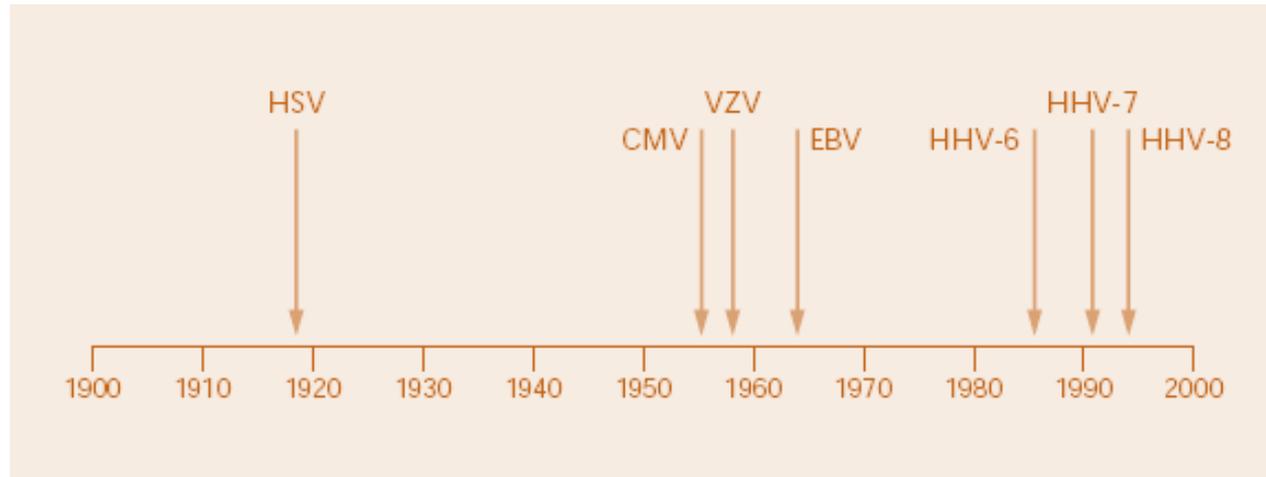
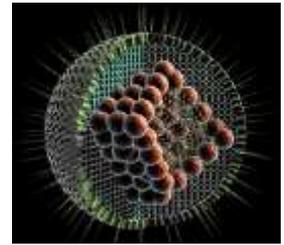


Família Herpesviridae

Rafael Brandão Varella, PhD.
Prof. Adjunto de Virologia
Instituto de Microbiologia e Parasitologia
UFF

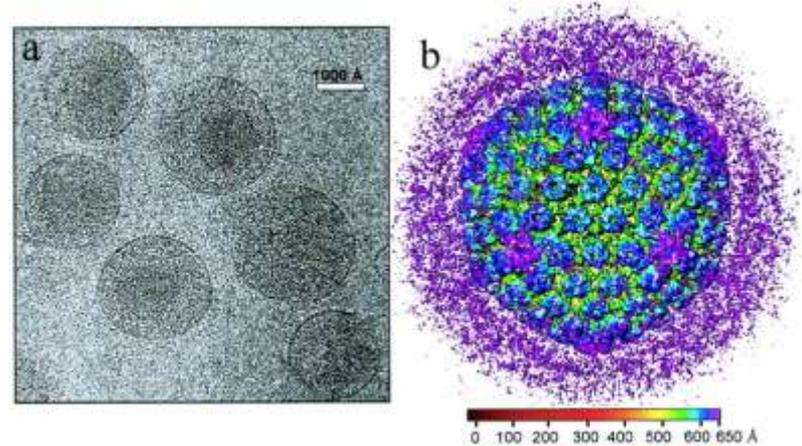
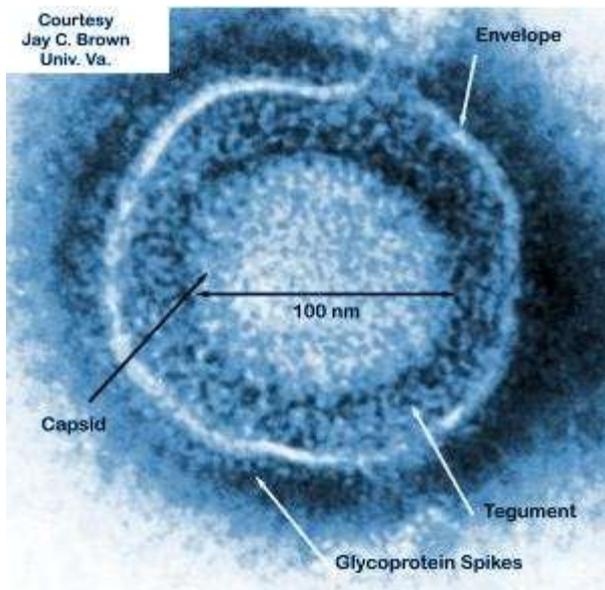
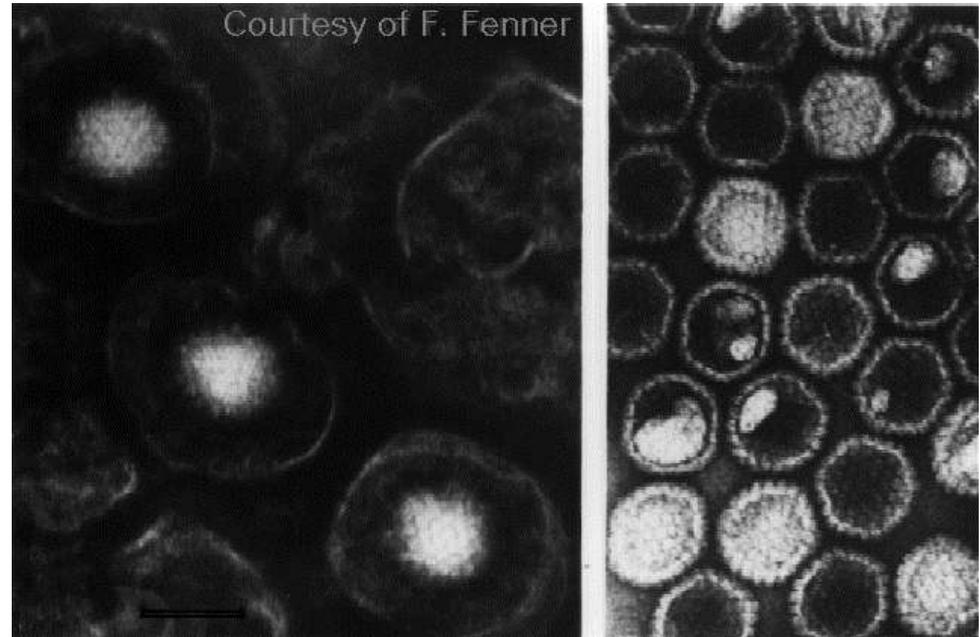
HERPESVÍRUS HUMANOS



- Alfa
 - Herpes simplex -1 (HSV-1 ou HHV-1)
 - Herpes simplex - 2 (HSV-2 ou HHV-2)
 - Herpesvírus humano tipo 3 (Varicela-Zoster virus)
- Beta
 - Herpesvírus humano tipo 5 (Citomegalovirus)
 - Herpesvírus humano tipo 6
 - Herpesvírus humano tipo 7
- Gamma
 - Herpesvírus humano tipo 4 (Epstein-Barr virus)
 - Herpesvírus humano tipo 8 (Vírus do Sarcoma de Kaposi)

A estrutura do vírus

- Partículas envelopadas, 120-200nm, DNA de fita dupla linear (120kpb-180kpb), capsídeo icosaédrico e presença de tegumento

