

MECANISMOS DE AGRESSÃO, PATOLÓGICOS E DE DEFESA - 2

Prof. Rodrigo Niskier

Micoses e Viroses - Perspectiva Clínico-Epidemiológica

Introdução

As infecções virais e fúngicas representam um desafio crescente para a saúde pública mundial, particularmente em regiões tropicais como o Nordeste brasileiro. Este material aborda os aspectos fundamentais da taxonomia, morfologia, reprodução, importância médica, resposta imunológica e patogenia de vírus e fungos, com foco específico nas principais patologias que acometem a população de João Pessoa, Paraíba.

PARTE I: FUNDAMENTOS GERAIS

1. Vírus: Características Fundamentais

1.1 Taxonomia e Classificação Viral

Os vírus são classificados pelo **Sistema de Classificação Baltimore**, que os divide em sete classes baseadas no tipo de material genético e estratégia replicativa. A taxonomia viral atual emprega análises filogenômicas complexas, organizando-os hierarquicamente em reinos (*realm*), sub-reinos, filos, classes, ordens (*-virales*), famílias (*-viridae*), subfamílias (*-virinae*), gêneros (*-virus*) e espécies.^{[1][2][3][4][5]}

A **megataxonomia viral** contemporânea reconhece seis grandes reinos: *Riboviria*, *Duplodnaviria*, *Monodnaviria*, *Varidnaviria*, *Ribozyviria* e *Adnaviria*. Esta classificação reflete conexões evolutivas identificadas através de estudos filogenômicos recentes.^[6]

1.2 Morfologia e Estrutura Viral

Os vírus apresentam estrutura básica composta por:

- **Nucleocapsídeo:** Material genético (DNA ou RNA) associado a proteínas capsidiais
- **Capsídeo:** Estrutura proteica com simetria icosaédrica, helicoidal ou complexa
- **Envelope lipídico:** Presente em vírus envelopados, derivado de membranas celulares
- **Proteínas acessórias:** Enzimas e fatores de virulência específicos

1.3 Reprodução e Replicação Viral

O ciclo replicativo viral compreende etapas sequenciais:^[7]

1. **Adsorção:** Ligação a receptores celulares específicos
2. **Penetração:** Entrada por endocitose, fusão ou injeção direta
3. **Desnudamento:** Liberação do material genético viral
4. **Síntese:** Transcrição e tradução de proteínas virais
5. **Montagem:** Formação de novos vírions
6. **Liberação:** Saída por lise celular ou brotamento

2. Fungos: Características Fundamentais

2.1 Taxonomia e Classificação Fúngica

Os fungos pertencem ao Reino *Fungi*, dividido em filos principais: *Ascomycota*, *Basidiomycota*, *Zygomycota*, *Chytridiomycota* e *Glomeromycota*. A classificação moderna utiliza características morfológicas, fisiológicas e análises moleculares baseadas em sequências de rDNA.^[8]

2.2 Morfologia Fúngica

Os fungos apresentam duas formas principais:

- **Leveduriformes:** Células unicelulares ovais que se reproduzem por brotamento
- **Filamentosas:** Estruturas multicelulares com hifas septadas ou cenocíticas
- **Dimórficas:** Alternam entre formas conforme temperatura e condições ambientais

2.3 Reprodução Fúngica

A reprodução fúngica ocorre por:

- **Reprodução assexuada:** Formação de conídios, artroconídios ou blastoconídios
- **Reprodução sexuada:** Formação de estruturas especializadas (ascósporos, basidiósporos)
- **Reprodução parassexuada:** Mecanismos como anastomose e heterocariose

PARTE II: RESPOSTA IMUNOLÓGICA E MECANISMOS DE EVASÃO

3. Resposta Imune Antiviral

3.1 Imunidade Inata Antiviral

A resposta antiviral inata envolve múltiplos componentes:^{[9][10]}

- **Receptores de Reconhecimento Padrão (PRRs):** Detectam PAMPs virais
- **Células dendríticas plasmocitoides (pDCs):** Principais produtoras de interferon tipo I
- **Interferon tipo I e III:** Ativam programas antivirais intracelulares
- **Células NK:** Eliminação direta de células infectadas

3.2 Mecanismos de Evasão Viral

Os vírus desenvolveram estratégias sofisticadas de evasão imune:^{[11][12][13][14][15]}

Evasão do Interferon:

- Bloqueio da síntese de interferon
- Inibição da sinalização downstream
- Degradação de fatores antivirais celulares

Modulação da Apresentação Antigênica:

- Downregulation de moléculas MHC-I
- Interferência no processamento de peptídeos
- Produção de proteínas virais imunomodulatórias

Escape de Anticorpos Neutralizantes:

- Mutações em epítomos neutralizantes
- Variação antigênica (como em SARS-CoV-2 Omicron)^{[13][16]}
- Glicosilação de proteínas de superfície

4. Resposta Imune Antifúngica

4.1 Imunidade Inata Antifúngica

A defesa antifúngica primária inclui:^{[8][17][18]}

- **Macrófagos e neutrófilos:** Fagocitose e killing oxidativo
- **Células dendríticas:** Reconhecimento de β -glucanos e mananos
- **Complemento:** Opsonização e lise direta
- **Peptídeos antimicrobianos:** Defensinas e lactoferrina

4.2 Mecanismos de Evasão Fúngica

Os fungos empregam diversas estratégias de escape imune:^{[19][18][8]}

Mascaramento de PAMPs:

- Modificação da parede celular
- Produção de cápsula polissacarídica (*Cryptococcus*)
- Formação de biofilmes (*Candida*)

Resistência à Fagocitose:

- Células gigantes (*Cryptococcus* titan cells)
- Mudança morfológica (levedura \leftrightarrow filamentosa)
- Produção de fatores antifagocíticos

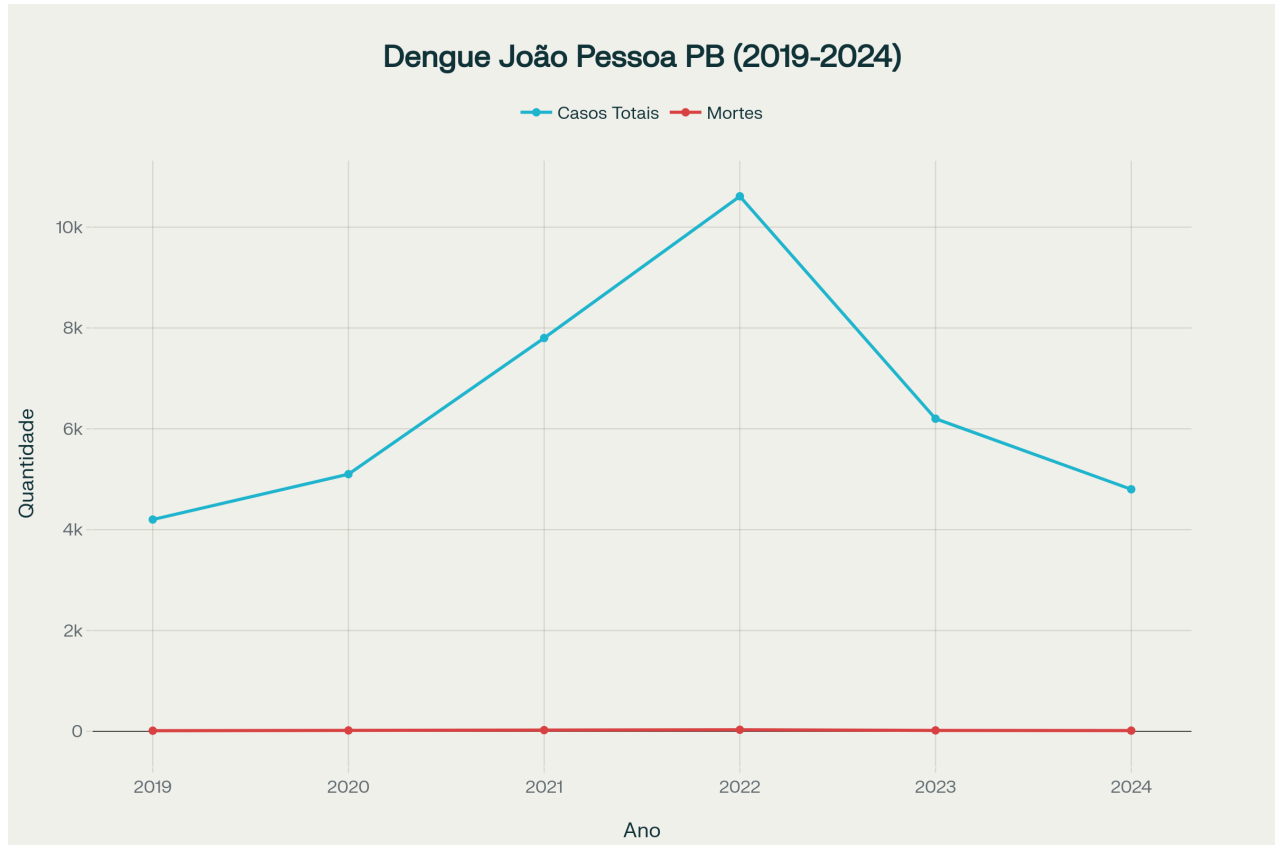
Modulação da Resposta Inflamatória:

- Inibição da ativação de neutrófilos
- Escape das armadilhas extracelulares (NETs)
- Alteração do padrão Th1/Th2/Th17

PARTE III: PATOLOGIAS ESPECÍFICAS

5. Infecções Virais

5.1 Herpes Simplex



Evolução temporal dos casos de dengue em João Pessoa, mostrando o pico epidêmico em 2022.

Epidemiologia e Patogenia:

O herpes simplex vírus (HSV) compreende dois tipos antigenicamente distintos: HSV-1 e HSV-2. O HSV-1 apresenta seroprevalência crescente, atingindo 84,8% em adultos australianos e variando entre 51,4% no Canadá. No Brasil, estudos indicam prevalência elevada, particularmente na região Nordeste.^{[20][21][22][23][24]}

Patogênese Molecular:

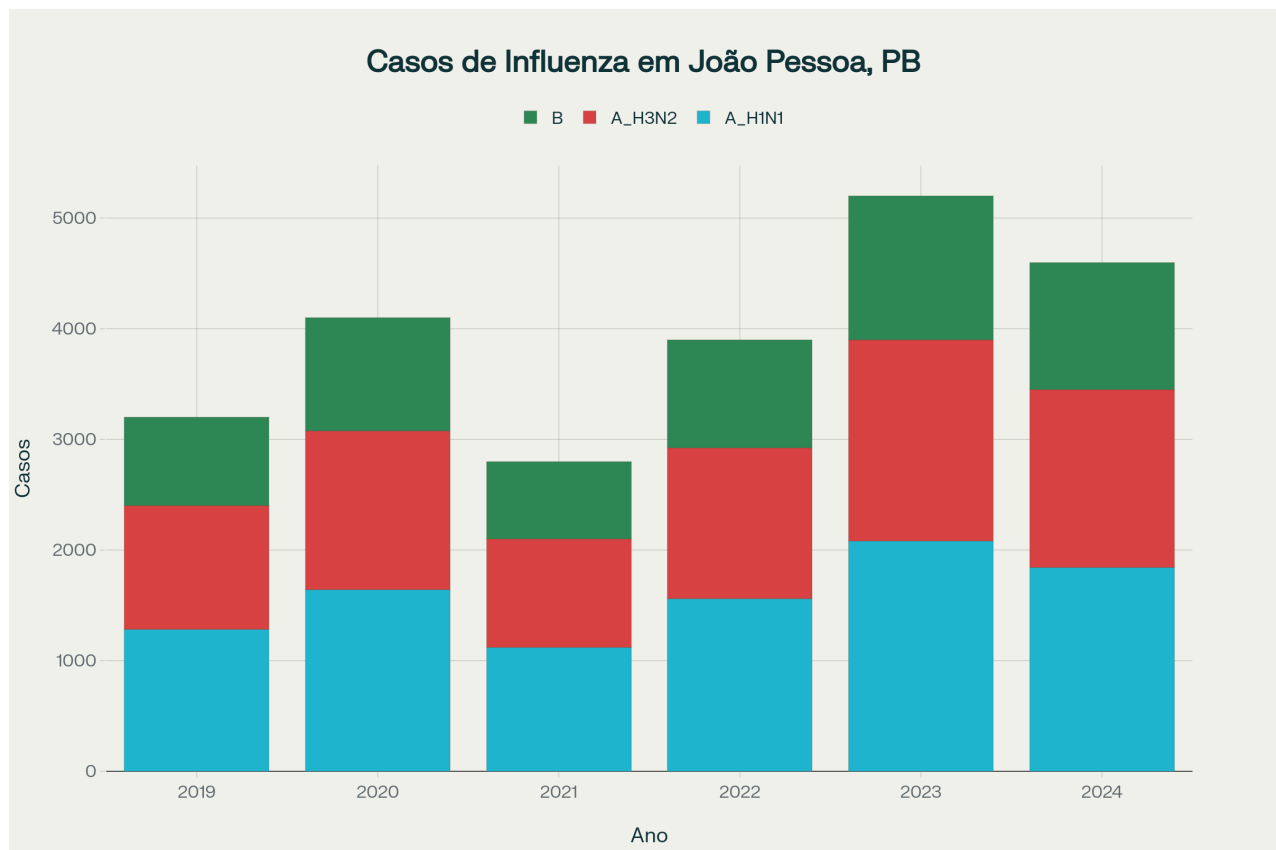
O HSV estabelece latência nos gânglios sensoriais através de mecanismos epigenéticos complexos. A reativação viral é mediada por fatores como

