



**Departamento de Biologia  
Disciplina de Virologia**

# **Monografia sobre os Herpesvírus humanos**



**Monografia elaborada por:  
Ana Martinho nº 16405  
Ana Oliveira nº 16269  
Catarina Silva nº 16573**

Évora, 13 de Janeiro de 2003.

# Índice Geral

<b>Resumo .....</b>	<b>I</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>II</b>
<b>Índice .....</b>	<b>5</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>6</b>
<b>Caracterização Geral .....</b>	<b>7</b>
<b>Herpesvírus Humanos</b>	
<b>Tipos de Herpesvírus humanos .....</b>	<b>10</b>
<b>Herpesvírus humano simplex ou simples</b>	
<b>Tipo I</b>	
<b>Tipo II</b>	
<b>Herpesvírus humano tipo 3 (Varicela-zóster)</b>	
<b>Herpesvírus humano tipo 4 (Vírus Epstein-Barr)</b>	
<b>Herpesvírus humano tipo 5 (Citomegalovírus)</b>	
<b>Herpesvírus humano tipo 6</b>	
<b>Herpesvírus humano tipo 7</b>	
<b>Herpesvírus humano tipo 8</b>	
<b>Deteção e Terapias Antivirais .....</b>	<b>36</b>
<b>Glossário .....</b>	<b>38</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>47</b>

## Resumo

Todos os organismos vivos têm parasitas virais, facto esse que confere a estas pequenas entidades vivas um papel preponderante para as outras formas de vida, bem como para eles mesmos. A importância do estudo dos vírus prende-se com o facto de poderem infectar quer plantas quer animais. Contudo, para que isto ocorra, o vírus tem de ser capaz de infectar as células do hospedeiro sem ser sempre citolítico, devem haver, no hospedeiro, mecanismos que permitam a manutenção do genoma viral na célula e o vírus deve ser capaz de evitar a sua detecção e eliminação pelo sistema imunitário do hospedeiro.

Nas condições referidas está o herpesvírus humano, que tem o Homem como seu único hospedeiro, e aquando de uma infecção, permanece no indivíduo (por vezes em latência) durante toda a sua vida. Este vírus pertence à família *Herpesviridae*, e foram isolados, até hoje, oito tipos deste vírus. O herpesvírus humano simples, de tipo I e II (HSV-1 e HSV-2), estão, geralmente, associados ao herpes labial e ao herpes genital, respectivamente. Todavia, o herpes genital pode ser consequência de uma infecção por HSV-1 e vice-versa. O herpesvírus humano de tipo 3 (varicela-zóster) provoca a varicela, principalmente em crianças, e, por reinfeção, pode ser a causa do surgimento de zóster (zona). O herpesvírus humano de tipo 4 (vírus Epstein-Barr) está associado à mononucleose infecciosa, ao linfoma de Burkitt e ao carcinoma nasofaríngeo. O herpesvírus humano de tipo 5 (citomegalovírus) é bastante importante, especialmente, em indivíduos que tenham sido sujeitos a transfusões sanguíneas, na medida em que, nestes principalmente, pode provocar pneumonia, retinite grave e hepatite. Por sua vez, o herpesvírus humano de tipo 6 provoca o exantema súbito (*Roseola infantum*), uma vez que, regula a expressão dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, e está associado à esclerose múltipla, o que demonstra o seu forte potencial neuroinvasivo. O herpesvírus humano de tipo 7, é considerado o agente etiológico do exantema súbito, ocorrendo principalmente em crianças, sendo acompanhado de febres elevadas e erupções cutâneas. O herpesvírus humano de tipo 8 está associado ao sarcoma de Kaposi, e pode provocar a morte, principalmente, em indivíduos imunossuprimidos.

As infecções por herpesvírus humanos conduzem a uma vasta sintomalogia. Contudo, caracterizam-se essencialmente pelo estabelecimento de uma infecção latente nas células nervosas, com a possibilidade de reactivação por estímulos biológicos, psicológicos ou ambientais. Tais infecções são bastante importantes em indivíduos imunocomprometidos (por exemplo, em indivíduos infectados com o vírus HIV), na medida em que se podem agravar os sintomas e, em alguns casos, até provocar a morte. Também em grávidas, a infecção pode tomar maiores proporções, uma vez que pode ser transmitida para o filho (transmissão vertical). A transmissão ocorre, na maioria dos casos, por contacto directo ou indirecto (secreções orais, ou respiratórias, e fluídos corporais).

Desenvolveram-se várias técnicas de detecção dos vários tipos de herpesvírus humano em indivíduos, específicos para cada um dos tipos. Contudo, o teste de culturas de células, os testes de detecção de antígenos, os testes de serologia e a técnica do PCR são os mais frequentes e os mais utilizados.

## **Agradecimentos**

À Marta Vasconcelos, do curso de Enfermagem da Escola Superior São João de Deus, por nos ter emprestado a coleção de dicionários de Enfermagem Médico-Cirúrgica e o manual de Microbiologia Médica.

À Raquel Alves do curso de Engenharia Biofísica da Universidade de Évora por nos ter fornecido as regras de construção de uma monografia.

Ao Hugo Monteiro do curso de Biologia da Universidade de Évora pelo empréstimo do Dicionário Médico.

Ao João Correia do curso de Biologia da Universidade de Évora por nos ter cedido o seu Dicionário de Biologia.

Ao prof. Dr. Manuel Mota por nos emprestar o seu Dicionário de Biologia.

Por último, queremos agradecer à Denise Pereira e ao José Martins do curso de Biologia da Universidade de Évora por nos terem ajudado na recolha do material para a elaboração do glossário.

# Índice

<b>Introdução .....</b>	<b>6</b>
<b>Parte 1 – Caracterização Geral .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Herpesvírus Humanos .....</b>	<b>7</b>
<b>Parte 2 – Tipos de Herpesvírus Humanos .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Herpesvírus humano simplex ou simples .....</b>	<b>10</b>
2.1.1 Tipo I .....	15
2.1.2 Tipo II .....	15
<b>2.2 Herpesvírus humano tipo 3 (Varicela-zóster) .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Herpesvírus humano tipo 4 (Vírus Epstein-Barr) ...</b>	<b>21</b>
<b>2.4 Herpesvírus humano tipo 5 (Citomegalovírus) .....</b>	<b>24</b>
<b>2.5 Herpesvírus humano tipo 6 .....</b>	<b>26</b>
<b>2.6 Herpesvírus humano tipo 7 .....</b>	<b>29</b>
<b>2.7 Herpesvírus humano tipo 8 .....</b>	<b>30</b>
<b>Parte 3 – Detecção e Terapias Antivirais .....</b>	<b>36</b>
<b>Glossário .....</b>	<b>38</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>47</b>

## Introdução

No âmbito da disciplina de virologia foi-nos proposto a realização de um trabalho teórico que abordasse um determinado **vírus**, ou grupo de vírus, à nossa escolha, em que se descreveriam e discutiriam os aspectos característicos e mais relevantes acerca desse vírus. Neste sentido, ao longo deste trabalho, discutir-se-ão os aspectos gerais e mais importantes, na nossa perspectiva, relativos aos **herpesvírus** humanos. Para tal escolha, apresentamos vários motivos, nomeadamente, o facto desta família de vírus ser muito importante para o Homem, na medida em que, alguns dos seus tipos abrangem uma grande parte da população mundial, e mais recentemente, se ter descoberto que a sua incidência aumenta em populações imunocomprometidas, nomeadamente em indivíduos infectados com o HIV. Também, não pela sua importância para a população em geral, mas para este grupo de trabalho, em particular, está o facto de alguns elementos deste mesmo grupo terem o dito vírus, e como tal, suscitou o interesse em conhecê-lo melhor.

O trabalho vai consistir essencialmente em três partes. A primeira em que se referem as características gerais da família *Herpesviridae*, à qual pertencem os herpesvírus humanos. A segunda parte, em que são apresentados os oito tipos de herpesvírus humanos. E, uma terceira parte, em que se descrevem, resumidamente, quais os métodos e técnicas de detecção da presença destes vírus no organismo, e se referem alguns dos tratamentos antivirais mais comuns.

# Parte 1 – Caracterização Geral

## 1.1 – Herpesvírus Humano

Os herpesvírus humanos fazem parte de uma família de vírus – *Herpesviridae* – que afectam muitas espécies de vertebrados (Madigan *et al.*, 2000 e Wagner & Hewlett, 1999). Estes vírus têm como seu **hospedeiro**, unicamente, o Homem. São ubíquos e latentes e, uma vez ocorrida a **primo-infecção**, permanecem no organismo do indivíduo afectado durante toda a sua vida (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

Induzem uma grande variedade de doenças, sendo que, as infecções são frequentemente benignas, podendo, contudo, em doentes imunocomprometidos, causar mortalidade (Sarcoma de Kaposi, entre outras) (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

A família *Herpesviridae* está dividida em 3 sub-famílias: *Alphaherpesviridae* ( $\alpha$ -*herpesviridae*), que inclui os herpesvírus simplex tipos I e II, que são os agentes primários de lesões, respectivamente, faciais e genitais; e o vírus varicela/zóster (HHV-3), a sub-família *Betaherpesviridae* ( $\beta$  – *herpesviridae*), que inclui os herpesvírus de tipo 5, 6 e 7, e a sub-família *Gammaherpesviridae* ( $\gamma$  – *herpesviridae*), que inclui os herpesvírus de tipo 4 e 8. Estas distinguem-se pelas suas características virais e estruturais, bem como pelo seu poder patogénico. Todos os tipos de vírus inseridos nesta família são vírus com genomas a **DNA**, com cadeia dupla de grandes dimensões (contendo tipicamente 60 a 120 genes), sendo que, os diferentes tipos de herpesvírus partilham uma estrutura genómica e uma arquitectura, semelhantes, e uma elevada incidência de regiões de sequências repetidas invertidas (“inverted repeat sequences”). O tamanho do genoma varia entre 80 e 240 kbp o que, tendo em conta que os herpesvírus partilham o modo de **infecção** produtiva, significa que estes têm um número variável de genes “dispensáveis”. A replicação do seu genoma é nuclear (Madigan *et al.*, 2000 e Wagner & Hewlett, 1999).

Estruturalmente, as partículas virais são constituídas por nucleóide (formado essencialmente pelo genoma e por proteínas), **cápside icosaédrica** (formada pelos capsómeros), tegumento de estrutura fibrilar (liga a cápside ao invólucro), e **envelope lipídico** (formado pela bicamada lipídica de natureza celular e glicoproteínas de origem

viral), o que lhes confere alguma fragilidade (Ferreira & Sousa, 2002, Wagner & Hewlett, 1999 e Jawetz *et al.*, 1973).

A estratégia de replicação destes vírus envolve uma adaptação à resposta imune do hospedeiro, tendo sido sugerido que a origem evolutiva destes vírus está associada à origem da memória imune (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

Apesar destes tipos partilharem características comuns, têm algumas diferenças. Os vírus estabelecem uma infecção primária com sintomas, geralmente, ligeiros, que pode resultar numa resposta imunitária eficiente que impede uma nova infecção. Contudo, o vírus não é totalmente eliminado, sendo o seu genoma mantido em determinadas células sem que haja uma infecção produtiva, mas sim uma infecção latente, em que, durante esta fase, não é detectável qualquer vírus infeccioso. As infecções latentes podem tornar-se líticas devido a factores internos tais como stresse, menstruação, gravidez, entre outros; ou por externos (radiações UV). Estas manifestações permitem a disseminação dos herpesvírus uma vez que se verifica libertação contínua de **virões** (Ferreira & Sousa, 2002, Wagner & Hewlett, 1999 e Madigan *et al.*, 2000).

Contudo, o vírus pode ser reactivado devido a um stresse no sistema imunitário, provocando sintomas semelhantes, mas mais ligeiros, quando comparados com os ocorridos durante infecção primária. Esta **reactivação** permite a infecção de novos hospedeiros e o indivíduo infectado mantém-se como uma reserva de infecção para toda a vida. Geralmente, as infecções decorrentes de herpesvírus caracterizam-se por apresentar fenómenos de **latência** e de **recorrência**. Depois da primo-infecção, certas células permanecem infectadas, contendo informação viral sob a forma de DNA, tanto no **sistema nervoso central (SNC)** (nos herpesvírus neurotrópicos –  *$\alpha$ -herpesviridae*), como nos gânglios nervosos sensitivos (nos herpesvírus dermoneurotrópicos) ou nos leucócitos (nos herpesvírus leucotrópicos) (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

Para quase todos os tipos de herpesvírus, a distribuição na população, a nível mundial, é muito alargada. A **transmissão** destes vírus dá-se através do contacto íntimo (beijo, relação sexual, contacto directo com a lesão ou fluído contaminado), todavia, os vírus leucotrópicos, nomeadamente o HHV-5, transmitem-se através de transfusões sanguíneas ou **transplante** de órgãos. Sabe-se ainda que, a primo-infecção ocorre, geralmente, em crianças, podendo ser, ou não, sintomatológica. Alguns herpesvírus têm

ainda a capacidade de induzir transformações malignas em células (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

Relativamente a tratamentos existentes, verifica-se que, qualquer um dos existentes para cada um dos tipos de herpesvírus isolados até à actualidade, são eficazes apenas na diminuição do período de manifestação da doença e no aumento do período entre dois surtos consecutivos (período de latência), em que o vírus se aloja nas células nervosas (Ferreira & Sousa, 2002, Wagner & Hewlett, 1999 e <sup>1</sup>).