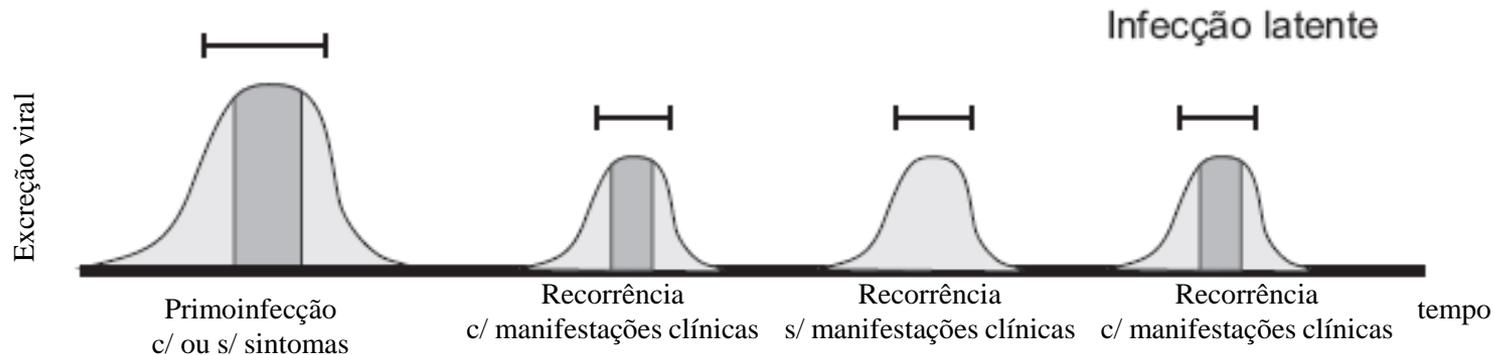


Fonte: ICTV, 2002

Propriedades gerais dos Herpesvírus

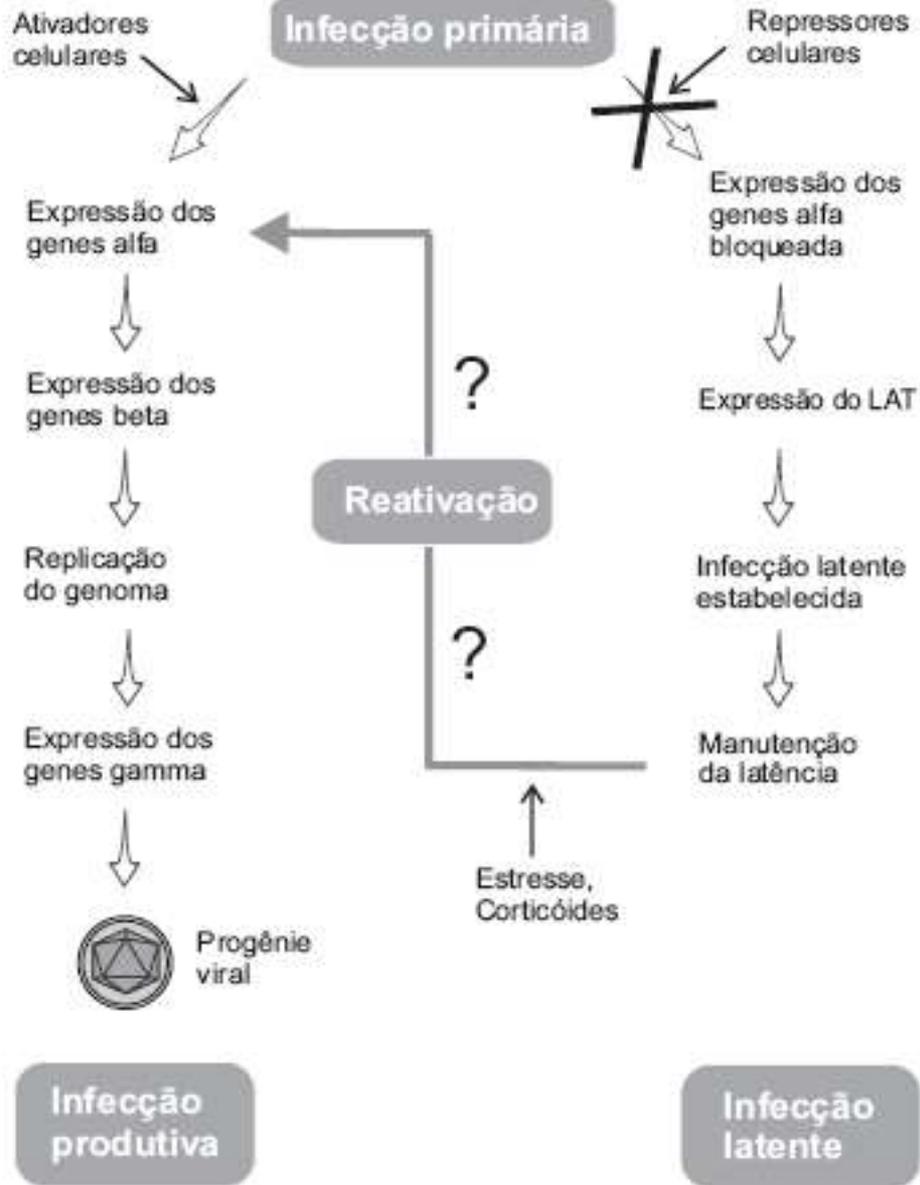
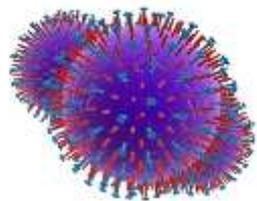
- Os herpesvírus são sensíveis a solventes lipídicos e instáveis no ambiente;
- Estabelecem infecções latentes com reativação periódica, resultando em surtos de doença;
- A eliminação do vírus pode ser contínua ou intermitente;
- A reativação está associada a fatores como: stress e imunocomprometimento
- Importante agente oportunista

Características da infecção latente



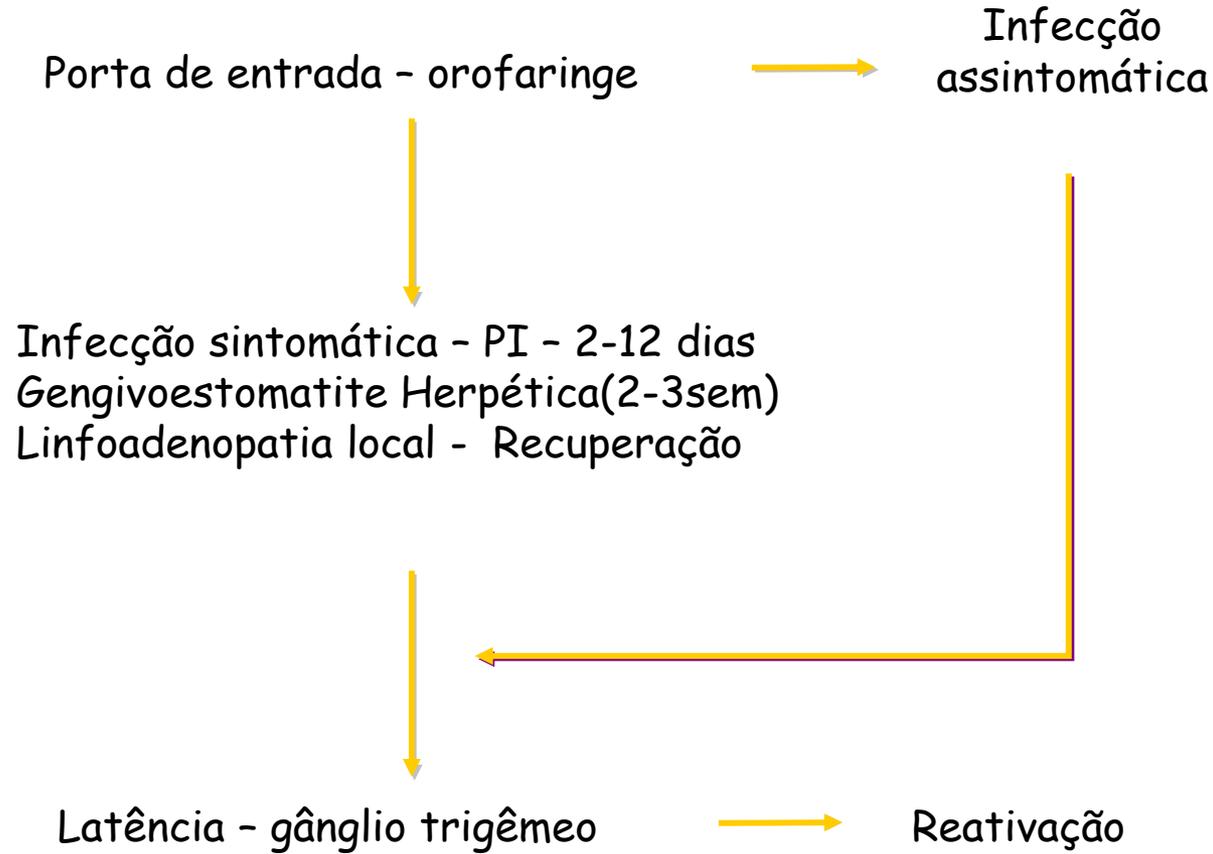
Virologia Veterinária, Flores, 2007

- Primo-infecção: replicação e excreção viral, c/ ou s/ sintomas
- Resposta imune controla a infecção
- Fase de latência: persistência do genoma do vírus como epissomo, sem replicação e excreção viral(?) e sem sinais clínicos (em 20 de 30 dias em um indivíduo infectado)
- Recorrência: retorno da replicação e excreção viral, c/ ou s/ manifestações (dependente de “robustez” da reativação e/ou nível da resposta imune local)



Herpes Orofacial (HSV-1)

PATOGENIA



Herpes Orofacial (HSV-1)

“Vesículas com líquido claro, que se rompem e liberam vírus. As vesículas secam e geram crostas, com posterior cura tecidual e entrada em latência viral.”

Cold Sore Life Cycle



**Prodrome,
Erythema
And Papule
(Day 1)**

**Vesicle
(Day 2)**

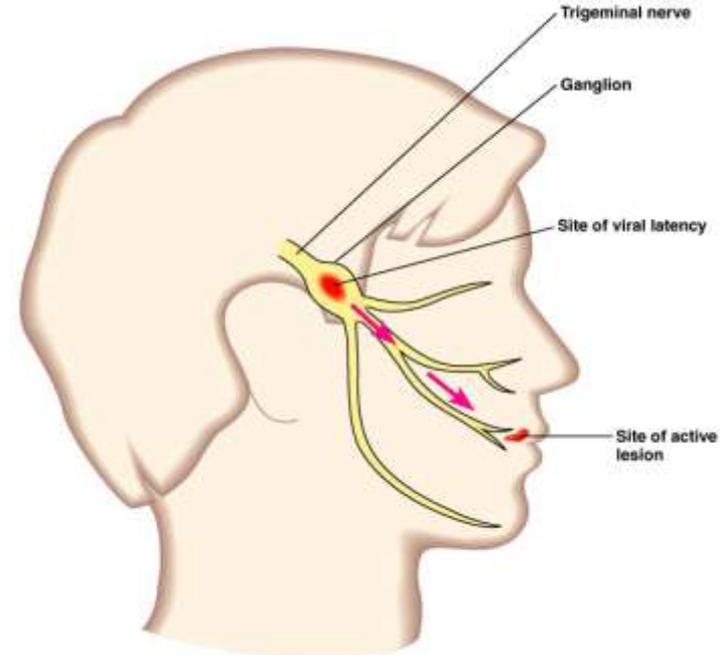
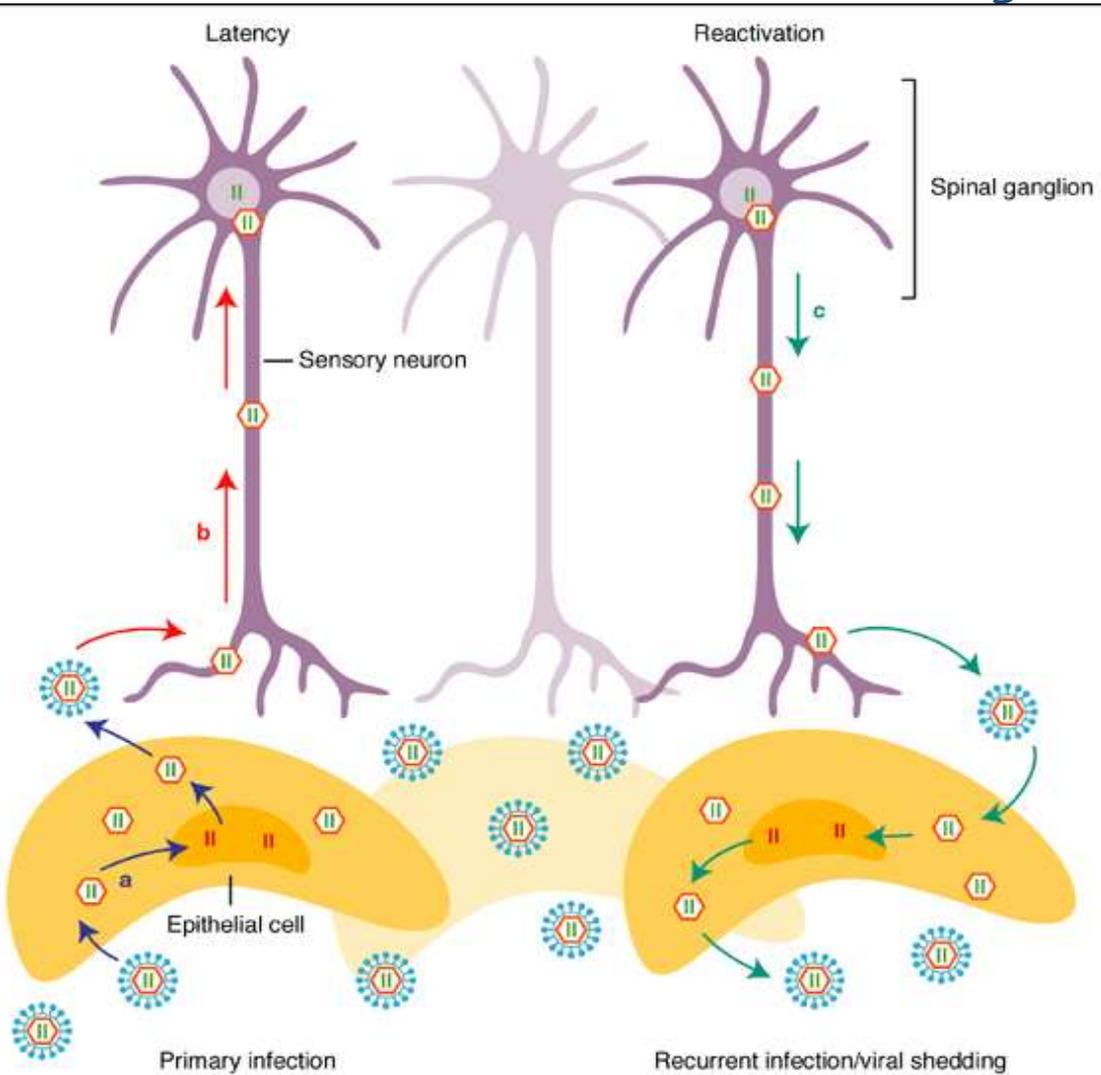
**Ulcer
(Day 3)**