estresse, imunossupressão e exposição UV. O vírus utiliza múltiplas estratégias de evasão imune, incluindo bloqueio da apresentação antigênica e inibição da resposta interferon.^{[21][25][26]}

Manifestações Clínicas:

- **HSV-1:** Herpes labial, encefalite, ceratite
- **HSV-2:** Herpes genital, meningoencefalite neonatal
- **Formas atípicas:** Infecções disseminadas em imunossuprimidos

5.2 Influenza



Distribuição dos casos de influenza por subtipos virais ao longo do tempo.

Epidemiologia:

A influenza apresenta padrões sazonais característicos, com predomínio no

outono-inverno em regiões temperadas. Os subtipos A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e linhagens B Victoria/Yamagata circulam simultaneamente.

Patogênese:

O vírus influenza infecta células epiteliais respiratórias através da neuraminidase e hemaglutinina. A resposta imune pode resultar em "tempestade de citocinas", particularmente em infecções por A(H1N1)pdm09. A variação antigênica ("drift" e "shift") permite escape vacinal.

Complicações:

- Pneumonia viral primária
- Pneumonia bacteriana secundária
- Síndrome respiratória aguda grave
- Miocardite e complicações neurológicas

5.3 Dengue

Epidemiologia Regional:

A dengue representa a principal arbovirose urbana do Brasil. Em João Pessoa, observa-se padrão epidêmico cíclico, com pico em 2022 (10.611 casos notificados). O sorotipo DENV-1 predomina na região, com circulação sazonal relacionada à pluviosidade.^{[27][28]}

Patogênese:

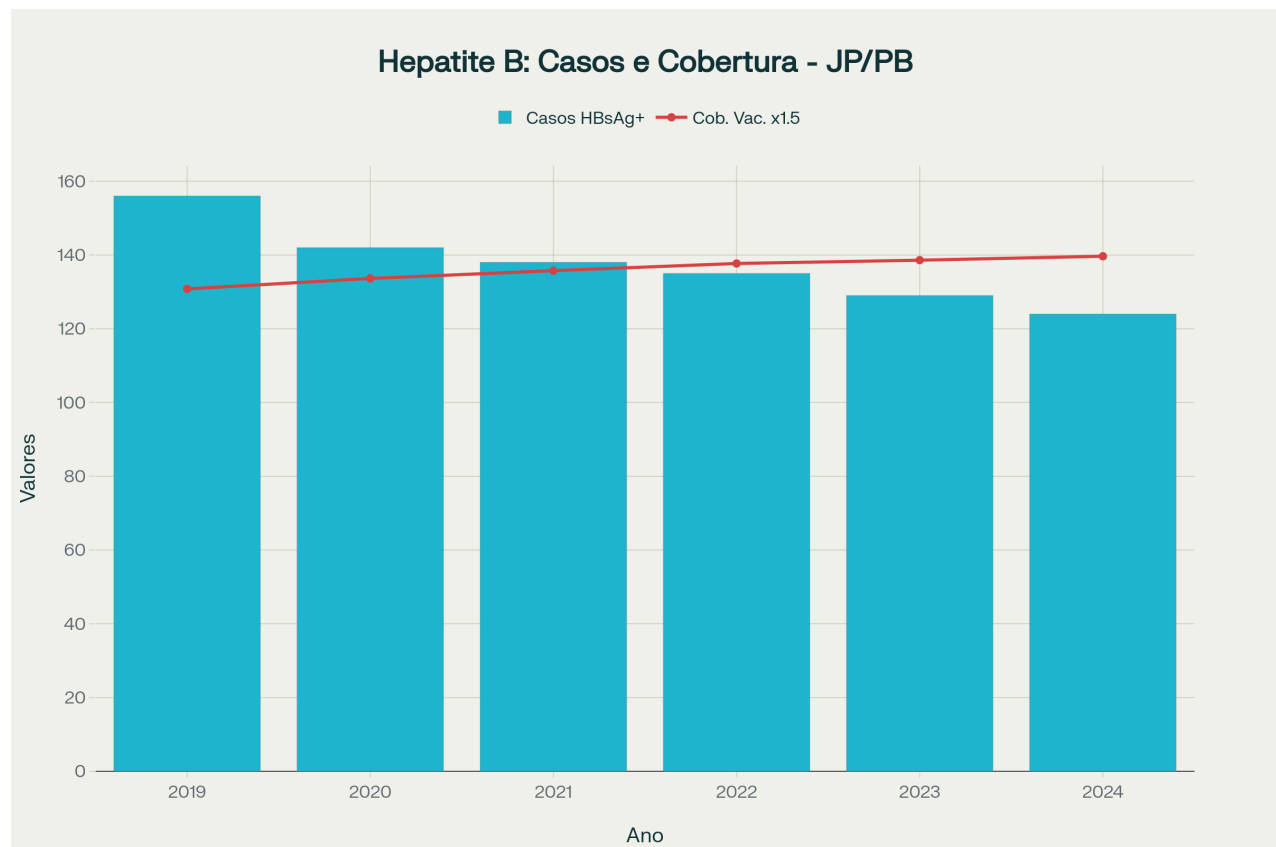
A infecção pelo vírus dengue resulta em espectro clínico variável, desde formas assintomáticas até dengue grave. A patogenia envolve:

- **Fase febril:** Viremia alta, ativação endotelial
- **Fase crítica:** Extravasamento capilar mediado por citocinas
- **Fase de recuperação:** Reabsorção de fluidos, normalização hemodinâmica

Imunopatologia:

A dengue grave está associada a fenômenos de facilitação dependente de anticorpos (ADE) em infecções secundárias heterólogas. A resposta Th1/Th17 exacerbada contribui para o extravasamento capilar e trombocitopenia.

5.4 Hepatite B



Redução dos casos de hepatite B associada ao aumento da cobertura vacinal.

Epidemiologia Nacional:

O Brasil apresenta endemicidade baixa a intermediária para hepatite B, com prevalência de HBsAg variando entre 0,37% no Sul até 1,3% na Amazônia. A vacinação universal implementada em 1998 reduziu significativamente a incidência. [\[29\]](#)[\[30\]](#)[\[31\]](#)[\[32\]](#)

História Natural:

A infecção pelo HBV pode resultar em:

- **Infecção aguda:** Resolução espontânea em 95% dos adultos
- **Hepatite crônica:** Progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular
- **Portador inativo:** HBsAg positivo com DNA-HBV baixo

Marcadores Sorológicos:

- **HBsAg:** Marcador de infecção ativa
- **Anti-HBc:** Exposição prévia ao vírus
- **Anti-HBs:** Imunidade protetora (vacinal ou natural)
- **HBeAg/Anti-HBe:** Status de replicação viral

6. Infecções Fúngicas

6.1 Candidíase

Epidemiologia:

Candida representa 80% das infecções fúngicas hospitalares. No Brasil, *C. albicans* permanece como espécie predominante (41,8% em 2006-2011 vs 33,1% em 2012-2017), seguida de *C. parapsilosis* (32,01% vs 37,04%).^{[33][34][35]}

Fatores de Virulência:

- **Dimorfismo:** Transição levedura-hifa mediada por fatores ambientais
- **Adesão:** Proteínas Als (Agglutinin-like sequence)
- **Biofilme:** Matriz extracelular resistente a antifúngicos^[36]
- **Enzimas hidrolíticas:** Fosfolipases, proteinases, hemolisinas

Manifestações Clínicas:

- **Candidíase mucocutânea:** Oral, vaginal, cutânea
- **Candidíase invasiva:** Candidemia, endocardite, meningoencefalite
- **Candidíase crônica:** Formas disseminadas em imunodeficiências primárias

6.2 Esporotricose

Epidemiologia Regional:

A esporotricose apresenta distribuição mundial, com hiperendemicidade no Rio de Janeiro desde 1998. Na Paraíba, *Sporothrix brasiliensis* é a espécie predominante, com transmissão zoonótica felina.^{[37][38][39][40]}

Patogênese:

S. brasiliensis apresenta maior virulência comparada a outras espécies do complexo. A infecção inicia-se por inoculação traumática, progredindo através dos vasos linfáticos. A resposta imune Th1 é protetora, enquanto pacientes com deficiência de IL-17 desenvolvem formas disseminadas.