## Parte 2 – Tipos de Herpesvírus Humanos

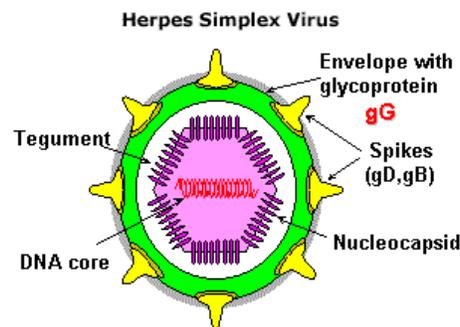
### 2.1 – Herpesvírus Humano simplex ou simples

Desde a antiguidade que, em documentos escritos, são descritas erupções (lesões) herpéticas. Contudo, só no século XIX é que se descreveram como entidades clínicas e se estabeleceu a sua etiologia vírica. (Ferreira & Sousa, 2002).

A observação de que o “herpes labial” surgia em indivíduos que apresentavam já no seu sistema imunitário **anticorpos**, conduziu ao conceito de latência do vírus ou latência vírica (Ferreira & Sousa, 2002).

O herpesvírus humano simplex (simples) está, também ele, relacionado com outros herpesvírus humanos, como os que causam a **mononucleose infecciosa** (vírus Epstein-Barr) e a **varicela** (vírus zóster) <sup>(2)</sup>. Trata-se de um grupo de vírus pertencente à sub-família  *$\alpha$ -herpesviridae*, devido a algumas das suas propriedades, tais como, a rápida capacidade de replicação *in vitro*, o seu hospedeiro natural e a sua eficácia de multiplicação (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

Estas partículas são constituídas por uma cápside icosaédrica, com 162 capsómeros, no interior da qual está o seu genoma linear formado por uma dupla cadeia de DNA que codifica para mais de 80 proteínas (cerca de 150 kpb). A cápside encontra-se envolvida por um invólucro, que surge durante o processo de maturação, na passagem pela membrana nuclear ou pelo aparelho de Golgi (fig. 1). Este último confere a estes vírus uma grande fragilidade e condiciona o seu modo de propagação e replicação (Ferreira & Sousa, 2002, Wagner & Hewlett, 1999 e Madigan *et al.*, 2000).



**Fig. 1:** Esquema simplificado de herpesvírus humano simples.

O Homem é o seu único reservatório e provocam nele uma infecção viral designada por **herpes** (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999). Esta **doença** manifesta-se pela formação de vesículas (pequenas bolhas) nos lábios, boca, nariz, olhos, rosto, órgãos genitais e nádegas, que rompem e causam dor <sup>(1)</sup>.

Pensa-se que pelo menos 90% da população já teve contacto com este grupo de vírus, sendo que apenas se desenvolve em 40% dos infectados <sup>(2)</sup>.

Estas partículas víricas transmitem-se por contacto directo entre indivíduos, por partilha de objectos contaminados e por auto-inoculação (contacto indirecto) (Ferreira & Sousa, 2002 Madigan *et al.*, 2000 e Wagner & Hewlett, 1999).

Aquando da transmissão do vírus, este multiplica-se no local da inoculação, difunde-se através de **nervos** sensitivos, de vasos linfáticos ou, menos frequentemente, pelo sangue circulante. Tem como primeiras células “alvo” as células epiteliais (portas de entrada do vírus), ou, mais raramente, os neurónios dos gânglios sensoriais dorsais, o cérebro ou as meninges. Dependendo da “porta de entrada” do vírus, assim é o local de infecção e o quadro clínico (Ferreira & Sousa, 2002).

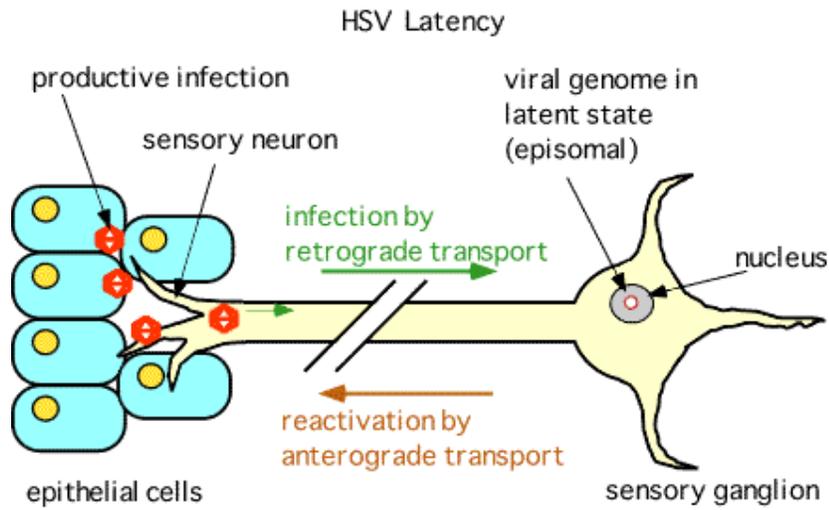
Geralmente, quando o vírus entra em contacto com um indivíduo, o seu sistema imunitário reage, pela formação de anticorpos, que conferem **imunidade** ao indivíduo para esse vírus. Contudo, um distúrbio do sistema imunitário no indivíduo, pode favorecer a reinfeção dos herpesvírus (Jawetz *et al.*, 1973 Wagner & Hewlett, 1999).

É um vírus crónico, com carácter **recidivo**, ou seja, aparece e desaparece espontaneamente, permanecendo no indivíduo ao longo de toda a sua vida, (períodos de latência) <sup>(1)</sup>.

Uma lesão herpética típica inicia-se com uma pequena mancha pápulo-erimatosa, que, posteriormente, se torna numa vesícula que contém, no seu interior, um líquido muito rico em partículas víricas infecciosas. Estas, desaparecem em poucos dias, não deixando, normalmente, cicatrizes. Contudo, em zonas húmidas do corpo, estas lesões podem formar úlceras. Em indivíduos **imunocompetentes**, estas lesões cicatrizam, no máximo, em três semanas (Ferreira & Sousa, 2002).

A primo-infecção (PI) herpética ocorre ao nível da “porta de entrada” do vírus, e corresponde a uma multiplicação inicial do vírus. Após a PI, o HSV (1 e 2) permanece latente no organismo do indivíduo infectado, alojando-se nos gânglios sensitivos, podendo, em qualquer momento, originar reactivações com diferentes manifestações clínicas, ou permanecer, num estágio assintomático, contribuindo, contudo para a sua propagação (fig. 2). A recorrência destes vírus aparece em aproximadamente 50% dos

indivíduos que contactaram com ele, de forma assintomática ou sintomática (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).



**Fig. 2:** Esquema ilustrativo do fenómeno de latência em herpesvírus humano simples (HSV-1 e HSV-2).

O nível de gravidade e duração das infecções por herpesvírus simples dependem da **imunocompetência** do indivíduo e da presença ou ausência de anticorpos para esses vírus. Assim, trata-se de um vírus bastante frequente em indivíduos com infecção pelo HIV, em que, numa fase inicial, a doença tem um comportamento idêntico aos doentes não **imunodeprimidos**, com a característica erupção vesicular, sendo, na maioria dos casos, seguida de erupções ou úlceras orais ou urogenitais por vezes de grandes dimensões e bastante dolorosas (<sup>10</sup>), ou ainda, pneumopatias, **hepatites**, **encefalites** e meningoencefalites, que requerem um tratamento mais rigoroso ou internamento hospitalar (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

Em indivíduos com o sistema imunitário normal, a PI herpética é, geralmente, mais dolorosa e prolongada do que as infecções recorrentes, sendo que, caso o indivíduo já possua anticorpos para o outro tipo de herpesvírus simples, a infecção é menos grave, quando comparada com indivíduos seronegativos para os dois tipos deste (Ferreira & Sousa, 2002).

O reaparecimento dos sintomas da doença está relacionado com diversos factores, nomeadamente, stresse, estados de doença e consequente diminuição da imunidade, radiação UV e temperaturas altas, entre outros (<sup>1</sup>).

O herpes é uma doença que não tem cura, existindo, contudo, alguns tratamentos que melhoram a situação do indivíduo, quer acelerando o processo de cicatrização das

vesículas formadas (diminuição do período de manifestação da doença), quer aumentando os períodos de tempo entre dois surtos consecutivos (Wagner & Hewlett, 1999 e <sup>1</sup>).

Conhecem-se, actualmente dois tipos de herpesvírus humano simples, os tipos I (HSV-1) e II (HSV-2). São dois vírus muito semelhantes, apresentando apenas algumas diferenças. Ao microscópio electrónico, ambos são iguais. Contudo, as proteínas da parte externa diferem nos dois vírus, facto este que permite ao sistema imunitário reconhecer os dois vírus de forma diferente e, a partir daqui, produzir anticorpos para HSV-1 diferentes dos mesmos produzidos para o HSV-2 (<sup>4</sup>). Os dois tipos diferem também pelo modo de transmissão e pelo tipo de lesões que provocam no indivíduo afectado (Ferreira & Sousa, 2002).

Como já foi referido, o vírus manifesta-se em vários locais, originando vários tipos de lesões, como por exemplo, o herpes labial, o herpes genital, infecções oculares, infecções agudas ao nível do SNC, infecção do recém-nascido e infecções cutâneas (Ferreira & Sousa, 2002). Tais lesões podem ser devidas a qualquer um dos dois tipos de herpesvírus humano simples (<sup>4</sup>).

No herpes oral e labial, a PI é em 80 a 85% dos casos inaparente. Este é, normalmente, acompanhado por um **edema** da cavidade bucal, com vesículas muito dolorosas no palato duro, faringe, gengivas, mucosa bucal e língua, adenopatias e febre. As lesões recorrentes, a nível oral, caracterizam-se pelo aparecimento de vesículas nos bordos labiais, na junção cutâneo-mucosa, e designam-se vulgarmente por “botão de febre”. Estes tipos de lesões podem aparecer, também, nas proximidades das narinas. Normalmente, qualquer uma das lesões referidas forma úlceras dois a três dias após o surgimento e desaparece cerca de uma semana depois (Ferreira & Sousa, 2002).

No herpes genital, a PI herpética é inaparente na maioria dos casos. Contudo, em alguns, podem surgir vesículas dolorosas na vagina, vulva, prepúcio ou pénis, que podem ser acompanhadas de febre. Relativamente às infecções recorrentes, quando aparentes, apresentam uma **sintomatologia** idêntica, mas menos intensa (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

O herpes ocular, em adultos, resulta usualmente de uma infecção por HSV-1, podendo, menos frequentemente, ser devida ao HSV-2. Em crianças pode dever-se a qualquer um dos dois tipos de herpesvírus humano simples. As suas consequências mais frequentes são a conjuntivite, a queratite e queratoconjuntivite, a iridociclite e a coroidite (Ferreira & Sousa, 2002).

As lesões cutâneas resultam da PI ou recorrência de qualquer um dos dois tipos de herpesvírus simples, resultando em **eczemas** ou panarícios herpéticos (Ferreira & Sousa, 2002).

Este grupo de vírus é também responsável por infecções agudas, não epidêmicas, do SNC, tendo como consequência a encefalite herpética, em que os vírus (principalmente os HSV-1) destroem o tecido nervoso dos lobos frontal e temporal do cérebro, e a **meningite** herpética.

Os recém-nascidos podem ser infectados por HSV na fase *in utero*, durante o trabalho de parto ou após o nascimento, provocando o designado herpes neonatal (fig. 3), que pode limitar-se a lesões da pele, olhos e/ou membranas mucosas, ou provocar lesões ao nível do SNC, ou até mesmo uma infecção disseminada (Ferreira & Sousa, 2002).