**Soft/Hard
Crust
(Day 3-8)**

**Dry Flaking
and
Swelling
(Day 8-10)**



Latência e Reativação do HSV-1

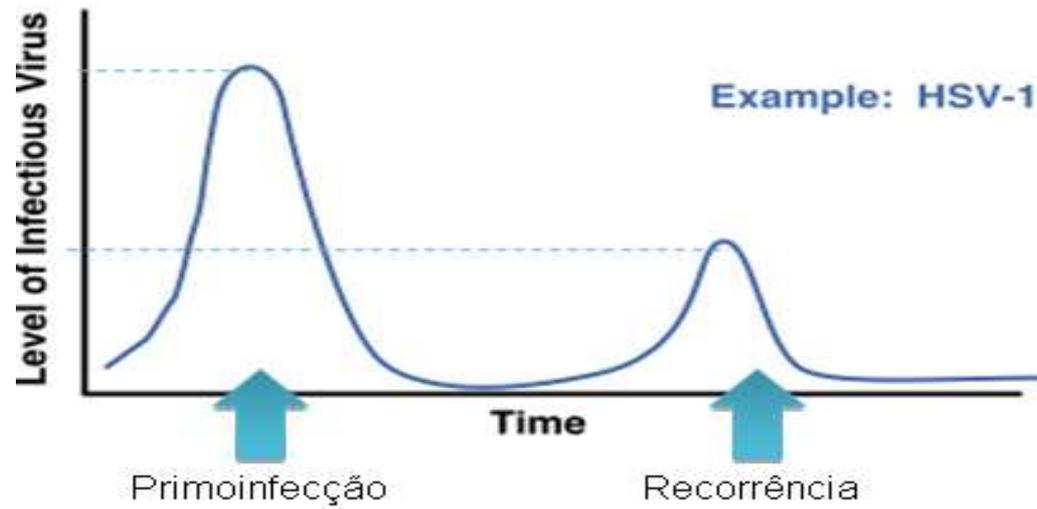


Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

The herpes simplex virus life cycle

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

Infecção primária x recorrência



Patogênese da infecção pelo HHV-1 e HHV-2

HSV-1

HERPES ORAL E HERPES GENITAL

Aquisição na infância

Porta de entrada: orofaringe

Replicação lítica nas células da porta de entrada

Latência em gânglio trigêmeo

HSV-2

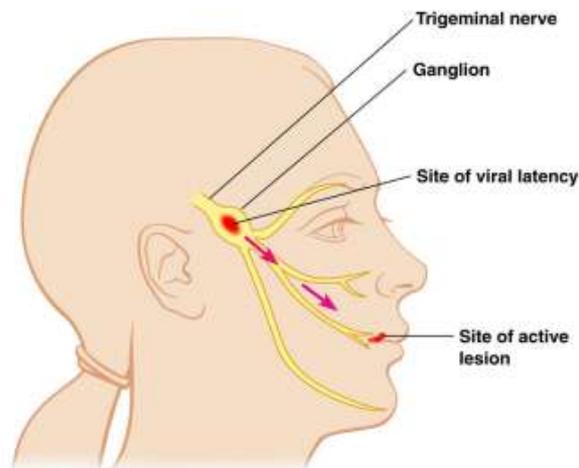
HERPES GENITAL E HERPES ORAL

Aquisição na adolescência/vida adulta

Porta de entrada: região genital

Replicação lítica nas células da porta de entrada

Latência em gânglio sacro



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

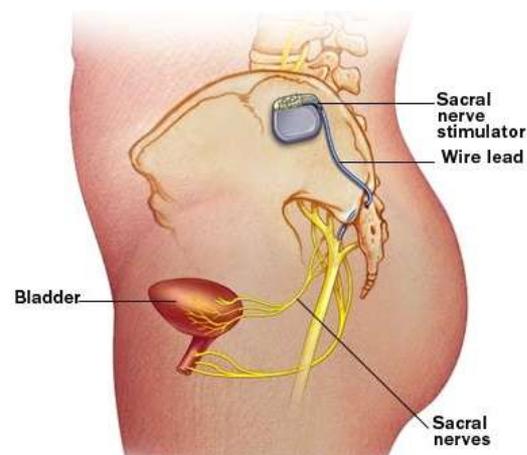


Figure 21.12

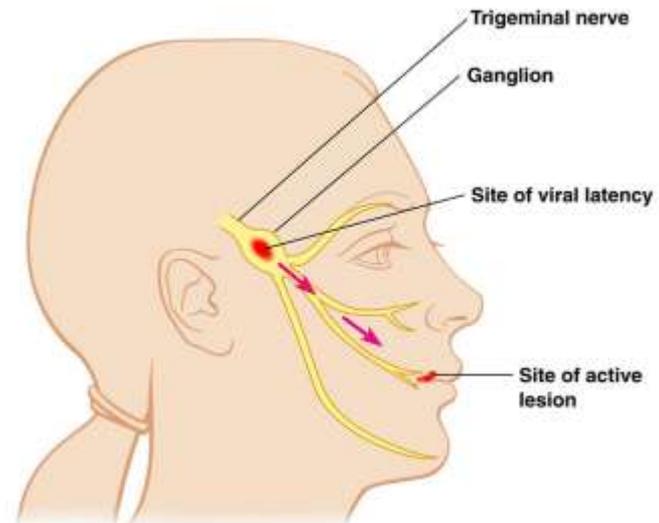
Herpes Humano 1 e 2

Quadro clínicos

- Herpes oral
- Gengivoestomatite herpética
- Ceratoconjuntivite
- Eczema herpético
- Encefalite herpética
- Paroníquia herpética
- Herpes genital
- Herpes neonatal



- An estimated 3.7 billion people under age 50 (67%) have HSV-1 infection globally.
- An estimated 417 million people aged 15-49 (11%) worldwide have HSV-2 infection.



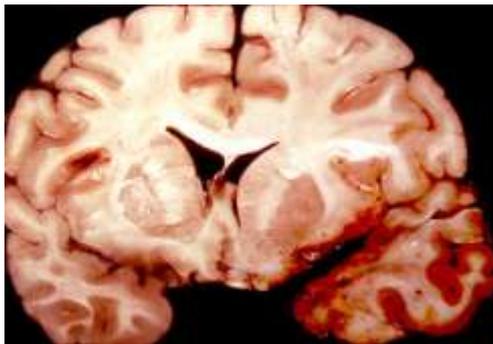
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figure 21.12

PANORÍQUIA HERPÉTICA



LESÕES NO CORPO



- **Herpesvírus Humano 3 (HHV3) ou Vírus Varicela-Zoster (VZV)**

- Transmissão: secreções respiratórias e vesiculares
- Incubação: duas semanas
- Semelhante ao HSV



- Patogênese
- TRS → viremia → exantema → vesículas cutâneas
 - ↳ latência (nervo torácico, trigêmio, sacral)
 - ↳ fatores desencadeantes

Catapora



Photo Courtesy of CDC



Photo Courtesy of CDC - J.D. Miller



Photo Courtesy of CDC - Dr. Heinz F. Eichenwald



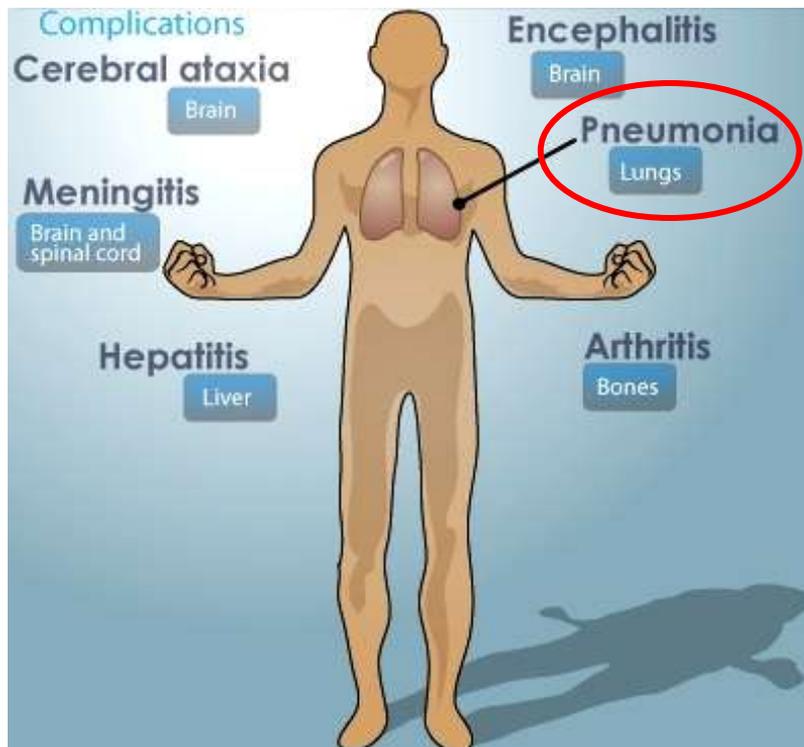
Photo Courtesy of CDC



Photo Courtesy of CDC - Dr. Heinz F. Eichenwald

Vírus da Varicela-Zoster (HHV-3)

- Primo infecção – catapora: infecção autolimitada comum da infância.
- Complicações em adultos
- Latência em gânglios sensoriais
- Recorrência: Herpes Zoster



Infecção primária



Infecção recorrente



Tratamento: Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir, Foscarnet

Interfere com a síntese de DNA viral
resultando no término da síntese de DNA

Prevenção VZV: vacina MMRV (15º mês).
Redução de 80% de hospitalizações.