**Fig. 3:** Erupções cutâneas num recém-nascido infectado com HSV-2, durante o parto.

Apesar de ser mais comum a manifestação do herpesvírus humano simples de tipo I na boca, lábios, nariz e olhos, pode também provocar lesões na zona urogenital. Também, o herpes genital está mais frequentemente associado ao herpesvírus humano simples de tipo II, podendo, contudo, ser devido a uma infecção por HHV-1 (Ferreira & Sousa, 2002 e <sup>4</sup>). Também, segundo Anna Wald (<sup>4</sup>), é possível o mesmo indivíduo ter sido infectado com um tipo de HSV, I ou II, e ser, posteriormente, infectado com o outro tipo.

A infecção por HSV-1 é bastante frequente, e mais preocupante nos países subdesenvolvidos, onde as condições higiénico-sanitárias são muito limitadas, e se verifica que a **prevalência** de anticorpos anti-HSV-1 é superior a 90% em crianças com

dois anos de idade, enquanto que o HSV-2 ocorre, geralmente, em indivíduos pós-púberes, uma vez que o seu principal modo de transmissão é através da relação sexual (Ferreira & Sousa, 2002).

### 2.1.1 Tipo I

O herpesvírus humano simples de tipo I (HSV-1) está frequentemente associado ao herpes labial. Contudo, é possível que o herpes labial seja também devido ao tipo II. Através de estudos efectuados, estima-se que cerca de 60% dos adultos dos EUA possuam HSV-1 (<sup>5</sup>).

Em geral, as infecções por HSV-1 situam-se acima da cintura. O seu local de replicação é a zona orofaríngea, sendo os gânglios do trigémio invariavelmente atingidos (Ferreira & Sousa, 2002).

Manifesta-se pelo aparecimento de vesículas na boca, lábios e nariz (<sup>6</sup> e <sup>2</sup>) (Fig. 4); ou, menos frequentemente, na face ou na zona urogenital e na pele em geral, e são vulgarmente designadas por “bolhas frias de febre” (<sup>7</sup>).



**Fig. 4:** Exemplos de regiões afectadas pelo Herpesvírus Humano simples de tipo I (a – zona da boca; b – na mão; c – no lábio; d – no interior da boca, mais concretamente, na língua)

Normalmente, este tipo de vírus surge durante a infância ou a adolescência, principalmente devido a beijos a indivíduos infectados com o referido vírus (<sup>2</sup>).

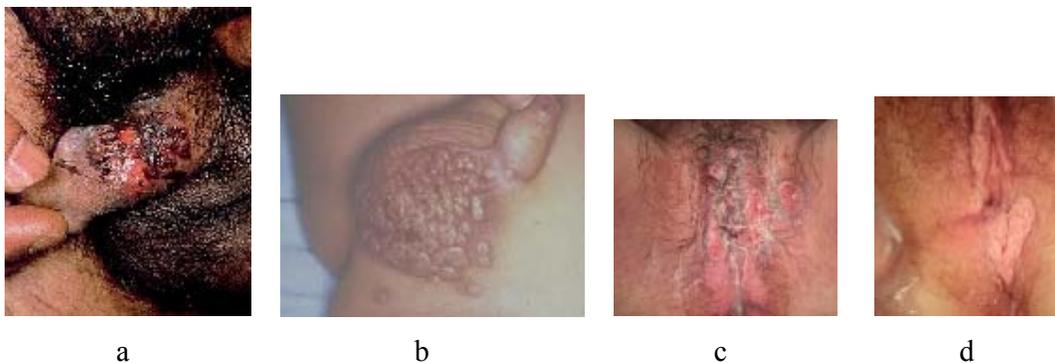
### 2.1.2 Tipo II

O herpesvírus humano simples de tipo II (HSV-2) está mais frequentemente associado ao herpes genital (fig. 5), podendo, este último também ser devido, com menor frequência, ao herpesvírus humano simples do tipo I (HSV-1). Contudo, estas

infecções virais podem, ocasionalmente, ocorrer nos olhos, nos lábios e noutras áreas da pele (<sup>10</sup>, <sup>7</sup> e <sup>8</sup>). Ou seja, normalmente, as infecções por HSV-2 ocorrem abaixo da cintura, sendo o local de replicação deste vírus a região genital e o local de latência os gânglios sagrados (Ferreira & Sousa, 2002).

Segundo o Dr. Sacks, cerca de 48 milhões de pessoas nos EUA têm herpes genital, sendo que a vasta maioria, aproximadamente 44 milhões, está infectada com o HSV-2, apesar do número de pessoas infectadas com o mesmo vírus, de tipo I (HSV-1) estar a aumentar muito rapidamente (<sup>9</sup> e <sup>2</sup>).

Normalmente a infecção com o HSV-2 resulta na formação de vesículas (“soros”) no pénis, vagina, ânus ou zona cervical (fig. 6), dois a vinte dias após o contacto com a pessoa infectada e permanece visível durante aproximadamente dez dias. A relação sexual é o meio mais frequente de aquisição do referido vírus (<sup>2</sup>).



**Fig. 5:** Exemplos de regiões afectadas pelo Herpesvírus Humano de tipo II (a – pénis; b – zona genital masculina; c, d – vagina).



**Fig. 6:** Esquema ilustrativo das regiões do corpo de um indivíduo vulgarmente afectadas pelo Herpesvírus Humano simples, tipo I e II.

## 2.2 – Herpesvírus Humano tipo 3 (HHV-3) (Varicela/Zóster)

O herpesvírus humano tipo 3 (HHV-3) pertence à família *Herpesviridae*, e à sub-família  *$\alpha$ -herpesviridae* (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

A varicela (fig. 7) e o herpes zóster representam duas manifestações clínicas de uma infecção provocada pelo mesmo vírus – Vírus da varicela e da **zona** ou Vírus varicela/zóster (VVZ). O VVZ é um vírus estritamente humano. O genoma do VVZ contém uma molécula de DNA de cadeia dupla, com aproximadamente 125 kpb. Dos seus **genes**, cinco apresentam um homólogo com o herpesvírus humano simples, o que pode interferir em estudos de outros herpesvírus humanos. A expressão do genoma deste herpesvírus é muito similar a outros tipos de herpesvírus (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).



**Fig. 7:** Aspecto das lesões cutâneas provocadas pelo VVZ – varicela.

A varicela (termo popular “bexigas doidas”) ocorre, preferencialmente, na infância, com incidência sazonal (fim do Inverno e Primavera). É considerada uma infecção sintomática benigna, embora, quando se trata de indivíduos imunocomprometidos ou susceptíveis, possa ser mortal. É considerada bastante contagiosa, sendo que, se transmite facilmente pelo contacto com a saliva de um indivíduo infectado, ou através de lesões cutâneas infecciosas (fig. 8). Surge em crianças abaixo dos dez anos, e caso ocorra em adultos, é muito mais grave. <sup>(11)</sup>



**Fig. 8:** Aspecto das vesículas (“bolhas”) formadas aquando de varicela.

A imunidade celular é mais importante que a imunidade humoral, tanto para limitar a infecção primária como para prevenir a reactivação do vírus. As crianças que apresentam alterações congénitas nos linfócitos T são mais susceptíveis ao desenvolvimento da varicela e zóster do que as crianças que possuem alterações nos linfócitos B. A primo-infecção induz a produção de linfócitos T citotóxicos que reconhecem e destroem as células infectadas pelo vírus (Ferreira & Sousa, 2002).

Por outro lado, a zona consiste numa erupção vesiculosa bem localizada, geralmente unilateral, muito dolorosa, acompanhando o trajecto do nervo infectado, e resulta de uma reactivação do vírus latente num gânglio sensitivo. Afecta, preferencialmente, indivíduos imunocomprometidos e idosos e não apresenta incidência sazonal (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999). É uma doença rara e pouco contagiosa visto que, o agente viral se encontra ausente das vias respiratórias (<sup>11</sup>).

No início do século XX, foram realizados estudos (Kundratitz e Brusgaard) no sentido de demonstrar a transmissibilidade do agente viral pela inoculação, em crianças que nunca tinham tido contacto com o vírus da varicela, de líquido recolhido de vesículas de pacientes com zona. Verificou-se que essas crianças desenvolveram varicela. Deste modo, estabeleceu-se uma relação entre a varicela (fig. 9) e a zona. Através de estudos desenvolvidos por Weller, demonstrou-se que o vírus da varicela e o vírus da zona apresentam as mesmas propriedades antigénicas e imunológicas (Ferreira & Sousa, 2002).

O vírus da varicela propaga-se através das secreções respiratórias, tendo sido demonstrado, por análise de **PCR** destas secreções, o seu papel importante de veículo de transporte durante as primeiras horas de infecção.



**Fig. 9:** Aspecto das erupções cutâneas provocadas pelo VVZ, na testa de um indivíduo infectado.

O VVZ multiplica-se nas células do tracto respiratório superior (infecção primária) (fig. 10), progredindo pela corrente sanguínea e pelos vasos linfáticos, atingindo as células do sistema reticuloendotelial. Assim que atinge a pele, multiplica-se novamente produzindo lesões vesiculares. Após a primo-infecção, permanece latente no organismo, nos gânglios sensoriais. A reactivação ocorre, na maioria dos casos, em

indivíduos com idades superiores a 50 anos (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).



**Fig. 10:** Esquema exemplificativo do comportamento do HHV-3 aquando da infecção de uma célula.

Possui um **período de incubação** de duas semanas, a partir do qual se manifesta através de febre, mal-estar e erupções. Estas distribuem-se, num indivíduo imunocompetente, igualmente, pelo tronco, face e couro cabeludo, desaparecendo ao fim de uma semana. Excepcionalmente, podem surgir complicações (hepatites e superinfecções bacterianas, entre outros); no entanto, em pacientes imunocomprometidos as complicações podem tornar-se graves (lesões hemorrágicas, pneumonias, encefalites e infecções agudas no palato duro (fig. 11)) (Ferreira & Sousa, 2002).



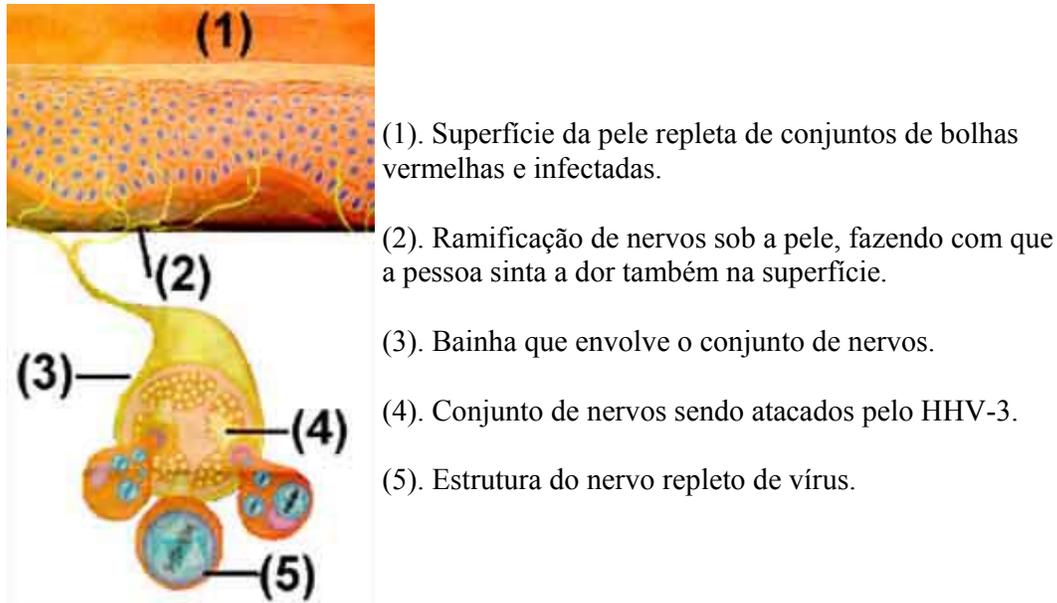
**Fig. 11:** Lesão no palato duro provocada pelo HHV-3.

As crianças que desenvolvem varicela durante os primeiros cinco a dez dias de idade, apresentam mortalidade elevada (<sup>11</sup>).

A confirmação do **diagnóstico**, para a maioria dos casos de varicela, não é necessária. O vírus da varicela pode obter-se a partir do líquido das vesículas durante

uns dias após a erupção, mas muito raramente se consegue obter de outros sítios, como secreções respiratórias. <sup>(11)</sup>

O VVZ, após a primo-infecção, pode ser reactivado e dar origem ao Herpes zóster ou Zona (vulgarmente designado por “cobrão”). A erupção característica evolui mais lentamente que a varicela (fig. 12), desaparecendo ao fim de uma a três semanas. Provoca dores na área da pele correspondente às terminações nervosas onde se encontra o vírus <sup>(11)</sup>.



**Fig. 12:** Esquema ilustrativo do comportamento do HHV-3 quando atinge o nervo.

Podem surgir complicações, afectando 0,2 a 0,5% dos indivíduos, que resultam em alterações do SNC, dando origem a encefalites ou meningoencefalites. Pode verificar-se a ocorrência de paralisia facial, decorrente de lesões nos nervos cranianos ou na espinal medula (Ferreira & Sousa, 2002). A maioria das complicações de **neuralgia pós-herpética**, ocorre mais frequentemente nas mulheres do que nos homens, e sempre depois da ocorrência do zóster no trigémio. A neuralgia pós-herpética não tem nenhum tratamento eficaz conhecido, universalmente aceite. Ensaios controlados confirmam que doses baixas de antidepressivos tricíclicos aliviam a sintomatologia. Dado que a neuralgia pós-herpética é um problema que afecta predominantemente pessoas mais velhas, deve ter-se em conta que, a opção terapêutica

não deve interferir com as condições médicas do paciente, com as interações com outros medicamentos e com a debilidade do paciente <sup>(11)</sup>.

A observação de que a maioria das pessoas só desenvolve uma vez o zóster, no máximo, sugere que, um episódio de zóster eleva a resposta imunitária a níveis suficientes de maneira a prevenir recorrências <sup>(11)</sup>.

As crianças cujas mães apresentaram varicela durante a gravidez, desenvolvem zóster precocemente durante a sua vida. Se a infecção ocorre uns dias antes do parto, por vezes poderá contagiar o recém-nascido.<sup>(11)</sup>

As manifestações clínicas deste herpesvírus são facilmente diagnosticadas. As amostras a analisar podem ser variadas: conteúdo das vesículas recolhido de forma estéril com uma seringa; colheita de sangue heparinizado (estudo da **virulência**); **biópsias**; material de autópsia; **serologia**; entre outros <sup>(11)</sup>.

O contacto com indivíduos imunocomprometidos que apresentem a sintomatologia do vírus varicela-zóster deve ser evitado.

As formas banais de varicela ou de zona, em indivíduos imunocompetentes, não necessitam de tratamento específico, podendo ser administrados antivíricos (Ferreira & Sousa, 2002).

A idade é o factor mais importante para prever a recorrência da doença. As crianças imunocomprometidas que recebem mais do que uma **vacina** e são expostas à varicela depois da vacinação, apresentam uma incidência mais baixa de zóster do que crianças que recebam só uma vacina, ou que não tenham sido expostas à varicela. Isto sugere que o estímulo imunológico pode reduzir a incidência de zóster. <sup>(11)</sup>

### 2.3 – Herpesvírus Humano tipo 4 (Vírus Epstein-Barr)

O herpesvírus humano tipo 4 (HHV-4), geralmente conhecido por Vírus Epstein-Barr (Epstein-Barr vírus - EBV), pertence à família *Herpesviridae*, e à sub-família *γ-herpesviridae*, sendo considerado um dos mais comuns dos herpesvírus humanos (fig. 13). Nos EUA, cerca de 95% dos adultos entre trinta e cinco e quarenta anos, foi infectado pelo vírus <sup>(12)</sup>.



**Fig. 13:** Fotografia do EBV ao microscópio electrónico.

O EBV foi descoberto em 1964 por Epstein e Barr, que lhe deram o nome. Foi identificado a partir da observação de viriões típicos dos herpesvírus humanos numa biópsia ao **Linfoma de Burkitt** do tipo africano (que se localiza no maxilar) – sendo o seu principal responsável (<sup>13</sup> e <sup>14</sup>). Apresenta uma vasta distribuição mundial e transmite-se pela saliva, objectos contaminados (escova de dentes, louça, etc) ou através de transfusões de sangue (Ferreira & Sousa, 2002). Transmite-se fundamentalmente pelo beijo, razão pela qual se chama à mononucleose infecciosa a “doença do beijo” (Ferreira & Sousa, 2002, Wagner & Hewlett, 1999 e <sup>15</sup>). Visto que a transmissão pela saliva é a mais recorrente, é muito difícil controlar a transmissão de indivíduo em indivíduo (<sup>16</sup>).

A sub-família *γ-herpesviridae* apresenta um crescimento lento e possui a capacidade de imortalizar as células que infecta. A sua infecção também pode produzir um ciclo produtivo com lise celular (Ferreira & Sousa, 2002).

O vírus entra no organismo pela cavidade oral, infectando as células epiteliais da orofaringe e glândulas salivares. Daí penetram na corrente sanguínea onde infectam os **linfócitos B** e se multiplicam (Ferreira & Sousa, 2002). Depois de infectar os linfócitos B, o EBV replica-se liticamente e liberta inúmeras partículas virais, assumindo depois a forma latente (fig. 14) (<sup>17</sup>). O genoma viral entra no núcleo e expressa seis genes virais (EBNA 1 a 6). Estes transformam os linfócitos B de maneira a permanecerem continuamente em divisão. Um pequeno número destas células vai circular na corrente sanguínea (<sup>15</sup>).



**Fig. 14:** Aspecto dos linfócitos B infectados pelo EBV.

Estudos indicam que o EBV pode estar ligado ao Linfoma de Burkitt ou ao **Carcinoma nasofaríngeo** (fig. 15) (dois cancros raros), no entanto pensa-se que não é a única causa da doença (<sup>16</sup>).



a



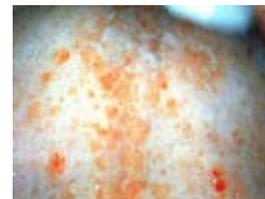
b

**Fig. 15:** Aspecto do Linfoma de Burkitt (a) e do Carcinoma nasofaríngeo (b).

O Linfoma de Burkitt é apenas encontrado em áreas africanas onde a malária é considerada **endémica**, enquanto que o Carcinoma nasofaríngeo é apenas encontrado em algumas áreas da China. Este aspecto prende-se com o facto de uma certa predisposição genética ou ambiental, ou outros co-factores, como imunossupressão devido à malária (<sup>14</sup>).

Estudos relacionados com a biologia do EBV evidenciam interações entre o vírus e os linfócitos B, assim como infecções em células epiteliais da orofaringe, provocando **tumores** epiteliais. Contudo, o papel carcinogénico do vírus permanece desconhecido. Actualmente realizam-se estudos para perceber os sinais celulares que afectam genes do EBV no desenvolvimento de tumores (<sup>18</sup>).

O período de incubação é de quatro a seis semanas, altura em que surgem os primeiros sintomas. Indivíduos com mononucleose infecciosa (fig. 16) podem espalhar a infecção durante um período de algumas semanas (<sup>16</sup>).



**Fig. 16:** Aspecto de um indivíduo infectado com mononucleose infecciosa.

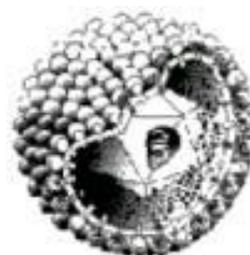
Em países sub-desenvolvidos a primo-infecção por EBV ocorre precocemente, logo que os anticorpos maternos desaparecem, e assim as crianças tornam-se mais susceptíveis (Ferreira & Sousa, 2002, e <sup>16</sup>). Na infância a primo-infecção considera-se assintomática. Na adolescência ou em adultos jovens, a primo-infecção resulta em mononucleose infecciosa, causando 35 a 50% dos casos (raramente fatal), estando assim dependente da idade do indivíduo. Os sintomas caracterizam-se por febre e glândulas linfáticas inchadas. Problemas cardíacos ou complicações ao nível do SNC são raros (<sup>16</sup>).

Os indivíduos imunocompetentes produzem **linfócitos T** citotóxicos e estes controlam a quantidade de linfócitos B existentes (que transportam partículas virais), como resposta imunitária do organismo à infecção. Em indivíduos imunocomprometidos uma infecção latente de EBV pode ser reactivada e resultar em complicações graves. Consideram-se como indivíduos de alto risco aqueles receptores

de órgãos que são tratados com medicação imunossupressora. Em indivíduos **imunossuprimidos** pode ocorrer o **Linfoma das células B** (<sup>17</sup>).

## 2.4 – Herpesvírus Humano 5 (HHV-5) (Citomegalovírus)

O herpesvírus humano tipo 5 (HHV-5), vulgarmente conhecido por citomegalovírus (HCMV) (fig. 17), pertence à família *Herpesviridae*, e à sub-família  *$\beta$ -herpesviridae*, com cerca de 200kpb, sendo os mais longos e complexos. Este vírus possui um ciclo replicativo bastante longo e, infecta, preferencialmente, **fibroblastos** humanos (Ferreira & Sousa, 2002 e Jawetz, 1973).



**Fig. 17:** Esquema ilustrativo do aspecto morfológico do citomegalovírus (HHV-5).

O citomegalovírus foi isolado pela primeira vez há cerca de cinquenta anos, por Smith, em culturas de tecidos. Nos últimos anos temos assistido a um aumento do número de infecções oportunistas por HCMV, quer em pacientes receptores de órgãos, quer em indivíduos imunodeprimidos (especialmente em doentes com **AIDS**) (Ferreira & Sousa, 2002).

Actualmente pensa-se que o Homem é o único reservatório para o HCMV. Existem várias vias de transmissão, sendo que a disseminação oral e respiratória são consideradas dominantes (saliva, lágrimas e urina, por exemplo) (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999). Por outro lado, estudos demonstram que pode existir também transmissão sexual, ou através do leite materno (transmissão vertical), assim como a partir de transfusões sanguíneas ou de órgãos transplantados (<sup>19</sup>).

Trata-se de uma infecção endémica e de alta prevalência na população em geral. A maior parte das pessoas, em alguma altura da sua vida, é infectada pelo HCMV. Em estudos de **seroprevalência** foi demonstrado que 40 a 60% dos doadores de sangue saudáveis, em nações industrializadas, apresentam infecção pelo HCMV, sendo que as taxas dos países em desenvolvimento são ainda mais altas. Trata-se de um vírus muito comum que afecta aproximadamente metade da população jovem dos EUA. Geralmente

não surgem complicações, excepto em indivíduos imunocomprometidos ou grávidas, uma vez que interfere na formação de tecidos e órgãos (<sup>19</sup>).

O período de incubação após a infecção é de quatro a doze semanas, período durante o qual o antígeno pode ser detectado. Seguidamente, ocorre a fase aguda da doença, onde o vírus é encontrado nas secreções corporais (in Michaelis *et al*, 2002).

As manifestações clínicas resultantes de uma infecção por HCMV dependem da condição do sistema imunitário do indivíduo e do modo de contaminação do mesmo. O HCMV é o principal agente responsável por malformações congénitas. Estas resultam essencialmente de uma primo-infecção em mulheres grávidas. São geralmente infecções assintomáticas que levam ao contágio do feto com infecção neonatal, em cerca de 35 a 50% dos casos, sendo esta tanto mais grave quanto mais cedo for adquirida durante a gestação (in Michaelis *et al*, 2002). Perda parcial ou total da audição e aparecimento de atraso mental são complicações frequentes resultantes da **infecção congénita** (Ferreira & Sousa, 2002).

Independentemente do modo de infecção, a criança liberta grandes quantidades de vírus, durante longos períodos, constituindo uma fonte de disseminação para as pessoas envolvidas (Ferreira & Sousa, 2002).

A primo-infecção por HCMV é assintomática em indivíduos que são imunocompetentes (não sendo patogénico), provocando apenas sintomas gripais inespecíficos (<sup>20</sup>). É depois seguida de uma infecção permanente. A recorrência ocorre principalmente por reactivação; a reinfeção também ocorre, devido à diversidade antigénica do HCMV (<sup>19</sup>). Pode ser inactivado através de agentes físicos (calor, radiações UV...) ou de agentes químicos (solventes lipídicos...) (Ferreira & Sousa, 2002). A sua virulência mantém valores reduzidos, podendo ser reactivado em diversas situações (<sup>19</sup>).

A infecção pelo HCMV é importante em transplantes renais devido a complicações e elevadas mortalidades que daí podem resultar. O paciente apresenta uma sensibilidade muito baixa no período seguinte ao transplante, devido a uma imunossupressão induzida por drogas (in Noronha, 2002). A infecção pode ocorrer no corpo inteiro, provocando doenças nos pulmões, garganta, cérebro, rins, bexiga, fígado e outros órgãos. A ocorrência da doença nos olhos chama-se **retinite por HCMV** e, frequentemente, provoca cegueira em pacientes de AIDS.

Quando ocorre infecção por HCMV através de uma transfusão sanguínea, esta não é sintomática, podendo, nalguns casos, provocar febre, pneumonia e hepatite.