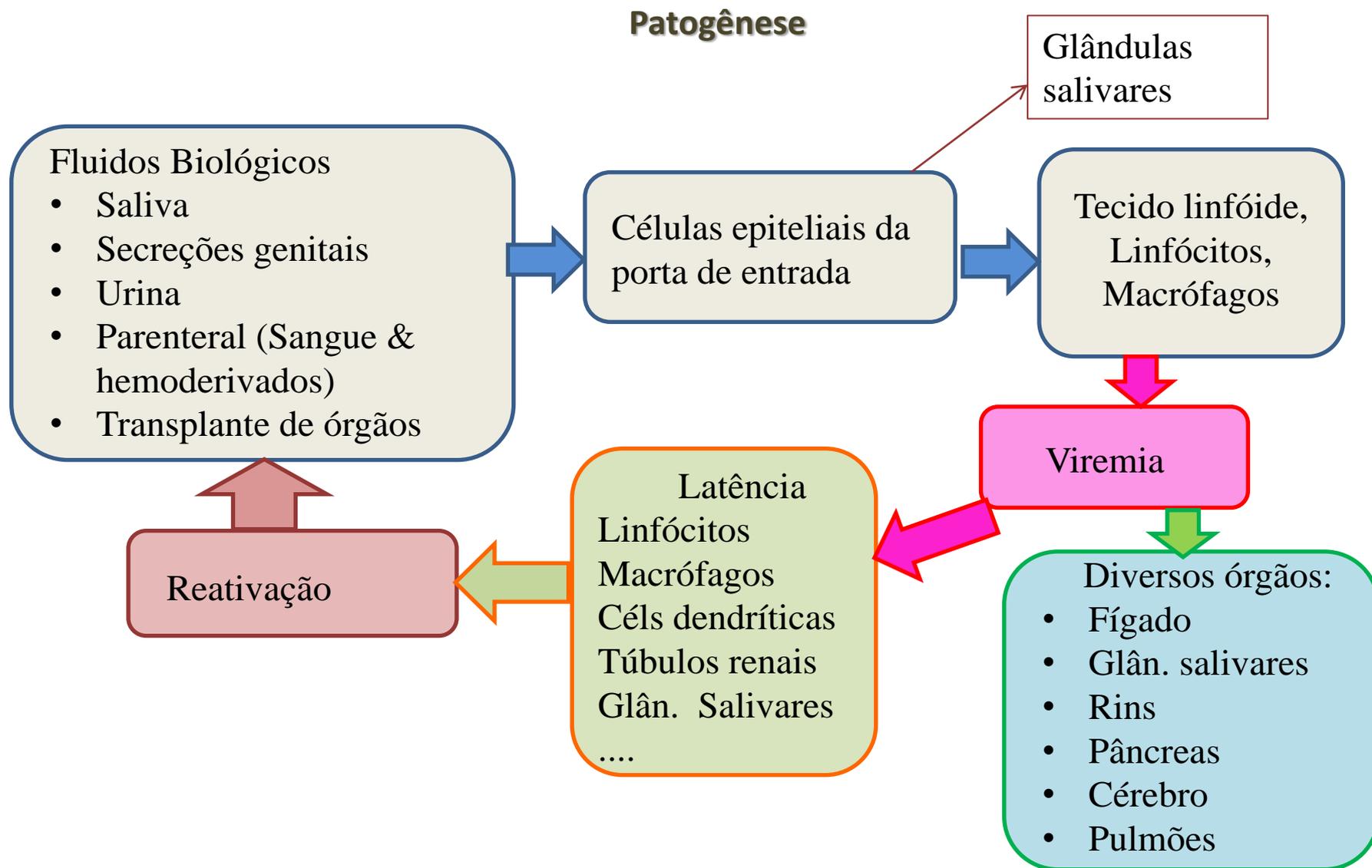
Citomegalovírus (CMV)

- Prevalência mundial varia entre 40 e 100%



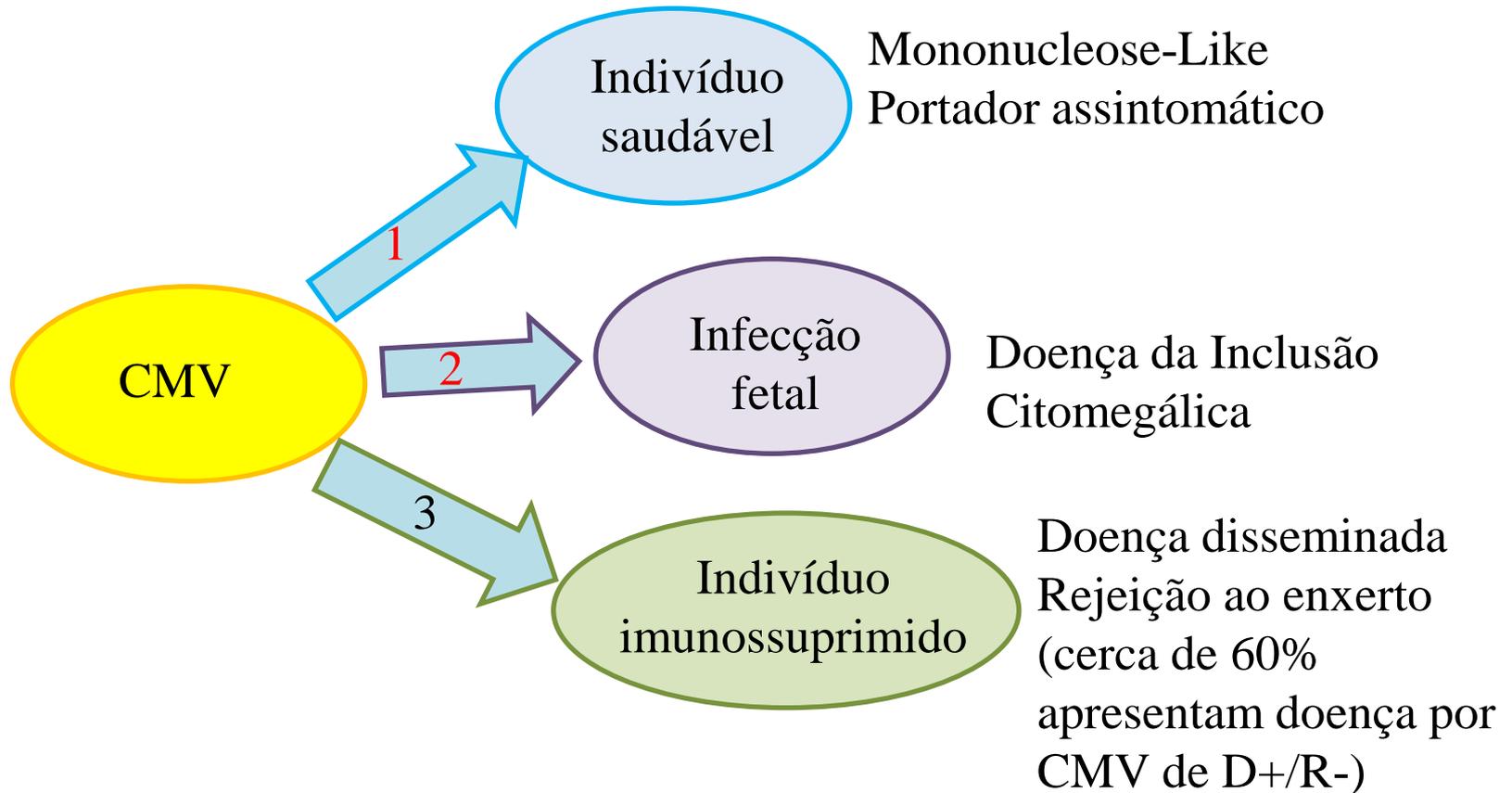
- Transmissão: saliva, sangue, transplante de órgãos, sêmen, secreção cervical, urina, transplacentária, amamentação.
- **É o agente mais comum de infecções congênitas**

Citomegalovírus (CMV)



Citomegalovírus (CMV)

- **Infecção Oportunista**



Infecção Congênita

- Cerca de 0,7 a 1% de todos os nascimentos 
- 400 óbitos e 8000 casos de desenvolvimento anormal/ano nos EUA
- Muitas sequelas são detectáveis apenas anos após o nascimento

Newborn

Symptomatic

- Small size for gestational age
- Petechiae or purpura
- Hepatosplenomegaly
- Jaundice at birth
- Lethargy, hypotonia, poor feeding
- Microcephaly^a
- Ascites
- Myocarditis
- Enterocolitis
- Pneumonitis^b
- Chorioretinitis, retinal scars, optic atrophy, central vision loss^a
- Sensorineural hearing loss^a
- Abnormalities of brain development, ventriculomegaly, intracranial calcifications^a
- Viral sepsis^b
- Thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia, lymphocytosis, hemolytic anemia
- Elevated liver enzymes
- Direct hyperbilirubinemia
- Seizures^b
- Neonatal death^b
- Positive urine, saliva, and/or blood for CMV by culture or PCR at birth

Infecção Congênita

Infecção primária materna

Taxa de transmissão: 30-40%



Infecção recorrente materna

Taxa de transmissão: 0,2 - 1%

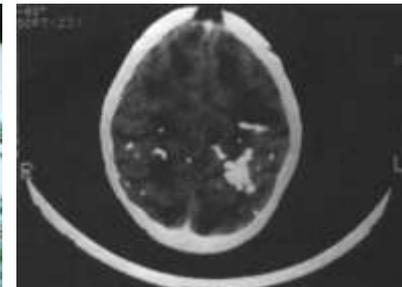
20% sintomáticos
Doença de inclusão
citomegálica

1% sintomáticos

99% assintomáticos

5-10% sequelas

20-30% óbito
90% sequelas
10% normal



- 77% calcificações, retardo no desenvolvimento
- 65-76% Petéquias e icterícia
- 60% Hepatoesplenomegalia
- 50% microcefalia
- 57% surdez neurossensorial
- Coriorretinite, atrofia óptica

Tratamento e Prevenção

- **Tratamento:** ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet;
- **Prevenção:** comum e assintomático – sem prevenção
- Lavagem das mãos e evitar contato com secreções corporais (profissional);
- Triagem de doadores de sangue e de órgãos;
- Uso de preservativo;
- Pré-natal.

Herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6) e 7 (HHV-7)

- Ubíquos (90%)
- HHV-6 dividido em dois subgrupos: HHV6A e **HHV6B**
- Transmissão
 - . Saliva
 - . Secreção cervical (sexual e perinatal)
 - . Transplacentária
- Infecção primária:
 - orofaringe
 - Leucócitos (TCD4+ alvo principal), células epiteliais, fígado
 - . Latência: macrófago, monócitos, glândulas salivares, rim
 - . Estimulam a replicação de outros herpesvírus

- Manifestações clínicas

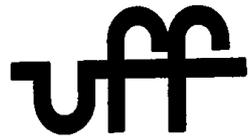
Infecções inaparentes- infecções disseminadas fatais

Infecções primária:

- 1os anos de vida
- . Exantema súbito (roseola infantum)
- período de incubação- 5 a 15 dias
- febre alta (>39°C)- 3 a 5 dias
- “rash” eritematoso e macular- 1 a 3 dias



- **Pacientes imunocomprometidos: Febre (41°C), exantema, pneumonia, encefalite, supressão de medula**
- Outros???: síndrome da fadiga crônica, MS, mononucleose-like



Departamento de
Microbiologia e Parasitologia



Viroses Oncogênicas

Vírus Humanos Oncogênicos

- Retrovírus – *Human T Lymphotropic Virus – HTLV*



- Herpesvírus – vírus Epstein-Barr (HHV-4) e Vírus Associado ao Sarcoma de Kaposi (HHV-8)



- Papilomavírus – HPV

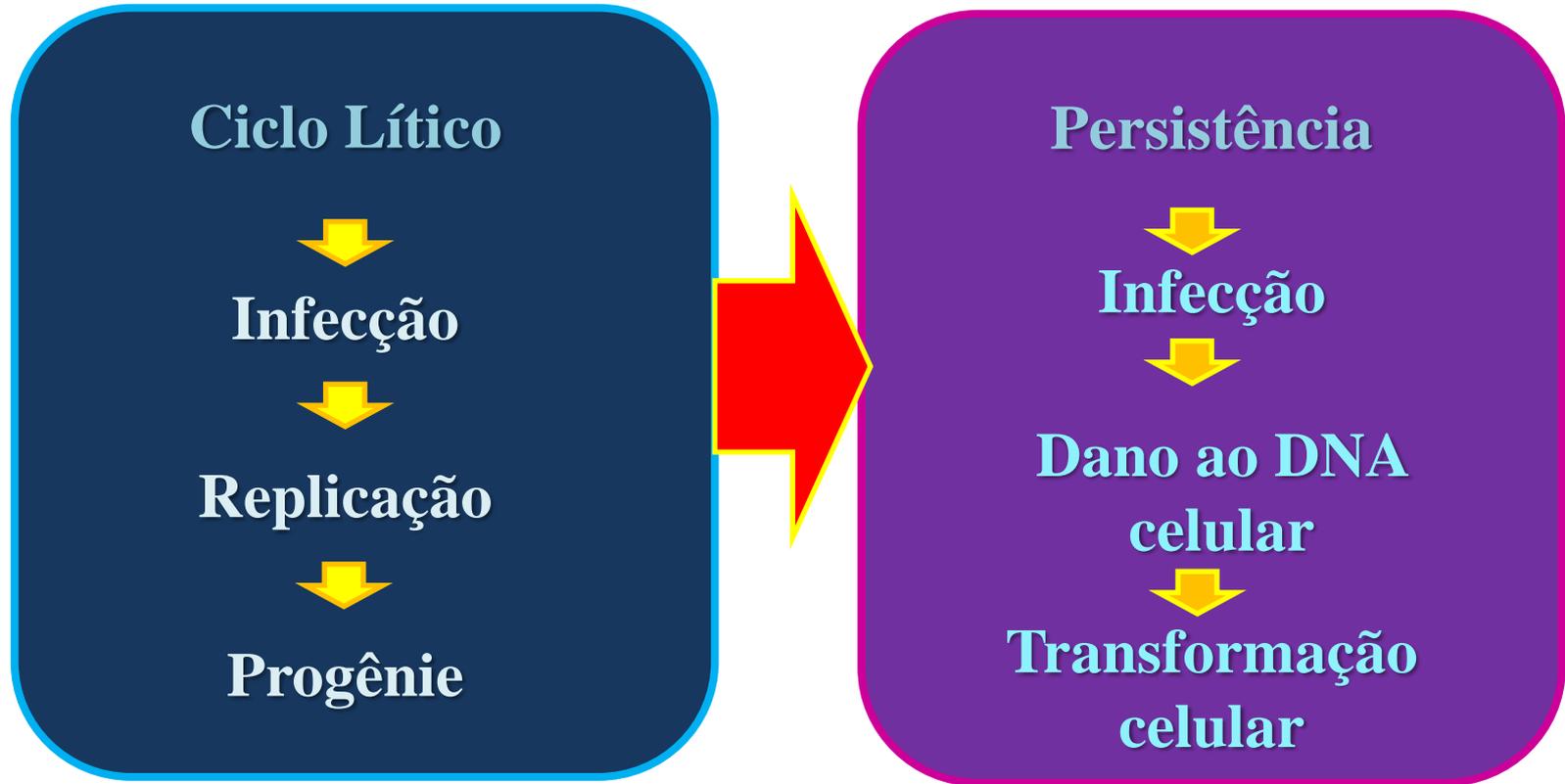


- Poliomavírus- Poliomavírus de Células Merkel



Mecanismos de Oncogênese

A maioria das viroses oncogênicas desvirtuam-se do ciclo lítico produtivo para um ciclo persistente não-produtivo



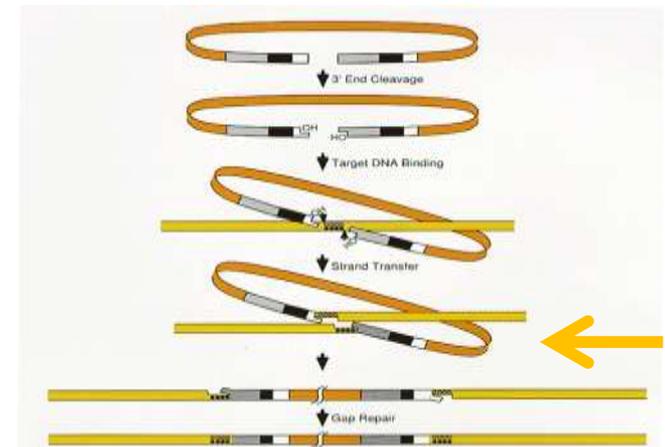
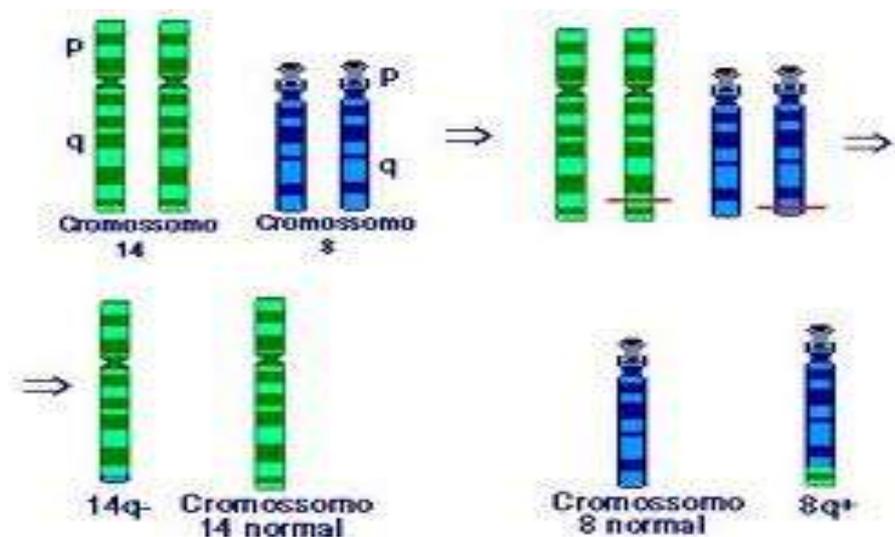
Mecanismos de Oncogênese

Dano ao DNA celular

Integração do genoma viral ao celular

- Quebra em regiões regulatórias da replicação viral levam à perda do controle replicativo;