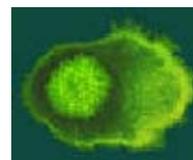
Quando se trata de indivíduos **imunodeficientes**, a infecção por HCMV pode tornar-se grave e resultar em retinites graves, com hemorragias, uma vez que são mais sensíveis. Pode resultar em infecções exógenas ou reactivações do vírus latente no organismo (Ferreira & Sousa, 2002)

Em pacientes imunocomprometidos, podem surgir complicações pulmonares graves, como por exemplo, pneumonites intersticiais. Não se trata de um vírus neurotrópico, mas, em indivíduos imunodeprimidos, pode provocar complicações no SNC. Estas infecções podem conduzir a infecções exógenas ou reactivações do vírus latente no organismo (Ferreira & Sousa, 2002).

O índice de infecção sintomática por HCMV constitui menos de 10% das infecções oportunistas de pacientes com AIDS. A doença resulta, em geral, de uma reactivação de infecção latente (<sup>16</sup>). O HCMV pode ser responsável por esofagites ou colites, acompanhada de diarreia, febre, etc (Ferreira & Sousa, 2002).

## 2.5 – Herpesvírus Humano tipo 6

O herpesvírus humano do tipo 6 (HHV-6) (fig. 18) pertence à família *Herpesviridae*. Está inserido na sub-família  $\beta$  *-herpesviridae*, juntamente com o HCMV, devido, principalmente, à homologia genética existente entre ambos.



**Fig. 18:** Fotografia do HHV-6 ao microscópio electrónico.

Foi isolado pela primeira vez em 1986, por Salahuddin e seus associados, em doentes com distúrbios linfoproliferativos e, posteriormente, em doentes com SIDA (Ferreira & Sousa, 2002).

Este vírus é, de todos os tipos de herpesvírus, que se conhecem até hoje, o mais pequeno (170 kb). A sua infecciosidade é rapidamente inactivada com éter e solventes lipídicos, bem como através de ciclos múltiplos de congelação/descongelação que, destroem a integridade física do vírus (Ferreira & Sousa, 2002).

O HHV-6 não possui, até ao momento, vias de transmissão conhecidas, sendo provável que a saliva ocupe o lugar central como veículo de transporte, uma vez que, as

glândulas salivares são um reservatório muito importante deste vírus (transmissão horizontal), podendo também ocorrer transmissão vertical (Ferreira & Sousa, 2002 e <sup>21</sup>).

A infecção pelo HHV-6 é assintomática, sendo muito comum em crianças até aos dois ou três anos de idade (cerca de 90%). A infecção tem um período de incubação de cinco a quinze dias. Em algumas crianças, a infecção primária é caracterizada por um **exantema súbito**, que surge, acompanhado de febres altas, acima de 40° C, que duram três a cinco dias. Em seguida, surgem erupções cutâneas espalhadas pelo tronco, embora nunca apareçam na face. O quadro clínico da criança pode complicar-se caso surjam convulsões e sintomas no SNC (<sup>22</sup>). Embora, a maioria das crianças infectadas por este vírus apresente recuperação completa, o DNA do HHV-6 pode permanecer nas células mononucleares do sangue periférico, na saliva ou no líquido cefalorraquidiano, sem causar sintomatologia (períodos de latência ou dormência) (<sup>23</sup>). A infecção pelo HHV-6 em adultos é considerada rara, mas, caso se verifique, caracteriza-se por uma infecção hepática do tipo mononucleose (<sup>24</sup>).

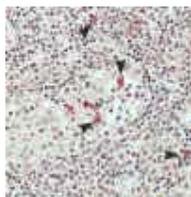
Actualmente decorrem estudos no sentido de verificar a relação entre este vírus e a esclerose múltipla, uma vez que em indivíduos que apresentam esta doença, têm também DNA de HHV-6 no seu cérebro, fluído da medula espinal ou soro (<sup>24</sup>). Considera-se, ainda que, este vírus é um importante co-factor de outras doenças como a AIDS, o carcinoma cervical e o carcinoma oral (<sup>24</sup>).

Esta infecção ocorre com mais frequência em adultos imunodeprimidos, receptores de transplantes de órgãos e HIV positivos. As manifestações clínicas nesta situação agravam-se, sendo que o seu principal efeito em doentes transplantados seja aumentar os potenciais efeitos do citomegalovírus.

O HHV-6 infecta e destrói as células produtoras de mielina e regula a expressão dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, com as quais possuem um tropismo, causando a o exantema súbito ou *Ruseola infantum* (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999).

Aumenta, também, a replicação do vírus da AIDS (Ferreira & Sousa, 2002 e <sup>25</sup>).

Trata-se de um vírus que se multiplica em diversos tipos de células, sendo as mais comuns, os linfócitos T (fig. 19).



**Fig. 19:** Linfócitos T infectados com HHV-6.

A reactivação deste vírus pode ocorrer quando se verifica imunossupressão no indivíduo (receptores de transplantes ou indivíduos com AIDS), onde, frequentemente, se considera um vírus oportunista. Está, também, associado a episódios de esclerose múltipla, sem haver ainda estudos conclusivos relativamente a uma relação directa entre a doença e este agente viral (Ferreira & Sousa, 2002 e <sup>23</sup>).

A infecção do SNC pelo HHV-6 está, actualmente, mais bem descrita, uma vez que, se encontra, geralmente, associado a pneumonias (após a primo-infecção), convulsões febris, meningite, encefalite e esclerose múltipla, entre outras, o que demonstra que este agente patogénico possui um elevado potencial neuroinvasivo. (<sup>23</sup>)

Conhecem-se actualmente 2 variantes, A e B, com uma **homologia** de aproximadamente 95%, apresentando, contudo, diferentes locais de restrição de endonucleases e diferentes características biológicas e imunológicas (Ferreira & Sousa, 2002 e Wagner & Hewlett, 1999). A variante A é considerada mais citolítica e com um maior nível de virulência, contudo o seu papel etiológico ainda não está clarificado. Por sua vez, a variante B está mais ligada ao aparecimento do exantema súbito e outras manifestações clínicas. Hoje em dia, pensa-se que pode provocar, principalmente, infecção aguda nos linfócitos T CD4<sup>+</sup> e outras células (mononucleares, entre outras) (<sup>25</sup>).

Os vírus de ambas as variantes são considerados ubíquos (<sup>24</sup>) e cosmopolitas, sendo que, a infecção é adquirida durante a infância (Ferreira & Sousa, 2002 e <sup>25</sup>). Todavia, estudos recentes, consideram também a possibilidade de transmissão através do leite materno. Contudo, este último modo de transmissão ainda não está completamente esclarecido (<sup>25</sup>).

A reactivação deste vírus em indivíduos imunocompetentes pode dever-se a diversos factores, quer genéticos, quer ambientais, como hormonas, outras infecções e exposição a químicos, entre outras. Contudo, nestes, a reactivação do vírus é logo suprimida pelo sistema imunitário do indivíduo e o vírus volta ao seu estado de latência, e só ocorre aquando de desordens do sistema imunitário, doenças do sistema nervoso ou síndrome mononucleósica (Ferreira & Sousa, 2002 e <sup>26</sup>).

## 2.6 – Herpesvírus Humano tipo 7

O herpesvírus humano tipo 7 (HHV-7), foi identificado, pela primeira vez, em 1989. Pertence à família *Herpesviridae*, e sub-família  $\beta$ -*Herpesviridae*. Foi identificado depois de se ter verificado a activação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> de indivíduos saudáveis, e posteriormente, através da saliva de indivíduos infectados com o HHV-6. Todavia, apenas se isolou em 1992, em doentes com síndrome de fadiga crónica (Ferreira & Sousa, 2002).

É um vírus ubíquo e leucotrópico e, após a primo-infecção, este vírus permanece latente nas células mononucleadas do sangue periférico, podendo ser reactivado, após estimulação destas células. Em indivíduos saudáveis, as glândulas salivares constituem o local preferencial e, as secreções orais, os melhores veículos de transporte, para a transmissão do vírus (Ferreira & Sousa, 2002, <sup>21</sup> e <sup>25</sup>).

Em estudos recentes observou-se que havia sequências de DNA do HHV-7 nas secreções vaginais de grávidas, a partir do qual se concluiu que, tal como o HHV-6, para além de uma transmissão horizontal (contacto com secreções orais, entre outros), o HHV-7 também pode transmitir-se verticalmente (infecção perinatal).

O HHV-7 apresenta bastantes homologias, genéticas e biológicas, com o HHV-6 (<sup>25</sup>), e, também ele, foi recentemente considerado um agente etiológico do exantema súbito (*Roseola infantum*), que ocorre principalmente em crianças e é caracterizado pela presença de febre elevada e erupções cutâneas (Ferreira & Sousa, 2002).

Na Europa e nos EUA, a taxa de prevalência deste vírus é superior a 85% (Ferreira & Sousa, 2002), facto este que, dificulta a interpretação de dados laboratoriais na investigação da presença deste vírus num determinado indivíduo, na medida em que apenas os marcadores directamente relacionados com a replicação viral (presença de DNA vírico plasmático e **antígenos** virais nos tecidos, entre outros) permitem diagnosticar uma infecção recente (Ferreira & Sousa, 2002). Esta taxa de prevalência é ainda mais significativa em crianças infectadas pelo HHV-6. Assim, a infecção pelo HHV-6 e HHV-7 ocorrem em momentos diferentes, sendo a última, posterior à primeira.

Causa ocasionalmente exantema súbito ou febre elevada sem erupção cutânea, o que permite inferir que o HHV-7 corresponde a um vírus com menor **patogenicidade** que o VVH-6, podendo também encontrar-se associado a infecções oportunistas (<sup>27</sup>).

O HHV-7 tem algumas coisas em comum com o vírus da AIDS, nomeadamente o facto de, para ambos, a molécula CD4<sup>+</sup> ser um componente essencial para funcionar como receptor. Deste modo, o HHV-7, ao entrar no sistema imunitário de um determinado indivíduo, infecta os linfócitos CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e a linha de linfócitos T imaturos, com uma eficiência variável, dependendo da imunocompetência do indivíduo infectado. Assim, indivíduos infectados com o HIV, e consequentemente imunossuprimidos, têm uma maior frequência de detecção e um aumento significativo de carga viral de HHV-7. Todavia, esta relação, bem como a relação deste vírus com o HHV-6, sugere dados controversos, necessitando, por isso, de mais estudos (Ferreira & Sousa, 2002).

## 2.7 – Herpesvírus Humano 8

O HHV-8 foi detectado pela primeira vez em 1994 por Chang *et al.* (Chang *et al.*, 1994 *in* Ablashi *et al.*, 2002) em tecidos de Sarcoma de Kaposi de um doente com AIDS e depois da sua descoberta inicial foi encontrado em todas as variantes do Sarcoma de Kaposi: clássica, endémica, iatrogénica e associada à AIDS (Schulz, 2001) e foi o primeiro vírus do género *Rhadinovirus* ( $\gamma$ 2-herpesvírus) conhecido a infectar humanos (Moore *et al.*, 1996 *in* Foreman, 2001).

A maioria dos herpesvírus humanos são ubíquos nas populações humanas e persistem como infecções latentes a longo prazo, sendo comum a transmissão primária horizontal, sendo, por vezes, difícil comprovar o seu papel em diferentes doenças (Ablashi *et al.*, 2002).

Uma importante excepção a esta regra, devido à sua distribuição pouco homogénea na população mundial é o HHV-8, também designado por herpesvírus de Sarcoma de Kaposi (Kaposi's sarcoma herpesvírus - KSHV). Na África sub-Sahariana cerca de 30% da população possui anticorpos para este vírus (Sarid *et al.*, 1999 *in* Ablashi *et al.*, 2002), enquanto que, na zona Mediterrânica esta percentagem é de 10 a 25%, sendo que, no resto do mundo, apenas 2 a 5% da população é seropositiva para este vírus (Chatlynne e Ablashi, 1999 *in* Ablashi *et al.*, 2002).

O HHV-8 está filogeneticamente relacionado com os *Rhadinovirus* de outros primatas, tendo sido isolados alguns herpesvírus 2-gama de chimpanzés e gorilas que apresentam grande afinidade para o HHV-8 (Ablashi *et al.*, 2002).

O HHV-8 possui uma cápside icosaédrica com 110nm de diâmetro, constituída por 162 capsómeros hexagonais (Wu *et al.*, 2000). Os viriões maduros têm um diâmetro de 140nm e possuem um tegumento proteico entre a cápside e envelope (Ablashi *et al.*, 2002).

Quando determinadas glicoproteínas do envelope do HHV-8 se ligam ao heparano de sulfato (Birkmann *et al.*, 2001) da superfície celular, pode ocorrer a penetração por fusão do envelope com a membrana celular (International Agency for Research on Cancer. 1997 *in* Ablashi *et al.*, 2002). O HHV-8 infecta linfócitos B em divisão, durante a mitose (Ablashi *et al.*, 2002). O HHV-8 persiste em latência, sob a forma de um **epissoma**, em células infectadas (Renne *et al.*, 1996 *in* Ablashi *et al.*, 2002) e apenas uma pequena parcela dos genes deste vírus são expressos (Sarid *et al.*, 1999 *in* Foreman, 2001). Durante a reativação (ciclo lítico), o vírus produz formas lineares do genoma para o empacotamento nos viriões que, depois de adquirirem o envelope a partir da membrana nuclear, são libertados por destruição da célula inicialmente infectada (Foreman, 2001).

O genoma do HHV-8 tem 165 a 170 kb. Possui repetições terminais e contém cerca de cem **ORF's** (*Open Reading Frames*) sendo muitas partilhadas pelos restantes herpesvírus (Russo *et al.*, 1996). Outras são exclusivas dos *γ-herpesvírus* (Bosch *et al.*, 1998), dos *Rhadinovirus* (Searles *et al.*, 1999) ou do próprio HHV-8 (Bosch *et al.*, 1998).

Foram identificadas cinco variantes (A a E) do vírus HHV-8 com base na análise de variações nas sequências dos genes ORF-K1 e ORF-15, que têm um papel crucial na manifestação sintomática do vírus (Hayward, 1999 *in* Ablashi *et al.*, 2002), apesar de os diferentes grupos não terem sido associados a diferentes **patologias**. Estes grupos estão desigualmente distribuídos nas regiões do globo. Por exemplo em África predomina o grupo B enquanto que na América do Norte e na Europa os grupos A e C são predominantes (Schulz, 2000 *in* Ablashi *et al.*, 2002). O genoma do HHV-8 tem aproximadamente noventa e cinco genes, sendo que, cerca de vinte e cinco, dos quais codificam proteínas, não se encontram nos restantes herpesvírus (Ablashi *et al.*, 2002).

Este vírus possui um elevado número de genes que codificam proteínas homólogas a proteínas celulares humanas (Schulz, 1998 *in* Foreman, 2001). Foi demonstrado que estas proteínas virais têm influência no crescimento, diferenciação e sobrevivência celulares (Sarid *et al.*, 1999 *in* Foreman, 2001). Foram ainda identificados genes homólogos de **oncogenes** humanos (Schulz, 1998 *in* Foreman, 2001).

A infecção com o HHV-8 é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento do KS e não explica as diferentes formas clínicas do KS (Foreman, 2001). Assim, considera-se que o desenvolvimento da doença parece depender de co-factores como hormonas, predisposição genética e/ou coinfeção com outros agentes infecciosos (Foreman, 2001).

O HHV-8 está associado, com bastante segurança a três doenças: o Sarcoma de Kaposi (*Kaposi's Sarcoma* – KS) e duas enfermidades linfoproliferativas raras: o “Linfoma de Efusão Primária” (*Primary Effusion Lymphomas* – PEL’s) e a doença Multifocal de Castleman (*Multicentric Castleman's disease* - MCD) (Ablashi *et al.*, 2002).

Em 1872, Moriz Kaposi relatou vários casos de um sarcoma pigmentado multifocal em homens idosos de Viena (Kaposi, 1872 *in* Foreman, 2001). Esta doença é actualmente designada por KS clássico e afecta principalmente homens idosos da zona mediterrânica e da Europa do leste. Desde então foram identificadas mais três formas de KS. O segundo tipo, o KS endémico africano, que é mais agressivo que o KS “clássico”, pode provocar nodos linfáticos para além das lesões cutâneas (Ziegler e Katongole-Mbidde, 1996 *in* Ablashi *et al.*, 2002). Uma terceira forma, iatrogénica, ocorre devido à imunossupressão de doentes submetidos a transplante de órgãos, sendo mais comum em doentes de origem mediterrânica e geralmente regride quando a imunossupressão é corrigida. Uma quarta de KS, muito agressiva, foi descrita no início da década de 1980 em homens homossexuais (Friedman-Kien, 1981 *in* Ablashi *et al.*, 2002). O KS associado à AIDS provoca, além das lesões cutâneas e dos nodos linfáticos, lesões nos pulmões, tracto gastrointestinal e fígado (Ablashi *et al.*, 2002).

O risco de ocorrência KS aumenta com a idade, com a infecção com HIV-1 e é maior para indivíduos do sexo masculino (Wojcicki, J. M., 2003) Foi também encontrada uma relação entre o elevado número de anticorpos e o estatuto socio-

económico e o consumo de cerveja de malte num estudo realizado na África do Sul (Wojcicki, J. *et al.*, 2003).

Até à epidemia de AIDS, o KS era considerado benigno e relativamente raro, ocorrendo principalmente em homens idosos de origem mediterrânica ou da Europa do leste (chamado KS clássico). Estes doentes apresentavam nódulos de cor castanho-avermelhados na pele dos pés e das mãos.

Apesar de estas lesões serem bastante dolorosas, principalmente quando há formação de um edema, raramente provocam perigo de vida. Ao contrário do KS clássico, o KS endémico ocorre principalmente em crianças e jovens da África sub-Sahariana. Nesta forma de KS os doentes apresentam, geralmente, **linfadenopatia** e não lesões cutâneas. Uma outra forma de KS ocorre em receptores de órgãos imunossuprimidos (KS iatrogénico) que apresentam lesões na pele e na mucosa oral (fig. 20) e normalmente regride com o fim do tratamento imunossupressivo (Foreman K.E., 2001).



**Fig. 20** – Lesões provocadas pelo HHV-8.

O KS associado à AIDS é considerada a mais agressiva, disseminada e resistente ao tratamento de todas as formas de KS (Foreman, 2001). Em doentes HIV positivos as lesões de KS afectam toda a pele, podendo atingir órgãos internos, particularmente os pulmões e o tracto gastrointestinal (Ioachim *et al.*, 1995 *in* Foreman K.E., 2001) e provocam a morte em 12% dos casos.

Outra doença associada ao HHV-8, PEL's, é uma doença rara, e caracteriza-se pela existência de efusões linfomatosas nas cavidades pleural, peritoneal e/ou pericárdica (Nador *et al.*, 1996). Os doentes a quem é diagnosticada esta doença têm uma esperança média de vida de cerca de 5 meses (Foreman, 2001). O mecanismo de patogenicidade desta doença é ainda controverso, embora se considere que este implica a co-infecção com o EBV e que provoca alterações no sistema imunitário, principalmente a nível dos linfócitos B e na expressão da imunoglobulina (Ablashi *et al.*, 2002).

A MCD é uma desregulação linfoproliferativa atípica cuja sintomatologia vai desde fenómenos auto-ímmunes a irritações cutâneas. Frequentemente os pacientes desenvolvem outras enfermidades como o KS e linfomas (Soulie, J. *et al.*, 1995 in Ablashi *et al.*, 2002).

O HHV-8 está presente em quase todos os casos de MCD. Em doentes HIV positivos o MCD está frequentemente associado ao KS e é geralmente observado em homens infectados com HIV por via sexual (Oksenhendler *et al.*, 1996 in Ablashi *et al.*, 2002). Contudo o papel do HHV-8 na patogenicidade é ainda pouco claro, bem como a diferença entre o MCD entre doentes com e sem o HHV-8 (Ablashi *et al.*, 2002)

Apesar de a infecção com HIV-1 não ser necessária ao desenvolvimento de KS, pensa-se que este vírus desempenha um papel importante na patogenicidade do KS associado à AIDS (Foreman, 2001). Contudo o contributo do HIV-1 na manifestação sintomática do HHV-8 não está totalmente definido e há controvérsia sobre se o HIV-1 desempenha um papel passivo (através da imunossupressão) ou activo na patogenicidade desta doença (Foreman, 2001).

O papel do HIV-1 no KS associado à AIDS parece não estar limitado à imunossupressão. Primeiro porque o risco de KS em doentes com AIDS é 70 vezes maior do que em outros doentes imunossuprimidos (Beral *et al.*, 1990 in Foreman, 2001). Segundo o KS é considerada uma doença característica da AIDS e aparece numa fase inicial da infecção com HIV-1, antes de se atingir a fase de maior imunossupressão (Poznansky *et al.*, 1995 in Foreman, 2001). Finalmente, o facto de o KS estar muito associado ao HIV-1 mas não ao HIV-2 apesar da imunossupressão provocada pelos dois vírus ser equivalente (Ariyoshi *et al.*, 1998 in Foreman, 2001).

Foi assim proposto que o HIV-1 tem um papel activo na patogenicidade do KS associado à AIDS, promovendo a iniciação e a progressão do KS através de dois mecanismos fundamentais: produção da proteína Tat e promoção da produção de citocina (Gallo, 1998 *in* Foreman, 2001).

A Tat é uma proteína de 86 aminoácidos que aumenta a actividade da RNA polimerase II e interage directamente com genes celulares, alterando a sua expressão (Gaynor, 1995 *in* Foreman, 2001). A Tat aumenta a expressão das citocinas nos linfócitos T, nas células mononucleares do sangue periférico e/ou nas células endoteliais (Ott *et al.*, 1998 *in* Foreman, 2001). As citocinas têm um papel fundamental, como factores de crescimento, na iniciação e progressão dos tumores de KS (Ensoli *et al.*, 1989 *in* Foreman, 2001).

Quando se encontra no meio extracelular, a Tat estimula o crescimento, a proliferação, a adesão e a migração das células tumorais do KS e células endoteliais (Dhawan *et al.*, 1997 *in* Foreman, 2001).

Há ainda estudos que sugerem que a proteína Tat produzida na infecção com HIV-1 induz a replicação lítica do HHV-8 (Harrington *et al.*, 1997 *a in* Foreman, 2001).

A maioria dos estudos de detecção de DNA viral HHV-8 utilizam métodos de PCR (Ablashi *et al.*, 2002), a hibridação *in situ* é utilizada para determinar células específicas que expressam o genoma do vírus (Staskus *et al.*, 1997 *in* Ablashi *et al.*, 2002). São ainda utilizados métodos serológicos para a detecção de anticorpos do HHV-8 (Ablashi *et al.*, 2002).

Apesar de terem sido encontrados vírus em células mononucleares sanguíneas periféricas (Humphrey *et al.*, 1996 *in* Ablashi *et al.*, 2002) e de existir um estudo que sugere que a partilha de agulhas permite a transmissão do vírus (Cannon, 2001 *in* Ablashi *et al.*, 2002), não foi totalmente comprovada a transmissibilidade deste vírus por via sanguínea, havendo no entanto fortes evidências neste sentido (Ablashi *et al.*, 2002).

É transmitido através da saliva (Pauk *et al.*, 2000 *in* Ablashi *et al.*, 2002) sendo pouco frequente em indivíduos sãos, mas mais frequentes em indivíduos imunodeprimidos.

## Parte 3 – Detecção e Terapias Antivirais

Os métodos utilizados na detecção dos diferentes herpesvírus dependem do objectivo da mesma: confirmação de um diagnóstico, avaliação do risco de desenvolver uma doença associada ao vírus em questão ou estudos seroepidemiológicos sobre densidade de população que apresenta anticorpos para um vírus específico. A eficácia da detecção é muito variável para as diferentes técnicas e para os diferentes vírus. Faremos aqui um pequeno resumo das mais utilizadas.

O PCR é um dos métodos mais utilizados para a detecção dos herpesvírus humanos uma vez que permite amplificação do DNA viral e posterior comparação com marcadores que permitem, com maior ou menor especificidade, identificar a presença de um determinado vírus. O DNA viral pode ser recolhido de diversas formas, por exemplo em lesões de doenças presumivelmente causadas pelo vírus, células sanguíneas, plasma, etc (<sup>12</sup>).

Há várias variações deste método, como o PCR múltiplo, que utiliza iniciadores dos diferentes herpesvírus ou o PCR quantitativo que permite determinar se a infecção está na sua fase latente ou activa.

Outra técnica largamente utilizada é a ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assays*) que usa a espectrofotometria para a detecção de anticorpos específicos no sangue. Esta técnica tem a desvantagem de não permitir a detecção do vírus nas fases iniciais da infecção, uma vez que os anticorpos só são produzidos pelo hospedeiro após esta fase (<sup>12</sup>).

Um método que permite uma detecção precoce da presença do vírus é a imunofluorescência, que é um teste enzimático que permite a detecção dos antígenos específicos dos vírus (<sup>12</sup>).