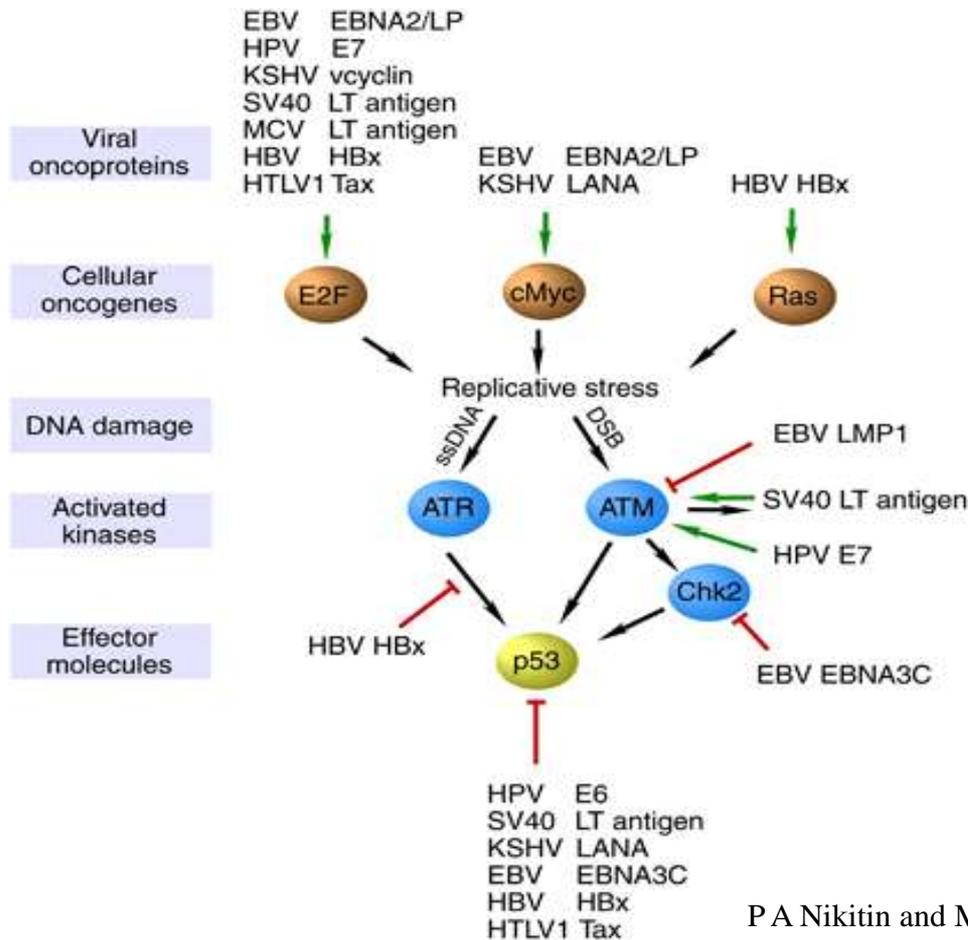
Alterações Cromossômicas



Mecanismos de Oncogênese

Interferência no ciclo celular

- Alguns vírus induzem a entrada na fase S do ciclo mitótico: oncoproteínas virais Inibem proteínas supressoras de tumor e estimulam proto-oncogenes

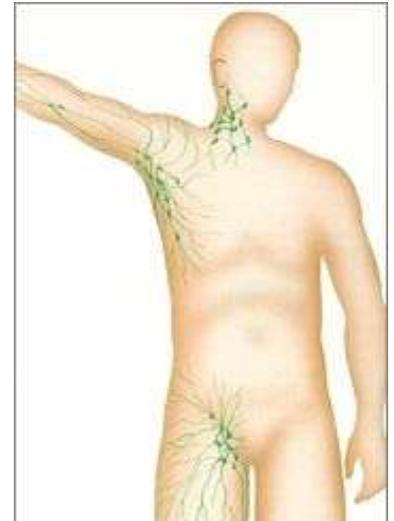


Propriedades gerais dos oncovírus

- Responsáveis por cerca de 15% a 20% dos tumores humanos
- Os eventos oncogênicos são RAROS durante o processo infeccioso
- Os oncovirus são necessários porém INSUFICIENTES para gerar o câncer, o que explica sua baixa frequência
- A oncogênese advém de uma infecção PERSISTENTE (latente ou crônica)
- A geração do tumor é um ACIDENTE BIOLÓGICO, pois não traz vantagem seletiva ao vírus

Manifestações oncogênicas do EBV

- Linfoma de Hodgkin
- Leucoplasia Pilosa Oral (HIV)
- Carcinoma de nasofaringe
- Linfoma de Burtkitt
- Desordens Linfoproliferativas pós transplante (PTLD)
- Outros?



Manifestações oncogênicas do HHV-8: Sarcoma de Kaposi



Vírus Linfotrópico de células T Humanas: HTLV

- HTLV-1
 1. Cosmopolita
 2. Melanésia
 3. Zaire

Leucemia de
Células T do
Adulto

PET/MAH*



Figure 3. Corneal manifestations of ATL. Image shows keratitis with central stromal opacities and neovascularization.



Figure 1 - Infectious dermatitis in scalp and external auricle.

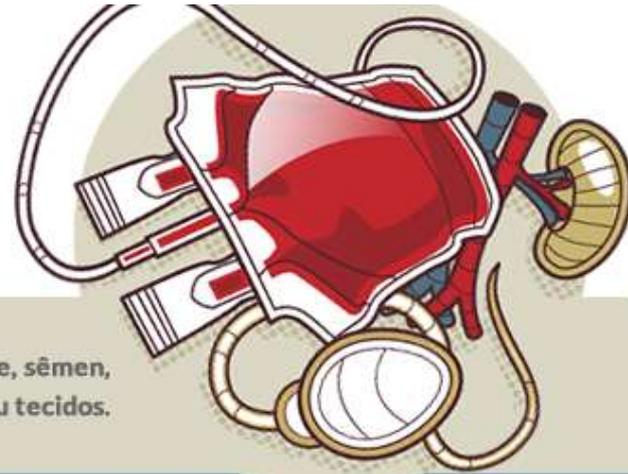
Erythema multiforme-like lesions associated with lesional infiltration of tumor cells occurring with adult T-cell lymphoma/leukemia

*Paraparesia espástica tropical/ mielopatia associada ao HTLV-1

Prevenção

HTLV-1

Ao procurar atendimento médico de qualquer natureza, homens e mulheres portadores de HTLV-1 devem observar as seguintes observações:



Não doar sangue, sêmen, órgãos ou tecidos.



Não compartilhar agulhas ou seringas.

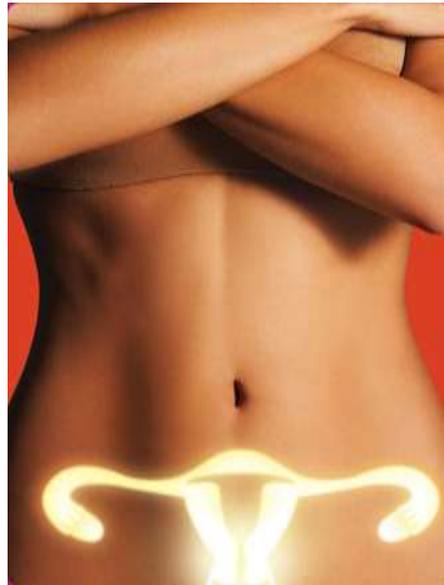


Não amamentar.

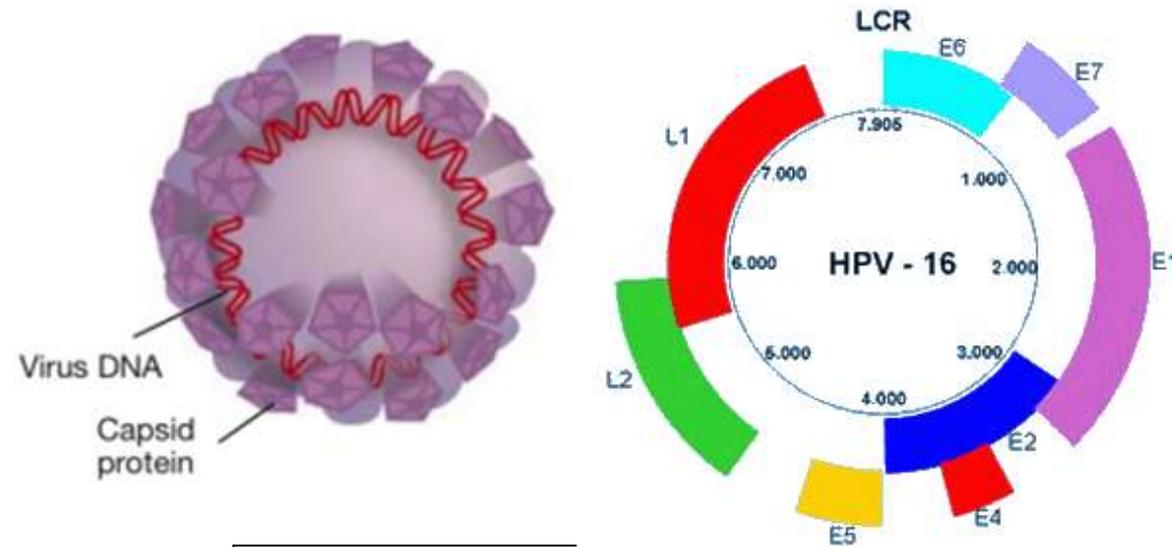


Usar sempre preservativos (camisinha) nas relações sexuais, especialmente se a parceira ou parceiro forem sorologicamente negativos.

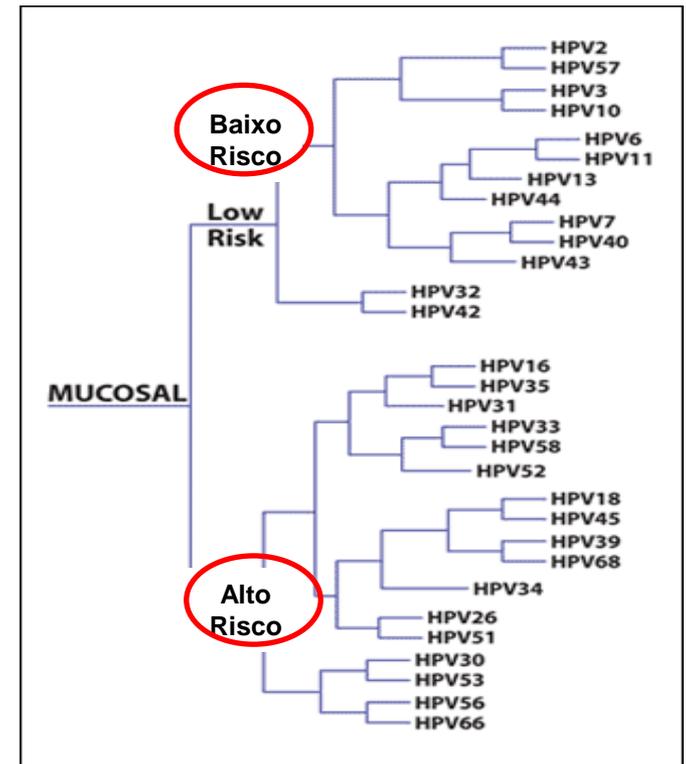
HPV

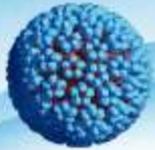


Morfologia e Classificação



- ✓ **Características genotípicas;** não há sorologia
- ✓ **Diferentes genótipos** relacionam-se com diferentes manifestações clínicas
- ✓ **Genótipos mais frequentes: 16 e 18** de alto risco; 6 e 11 de baixo risco





Quadros clínicos relacionados à infecção pelo HPV

Manifestações clínicas:

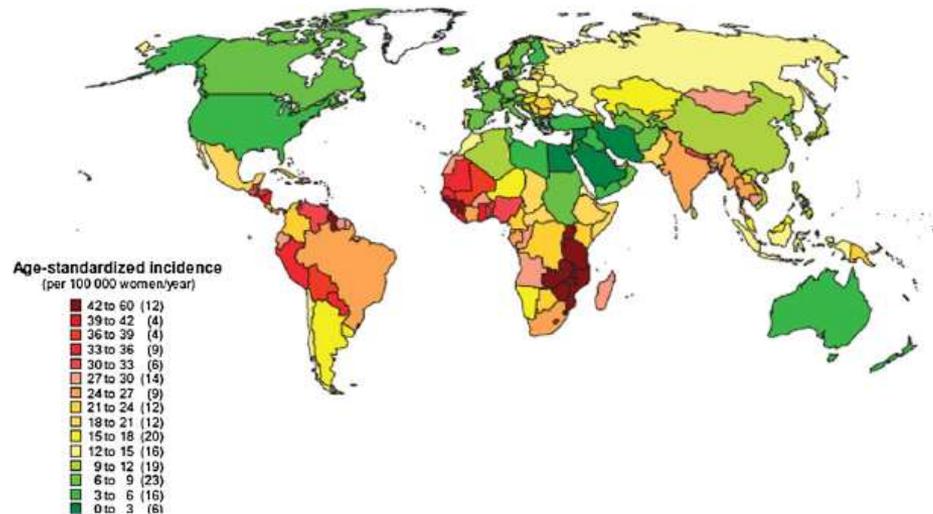
- Benignas: verrugas, papilomas laríngeos, papilomas orais, condilomas genitais, condiloma cervical, epidermodisplasia verruciforme;
- Malignas: câncer cervical, carcinoma de pênis, câncer de esôfago.



HPV e Câncer de Colo do Útero

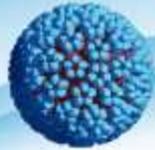
- 30 mi de casos de condiloma genital/ano
- Segunda causa de morte por câncer em mulheres: 500 mil casos/ano (50% óbito)
- Br: 15 mil óbitos/ano (3ª causa de câncer em mulheres)
- DOENÇA 100% PREVENÍVEL
- Doença mais frequente e mais grave em países em desenvolvimento
- Infecção persistente tem relação causal: 300 mi

J.E. Tota et al. / Preventive Medicine 53 (2011) S12-S21

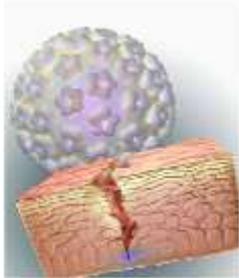


Patogenia

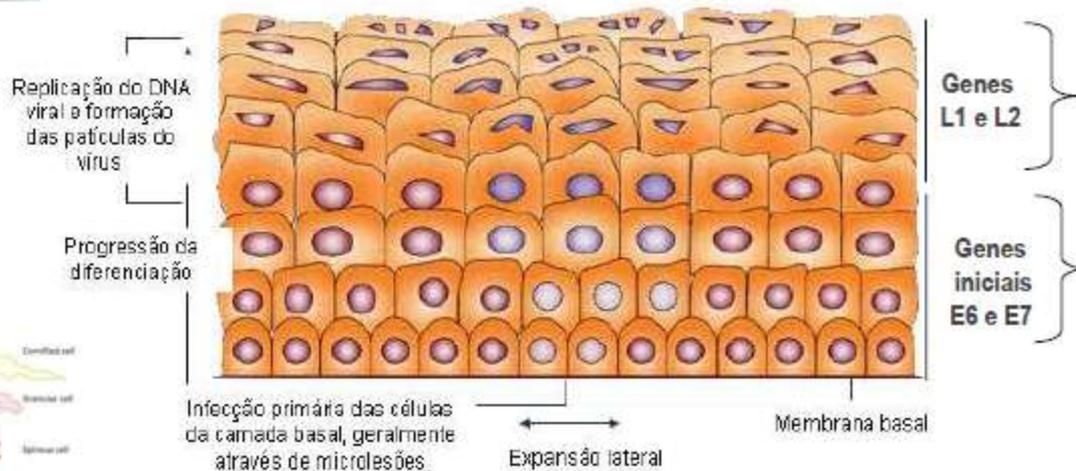
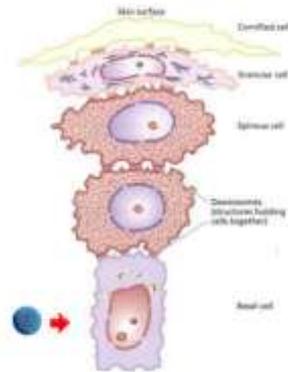
- Importante DST
- ~75% terá contato
- Entrada do vírus através de microlesões; replicação nas células basais do epitélio
- Maioria das infecções são assintomáticas e transitórias
- A persistência da infecção está associada à integração do genoma viral e ao maior risco de desenvolvimento de câncer cervical