As doenças causadas por herpesvírus são muito diversas e, como tal, a terapêutica específica para cada uma dessas doenças é muito variável e não nos alongaremos sobre esta. Actualmente há diferentes terapias antivirais que actuam especificamente na replicação do vírus, sendo os mais comuns, o aciclovir, o valaciclovir, o ganciclovir e o foscarnet. Podem ser tomados como prevenção ou aplicados em lesões cutâneas de forma a diminuir a intensidade e a duração destas (ex: herpes labial). Nenhuma destas terapias representa uma cura para a infecção do vírus uma vez que apenas actuam na fase activa do vírus, não tendo qualquer acção na fase latente o que se deve ao facto de todas estas drogas terem por base a inibição da

polimerase viral por introdução no interior da célula de um composto fosforilado análogo a um nucleósido, que se liga a DNA viral em replicação, impedindo a continuação desta (<sup>12</sup>).

A aplicação das diferentes drogas antivirais varia com a doença em causa, com o estado imunitário do paciente e com a tolerância deste ao medicamento, uma vez que, estes são, geralmente tóxicos.

## Glossário

Para a construção deste glossário utilizaram-se o Dicionário de Biologia de Oxford, o Dicionário Oxford-Complutense de Biología, o Dicionário Médico e a Colecção de livros de Enfermagem Médico-Cirúrgica.

### A

**AIDS:** *Acquired Immune Deficiency Syndrome*. Doença que afecta o Homem, caracterizada por uma imunodeficiência, aumentando a susceptibilidade de outras infecções. É causada pelo retrovírus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Este transmite-se pelo sangue, sémen e fluídos vaginais. Afecta principalmente os linfócitos B ajudantes, essenciais no combate às infecções.

**Anticorpo:** proteína complexa produzida por certos linfócitos como resposta à entrada de uma substância estranha ao organismo (antigene). Uma reacção anticorpo-antigene é altamente específica.

**Antigene:** qualquer substância que um organismo reconhece como estranha e que desencadeia uma resposta imunitária, particularmente através da produção de anticorpos específicos capazes de se ligar ao mesmo. Usualmente são proteínas. Antigenes de histocompatibilidade são associados à rejeição de órgãos transplantados.

### B

**Biópsia:** remoção de uma pequena secção de tecido, de um órgão ou tecido potencialmente doente num organismo vivo. A amostra é analisada usualmente através de técnicas microscópicas ou análise bioquímica de maneira a identificar a doença.

### C

**Cápside icosaédrica:** invólucro protéico de um vírus, composto por várias unidades denominadas capsómeros. A sua natureza química é importante para o estímulo da resposta imunitária do organismo contra o vírus invasor.

**Carcinoma nasofaríngeo:** é um tumor maligno do epitélio da nasofaringe. Caracteriza-se pelo aparecimento de neoplasmas e nódulos de tecido. É muito comum na China meridional.

**Ciclo celular:** sequência de estados pelos quais passa uma célula entre uma divisão celular e a divisão celular seguinte.

**Ciclo de vida:** sequência completa de eventos que ocorrem num organismo de uma espécie através da fusão de gâmetas numa geração até ao mesmo estado de desenvolvimento na geração seguinte.

## **D**

**Dermatite atópica:** inclui asma, febre dos fenos e eczema. Corresponde a uma inflamação superficial da pele. O termo eczema é frequentemente usado como sinónimo de dermatite, mas geralmente refere-se ao tipo crónico.

**Diagnóstico:** determinação da natureza de uma doença, após recolha das informações dadas pelo doente, do estudo dos seus sinais e sintomas, dos resultados, dos exames laboratoriais, etc.

**DNA: Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico – ADN).** Material genético da maioria dos organismos vivos, e principal constituinte dos cromossomas no núcleo da célula. Possui um importante papel na determinação das características hereditárias, controlando a síntese proteica dentro da célula. Também é encontrado noutros organelos, como as mitocôndrias.

**Doença:** mudança na estrutura ou função de algum tecido, órgão ou sistema de órgãos de um indivíduo. É objectiva, observável e pode ser quantificável.

**DST: Doença Sexualmente Transmissível.** Qualquer doença que é transmitida de um indivíduo para outro durante a relação sexual ou outros tipos de actividade sexual. Estas doenças foram também chamadas de doenças venéreas. Inclui a gonorréia, a sífilis, o herpes genital e a AIDS.

## **E**

**Eczema:** ver dermatite atópica.

**Edema:** acumulação de líquido nos tecidos do organismo, causando inchaço da parte afectada. Um edema localizado ocorre quando se regista uma inflamação.

**ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*.** É uma técnica sensível para determinar a quantidade de proteína ou outros antígenos numa amostra através da mudança de cor numa reacção catalítica. É frequentemente utilizado em diagnóstico.

**Encefalite:** inflamação do encéfalo, de origem bacteriana, viral ou parasitária. Está associada a complicações decorrentes da varicela ou zóster. Caracteriza-se por febre, dores de cabeça, dores musculares, náuseas, letargia, vômitos, decréscimo da consciência, complicações do sistema nervoso central e coma.

**Endémico:** descrição de uma doença ou peste que está sempre presente numa área. Por exemplo, a malária é endémica em algumas regiões africanas.

**Epidemiologia:** estudos das doenças que afecta um grande número de pessoas. Tradicionalmente, os epidemiologistas estão mais preocupados com doenças infecciosas, como a Influenza, que surge rapidamente entre uma população como uma epidemia. Actualmente, também foca distúrbios não-infecciosos como os diabetes.

**Epissoma:** elemento genético que pode existir e replicar-se quer independentemente dos cromossomas da célula hospedeira, quer como parte integrante dos cromossomas. Como exemplo, temos os plasmídeos bacterianos.

**Exantema súbito:** *Ruseola infantum*. Doença provocada pelo HHV-6 e HHV-7 e que se caracteriza por uma erupção cutânea, acompanhada, geralmente, por febres elevadas.

## F

**Fibroblasto:** célula existente na substância intracelular do tecido conjuntivo. São células longas, delgadas e em forma de estrela. Localizam-se junto das fibras de colagénio.

## G

**Gene:** unidade de hereditariedade composta por DNA. Na genética mendeliana, é considerado como uma partícula discreta, como parte integrante de um cromossoma, que determina uma certa característica. Ocupa uma posição específica (locus) num cromossoma. Aos olhos da genética molecular, pode ser definido como a sequência de nucleótidos de DNA (ou RNA) relacionados com uma função específica, tal como a síntese de uma cadeia polipeptídica, correspondendo a uma sequência particular no código genético.

## H

**Hepatite:** qualquer afecção inflamatória do fígado e especialmente a de natureza viral. Doença que está associada à infecção por EBV. Caracteriza-se por febre, anorexia, vómitos, urina escura, náuseas e dores localizadas.

**Herpes:** doença provocada pela infecção pelo herpesvírus.

**Herpesvírus:** um dos vírus complexos a DNA que causam infecções no Homem e tendem a causar muitas outras em muitos vertebrados.

**Hospedeiro:** homem ou animal vivo que, em condições naturais, transportam ou acolhem um agente infeccioso, bactérias vírus ou parasitas.

# I

**Iatrogénico:** diz-se de uma perturbação ou de uma doença que é provocada por um médico (na maior parte dos casos secundariamente a tratamentos prescritos).

**Imunidade:** estado de insusceptibilidade relativa de um animal à infecção, a doenças produzidas por organismos ou toxinas. Depende da presença de anticorpos e linfócitos no sangue que produzem uma resposta imunitária. A imunidade inata é aquela que se possui à nascença. A imunidade adquirida apresenta dois tipos: a activa e a passiva. A imunidade adquirida activa (duradoura) ocorre quando o organismo produz anticorpos contra um específico antigene através da infecção. Esta pode ser humoral, na qual os linfócitos B produzem anticorpos que circulam na corrente sanguínea, ou provocando a acção dos linfócitos T. A imunidade adquirida passiva (efémera) é induzida através da injeção de soro retirado de um indivíduo imune a um determinado antigene. Também pode ocorrer por transferência de anticorpos maternos via placentária ou pelo leite materno.

**Imunocompetência:** eficiência da capacidade do sistema imunitário de um organismo em reagir perante agentes patogénicos.

**Imunocompetente:** aquele que apresenta imunocompetência.

**Imunodeficiência:** ausência ou diminuição das reacções imunitárias.

**Imunodeficiente:** aquele que sofre de imunodeficiência.

**Imunodepressão:** diminuição ou supressão das reacções imunitárias do organismo, que pode ter origem infecciosa ou ser obtida por meios terapêuticos (nomeadamente pelos medicamentos imunodepressores).

**Imunodeprimido:** aquele que sofre de imunodepressão.

**Imunofluorescência:** método imunológico histoquímico de identificação de antígenos que permite, por conjugação dos anticorpos de referência com um corante fluorescente, tornar visíveis os complexos imunes (antigene-anticorpo) ao microscópio, com luz UV.

**Imunoglobulina:** pertencente a um grupo de proteínas (globulinas) no organismo que actua como anticorpo. É produzida nos linfócitos B e está presente no plasma sanguíneo, assim como outros fluídos corporais.

**Imunossupressão:** corresponde à supressão da resposta imunitária do organismo. Esta é necessária a seguir a um transplante de órgãos de maneira a prevenir a rejeição do mesmo. É induzida artificialmente através de radiação ou agentes químicos que inibem

a divisão celular dos linfócitos. Ocorre naturalmente em algumas doenças, como por exemplo, a AIDS.

**Imunossuprimido:** aquele que sofre de imunossupressão.

**Infecção:** invasão de qualquer organismo vivo por um microorganismo patogénico. Este estabelece-se, multiplica-se e provoca sintomas no hospedeiro. Ocorre através de uma ferida ou pelas membranas mucosas do tracto respiratório, reproductivo ou digestivo. Pode ser transmitido pelo indivíduo infectado, ou através de vectores, entre outros.

## **L**

**Latência:** estado de inactividade aparente.

**Letargia:** estado patológico de sono profundo, simulando a morte, mas sem paragem das funções vitais, que pode durar algumas horas até vários anos, geralmente provocado por infecções graves que afectam os centros nervosos superiores.

**Linfoadenopatia:** faz parte da evolução da infecção por HIV. Caracteriza-se por apresentar sintomas crónicos de aumento difuso de gânglios linfáticos, não cancerígenos, febre, arrepios, suores nocturnos e perda de peso.

**Linfócitos B:** linfócito derivado de células estaminais formadas no osso, mas que não maturam no timo. Cada célula tem um conjunto de receptores de membrana específico, de maneira a reconhecer um antigene específico. Quando o antigene se liga ao receptor, o linfócito B reproduz-se rapidamente por forma a produzir muitos anticorpos específicos para o antigene, que circulam no sangue e linfa, ligando-se ao respectivo antigene.

**Linfócitos T:** principal agente da resposta imunitária do organismo. Formam-se no osso e maturam no timo. Existem subpopulações de linfócitos B que possuem papéis muito importantes na resposta imunitária do organismo, sendo caracterizados pelos seus antigenes de superfície. Ocorre também produção de linfócitos T citotóxicos que reconhecem antigenes estranhos ao organismo na superfície das células infectadas pelo vírus. Provocam então a destruição das células através da libertação de proteínas citolíticas.

**Linfoma de Burkitt:** linfoma maligno localizado nos maxilares, na órbita ou em certas vísceras, observado em crianças das regiões tropicais de África. Trata-se de um tumor monoclonal dos linfócitos B. Caracteriza-se por febre, perda de peso, cansaço e linfoadenopatia.

**Linfoma dos linfócitos B:** doença provocada por uma infecção de EBV em pacientes com AIDS, principalmente. Caracteriza-se por febre, perda de peso, cansaço e linfadenopatia.

**Linfoma:** qualquer tumor, frequentemente maligno, constituído pela proliferação de um tecido linfóide.

## M

**Meningite:** inflamação das meninges, ou seja, das membranas que rodeiam o cérebro e a medula espinal dos vertebrados. Os sintomas, muito acentuados, são os da *síndrome meníngea* com febre que se eleva rapidamente, perturbações motoras e psíquicas. Podem ser de origem bacteriana, tóxica, parasitária ou meningites secundárias a diversos processos patológicos.

**Mononucleose infecciosa:** doença infecciosa aguda de origem viral (EBV), esporádica ou epidémica, frequente nos adultos jovens, caracterizada por febre, forte mononucleose sanguínea (60 a 80% de monócitos), amigdalite, poliadenopatias, esplenomegalia e, por vezes, erupção cutânea. A duração da doença varia de uma a várias semanas. O modo de transmissão nem sempre é conhecido.

## N

**Narcótico:** qualquer droga que alivia as dores, principalmente morfina e outros opiáceos. O seu uso é viciante e causa dependência. O seu uso médico é extremamente controlado.

**Neoplasma:** crescimento anormal de células, formando um tumor benigno ou maligno.

**Nervo:** cordão, habitualmente cilíndrico e esbranquiçado, que liga um centro nervoso a um órgão, essencialmente constituído por axónios das células nervosas que formam as fibras nervosas agrupadas em feixes. Liga-se ao sistema nervoso central. Divide-se em nervo motor ou nervo sensitivo, ou ambos.

**Neuralgia pós-herpética:** dor que se manifesta por acessos, sentida no trajecto de um nervo sensitivo, ou no território que este inerva. Persiste durante mais de seis semanas depois do desenvolvimento de uma erupção cutânea.

## O

**Oncogene:** gene que é capaz de transformar uma célula normal numa célula cancerosa. Resulta de uma mutação de genes normais. Ocorre em células cancerígenas ou em vírus oncogénicos.

**ORF:** *Open Reading Frame*.

## P

**Patogenicidade:** capacidade que um microorganismo tem de provocar uma doença.

**Patologia:** parte da medicina que estuda as doenças do ponto de vista clínico a anatómico. Isto envolve a verificação de amostras de tecidos, fotografias de raios-X ou outras evidências dos pacientes ou cadáveres, entre outros.

**PCR:** *Polymerase Chain Reaction*. Técnica usada para replicar um fragmento de DNA, assim como para produzir várias cópias de uma sequência específica de DNA. É frequentemente utilizado na clonagem de genes como forma de amplificar material genético.

**Período de incubação:** período de tempo que decorre entre a penetração dos microorganismos patogénicos no organismo e o aparecimento dos sintomas da doença.

**Portador:** um indivíduo que transporta um microorganismo causador de uma doença, sem apresentar sintomas e que pode transmitir o microorganismo a outros indivíduos.

**Prevalência:** número de casos de doenças ou de pessoas doentes (ou de qualquer outro evento como: acidente, suicídio) que existem, ou ocorrem, numa população determinada, sem distinção entre os casos novos dos casos antigos (não confundir com incidência).

**Primo-infecção:** Primeira infecção de um organismo por uma bactéria, ou vírus, sem que haja necessariamente manifestações clínicas.

## R

**Reactivação:** reaparecimento da capacidade da actividade de um órgão, ou do poder activo de uma substância ou um microorganismo (reactivação de um vírus).

**Recidiva:** Reaparecimento de uma doença, depois de um período, mais ou menos longo, após a sua cura, especialmente em seguida a uma nova infecção (não deve confundir-se com recaída).

**Recorrência:** capacidade que o vírus tem de regressar ao ponto de origem.

**Retinite por HCMV:** inflamação da retina causada pela infecção por CMV, provocando cegueira em pacientes com AIDS.

## S

**Sarcoma de Kaposi:** reticulose maligna, multifocal, com metástases, cujas características recordam as de um angiossarcoma, e que afecta principalmente a pele, se

bem que se observam, por vezes, lesões viscerais. Está presente em várias formas. É o neoplasma mais comum em pacientes com AIDS.

**Serologia:** estudo laboratorial do plasma sanguíneo e seus constituintes (soros), principalmente anticorpos, como parte integrante da resposta imunitária.

**Seropositivo:** que dá reacção positiva em um ou mais testes serológicos.

**Sintomatologia:** manifestação dos sintomas característicos de uma doença.

**Sistema nervoso central (SNC):** parte do sistema nervoso que coordena as funções neurais. Nos invertebrados é apenas composto por cordões nervosos e respectivos gânglios. Nos vertebrados é constituído pelo cérebro e pela medula espinal. Contém arcos reflexos que produzem respostas rápidas e automáticas para estímulos particulares.

**Soro:** plasma sanguíneo donde foram removidos os factores de coagulação por centrifugação.

## T

**Transmissão:** passagem de uma infecção de indivíduo para indivíduo. Pode ocorrer de diversas formas, como o contacto íntimo com a pessoa infectada, contacto sexual, contacto com o vector ou portador da doença, consumo de comida ou bebida contaminada pelo microorganismo, tosse ou espirro.

**Transplante:** excerto ou órgão transplantado. Operação pela qual se opera a transferência de um tecido ou de um órgão para uma outra parte do mesmo indivíduo (autotransplante) ou para um indivíduo diferente (heterotransplante), de forma que este se mantenha vivo.

**Tumor:** ver neoplasma.

## V

**Vacina:** substância que possui a propriedade de imunizar o organismo contra uma doença infecciosa. Pode ser preparada a partir de microorganismos mortos ou inactivados ou a partir de microorganismos vivos mas atenuados pelo formol, por outra substância ou pelo calor. A substância conserva as suas propriedades antigénicas e suscita no sangue do indivíduo inoculado a formação de anticorpos que o protegem contra o microorganismo correspondente. É administrada oralmente ou através de uma injeção (inoculação).

**Varicela:** doença viral aguda febril, contagiosa e epidémica, habitualmente benigna, caracterizada essencialmente por uma erupção cutânea papulovesiculosa, com acessos

sucessivos. Normalmente, as vesículas secam sem deixar cicatrizes e a doença cura-se em cerca de quinze dias. As complicações são excepcionais (lesões cutâneas gangrenosas ou supuradas, laringite, broncopneumonia e encefalite. O período de incubação é cerca de catorze dias. O vírus da varicela é idêntico ao da zona (zóster).

**Virião:** partícula infecciosa de um vírus que compreende dois constituintes principais: um ácido nucleico e proteínas, dispostos de forma bem determinada para um dado vírus. Alguns apresentam um envelope composto por proteínas e lípidos.

**Virulência:** capacidade que partículas infecciosas têm de se desenvolverem num organismo, de segregarem as suas toxinas e de aí provocarem um estado patológico. Depende da estirpe viral, da quantidade de inoculo inicial, do hospedeiro e da resposta do hospedeiro.

**Vírus latente:** qualquer vírus que permanece no organismo hospedeiro sem induzir replicação. Estes, como o herpesvírus simplex, podem ser induzidos a replicarem-se e causar a lise celular algum tempo depois da infecção inicial, como por exemplo, quando a imunidade do hospedeiro se encontra reduzida.

**Vírus:** organismo sub-celular com um ciclo de vida parasitário intracelular e sem actividade metabólica fora do hospedeiro. Material genético capaz de se replicar independentemente do genoma do hospedeiro e de manter viável na forma livre (virião). Dentro da célula hospedeira, inicia a síntese de proteínas virais e provoca a replicação viral. Os novos viriões são libertados quando a célula é destruída. Alguns estão também ligados ao desenvolvimento de cancros.

## **Z**

**Zona (Zóster):** dermatose aguda devida a um vírus neurotrópico idêntico ao da varicela, caracterizada por uma erupção quase sempre unilateral de vesículas sobre fundo eritematoso, dispostas aos grupos, no trajecto de um nervo sensitivo. A erupção pode ser precedida ou acompanhada por dores nevralgias, que persistem durante muito tempo após a cura. Entre as localizações mais frequentes, encontram-se a *zona intercostal*, a *zona oftálmica* e a *zona cervical*.

## Referências Bibliográficas

- Ablashi D.V., L. G. Chatlynne, J. E. Whitman, e E. Cesarman E., 2002. Spectrum of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus, or Human Herpesvirus 8, Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 15(3):439-464.
- Birkmann, A., K. Mahr, A. Ensser, S. Yaubolu, F. Titgemeyer, B. Fleckenstein, e F. Neipel, 2001. Cell surface heparan sulfate is a receptor for human herpesvirus 8 and interacts with envelope glycoprotein K8.1. *J. Virol.* 75:11583-11593.
- Bosch, M. L., K. B. Strand e T. M. Rose, 1998. The gamma herpesviruses: sequence comparisons. *J. Virol.* 72:8458-8459.
- Dicionario de Biología, 1998. Editorial Oxford-Comlutense; Madrid, España.
- Dictionary of Biology (4<sup>th</sup> edition), 2000. Oxford University Press; Oxford, England.
- Ferreira, W. e J. Sousa, 2002. Microbiologia – volume III. Lidel – edições técnicas, lda; Lisboa, Portugal.
- Foreman K. E., 2001. Kaposi's sarcoma: the role of HHV-8 and HIV-1 in pathogenesis. *Exp. Rev. Mol. Med.*
- Jawetz, E., J. Melnick, e E. Adelberg, 1973. Manual de Microbiologia Médica. El Manual Moderno S. A.; México.
- Madigan, M., J. Martinko, e J. Parker, 2000. Brock – Biology of Microorganisms (9<sup>th</sup> edition). Prentice Hall; New Jersey, USA.
- Manuila, L., A. Manuila, P. Lewalle, e M. Nicoulin, 1999. Dictionnaire Médical. Masson Éditeur; Paris, França.
- Nador, R. G., E. Cesarman, A. Chadburn, D. B. Dawson, M. Q. Ansari, J. Said, e D. M. Knowles, 1996. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Blood* 88:645-656.
- Phipps, W. J., B. C. Long, N. F. Woods, V. L. Cassmeyer, 1995. Enfermagem Médico-Cirúrgica, Conceitos e Prática Clínica (2<sup>a</sup> edição em Português, tradução da 4<sup>th</sup> edition in English). Lusodidacta; Lisboa, Portugal.

- Russo, J. J., R. A. Bohenzky, M. C. Chien, J. Chen, M. Yan, D. Maddalena, J. P. Perry, D. Peruzzi, I. S. Edelman, Y. Chang, e P. S. Moore, 1996. Nucleotide sequence of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:14862-14867.
- Searles, R. P., E. P. Bergquam, M. K. Axlhelm, e S. W. Wong, 1999. Sequence and genomic analysis of a rhesus macaque rhadinovirus with similarity to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8. J. Virol. 73:3040-3053.
- Wagner, E. e M. Hewlett, 1999. Basic Virology. Blackwell Science, Inc.; USA.
- Wojcicki J. M., R. Newton, M. I. Urban, L. Stein, M. Hale, M. Patel, P. Ruff, R. Sur, D. Bourboulia e F. Sitas, 2003. Risk factors for high anti-HHV-8 antibody titers ( $\geq 1:51,200$ ) in black, HIV-1 negative South African cancer patients: a case control study. BMC Infectious Diseases 2003, 3:21.
- Wu, L., P. Lo, X. Yu, J. K. Stoops, B. Forghani, e Z. H. Zhou, 2000. Three-dimensional structure of the human herpesvirus 8 capsid. J. Virol. 74:9646-9654.
- Páginas da Internet Consultadas:
  - 1 <http://www.herpes.com>
  - 2 <http://www.herps.org.uk>
  - 3 <http://www.darwin.bio.uci.edu>
  - 4 <http://www.depts.washington.edu>
  - 5 <http://www.nevdgp.org.au>
  - 6 <http://www.kidshealth.org>
  - 7 <http://www.plannedparenthood.org>
  - 8 [http://www.forces\\_of\\_nature.net](http://www.forces_of_nature.net)
  - 9 <http://www.genitalherps.com>
  - 10 <http://www.racoon.com>
  - 11 <http://www.fonendo.com/noticias/13/2000/08/1.shtml>
  - 12 [http://www.viracor.com/diagnostic-virals-ebv\\_overview.htm](http://www.viracor.com/diagnostic-virals-ebv_overview.htm)

- 13 <http://members.tripod.com/themedpage/microbio-virologia.htm>
- 14 <http://web.uct.ac.za/depts/mmi/jmoodie/herpes2.html>
- 15 <http://medinfo.ufl.edu/year2/mmid/index.html>
- 16 <http://www.cdc.gov>
- 17 <http://r-biopharm.html>
- 18 [http://www.cancer.bham.ac.uk/DCS/sections/research/viral\\_oncology\\_and\\_singnalling/ebv/](http://www.cancer.bham.ac.uk/DCS/sections/research/viral_oncology_and_singnalling/ebv/)
- 19 [http://www.soropositivo.org/doencas\\_oportunistas/CMV.htm](http://www.soropositivo.org/doencas_oportunistas/CMV.htm)
- 20 <http://www.emedicine.com/>
- 21 <http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia/indice8.htm>
- 22 <http://www.herpesclinic.com>
- 23 [http://www.hmf.com.br/acervos/j\\_currentissue.htm](http://www.hmf.com.br/acervos/j_currentissue.htm)
- 24 <http://www.dana.org>
- 25 <http://www.fei.es/>
- 26 <http://www.wisconsinlab.com>
- 27 <http://www.hmf.com.br/>