Replicação acompanha diferenciação celular



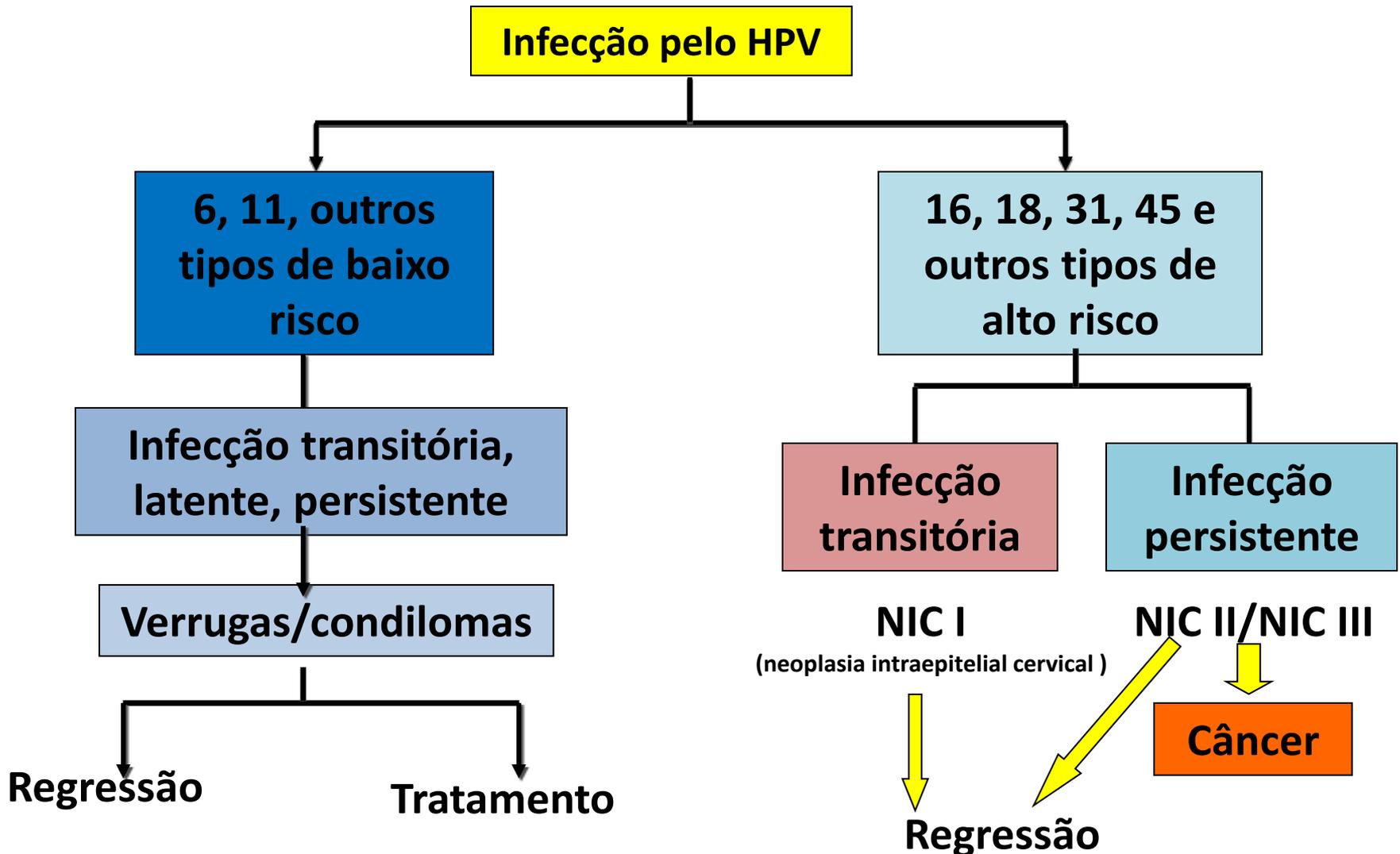
Liberação de partículas virais



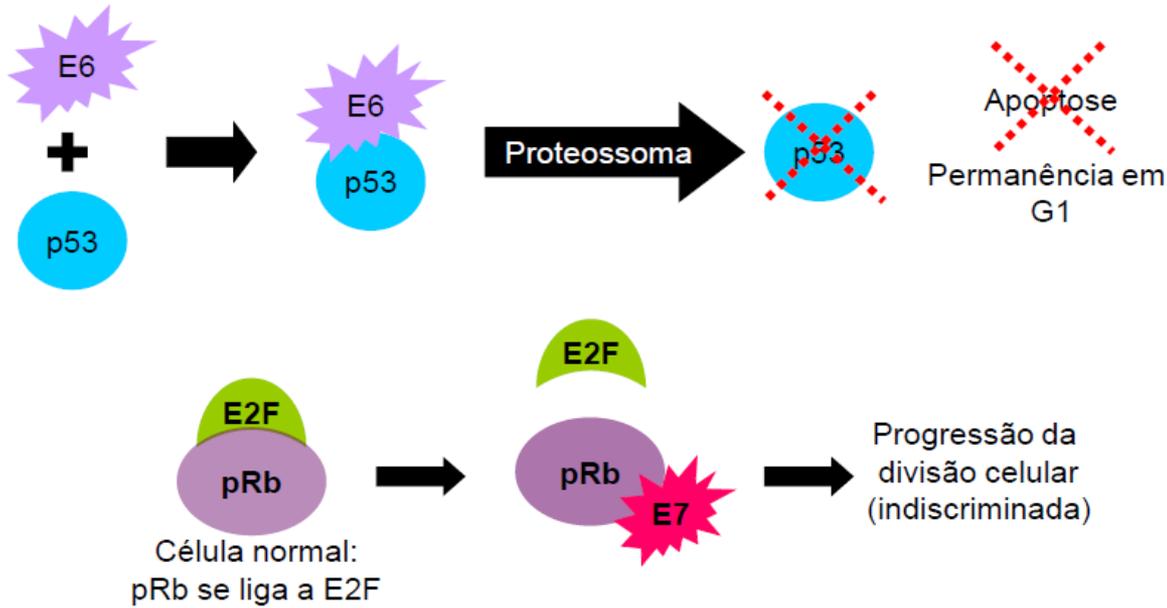
Ptnas de capsídeo:
montagem e
liberação das
partículas virais

Induzem a célula
a entrar em
mitose

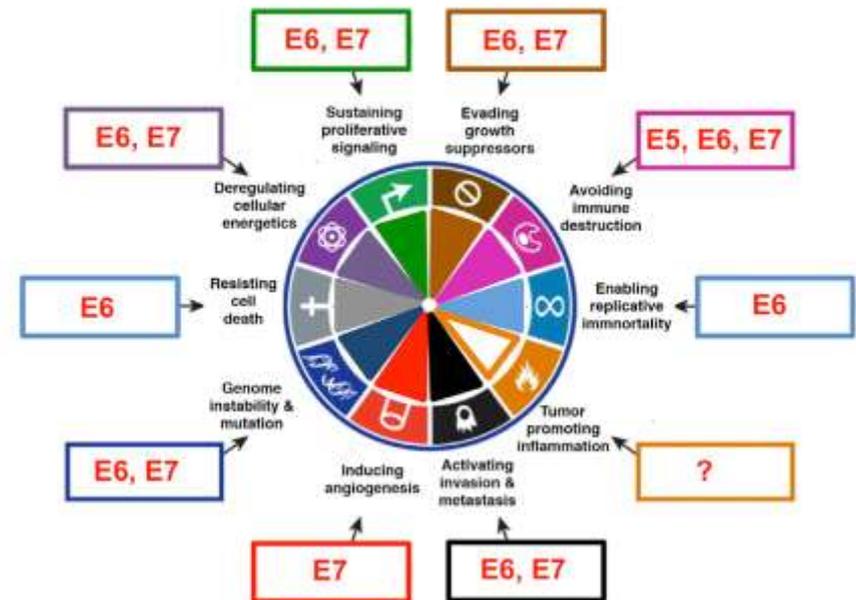
História natural da infecção pelo HPV



Mecanismo de ação das oncoproteínas virais dos HPV

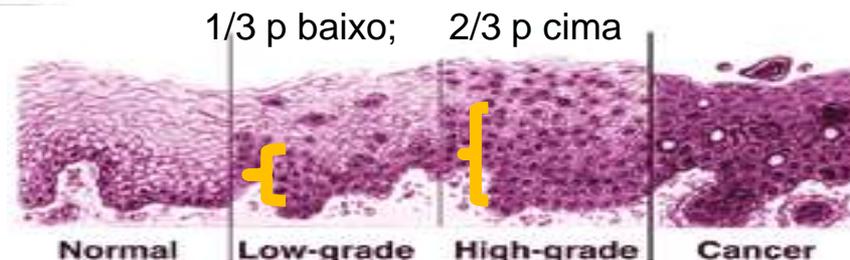
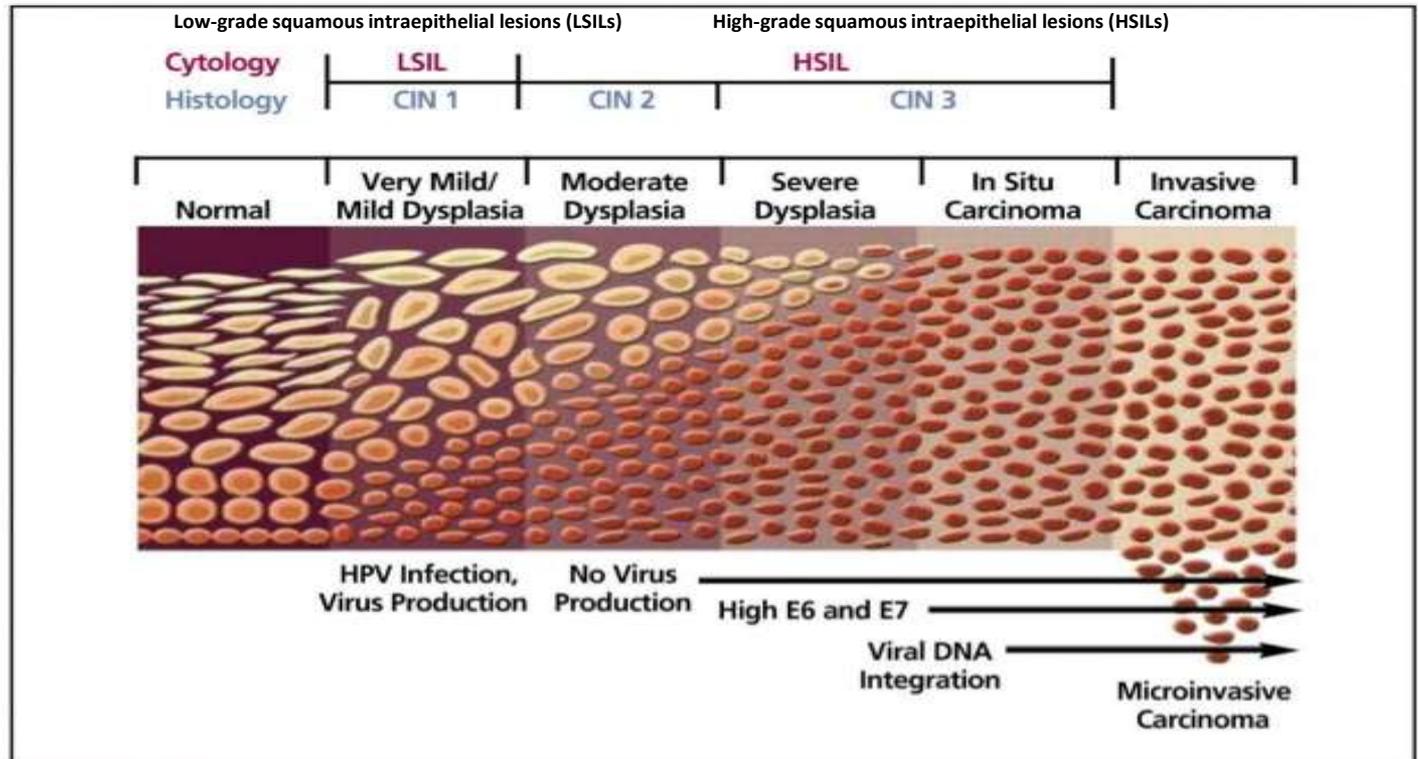


pRb: proteína retinoblastoma
 E2F: fator de transcrição que induz a expressão de cdKs



Progressão da doença

Tempo Meses Anos Décadas →

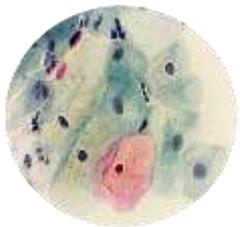


Células anormais se espalham profundamente dentro do tecido cervical

Prevenção

- Uso de preservativo: 100% x 80%
- Diagnóstico precoce -> **Papanicolau**
- Vacinação
- Eliminação de fatores de risco

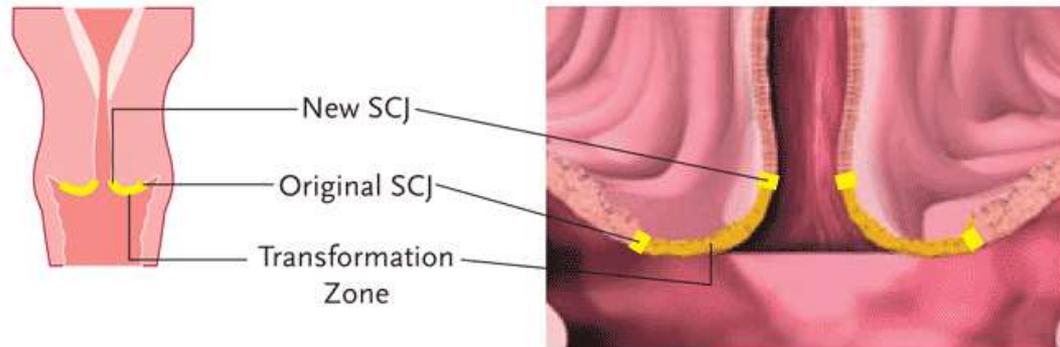
Fatores de Risco



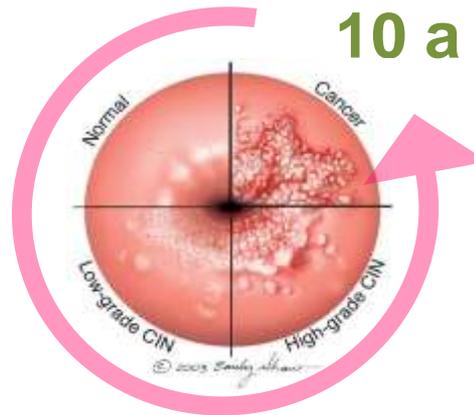
Teste
Pap
Normal



Teste
Pap
Alterado



10 a 20 anos!



Prevenção

- Vacinas: *Virus like particles*

Gardasil (tetraivalente): proteção de cerca de 90%