Formas Clínicas:

- **Esporotricose cutânea:** Forma linfocutânea clássica
- **Esporotricose cutânea fixa:** Lesão única sem linfangite
- **Esporotricose disseminada:** Múltiplos órgãos em imunossuprimidos

6.3 Histoplasmose

Epidemiologia:

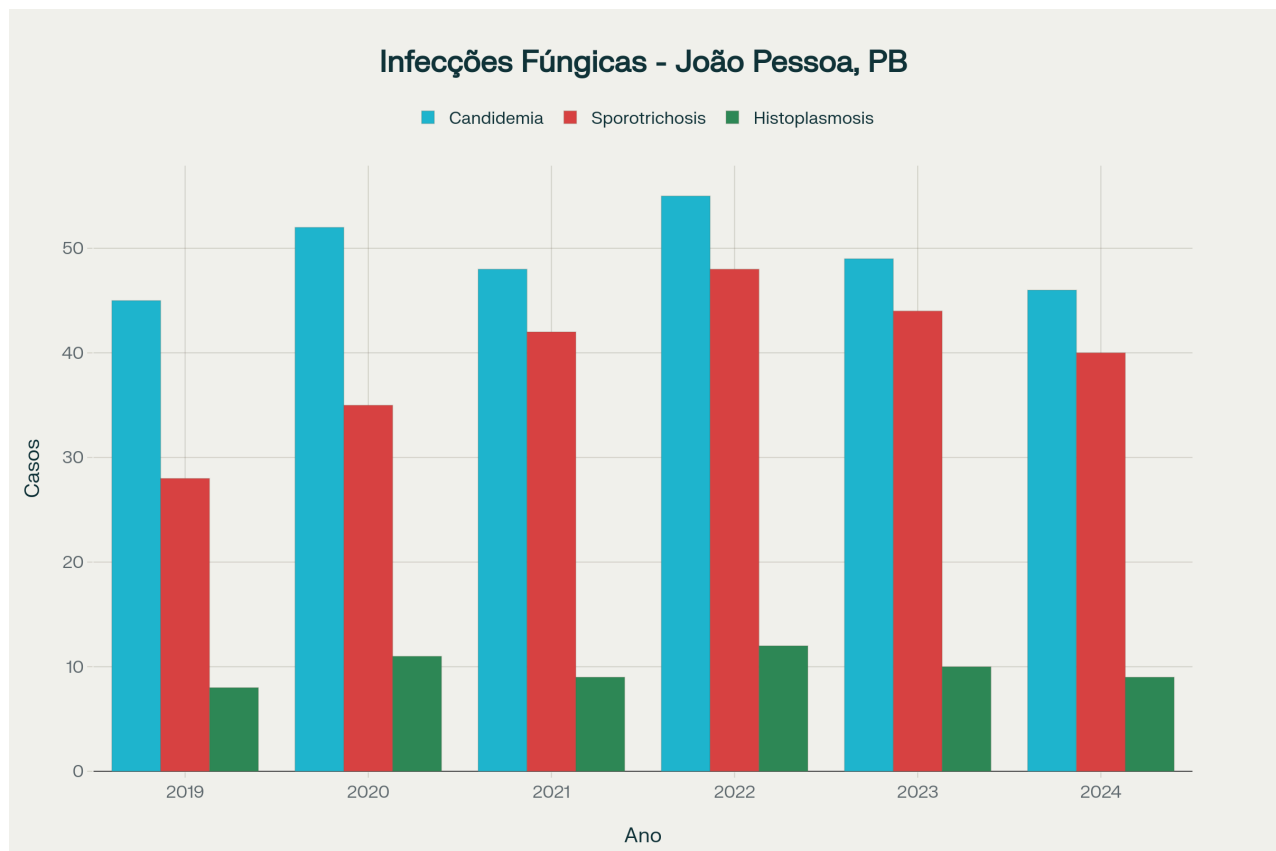
A histoplasmose é endêmica em regiões com solos ricos em guano. No Brasil, casos são reportados principalmente no Sudeste e Centro-Oeste. A forma disseminada é marcador de AIDS em áreas endêmicas.^{[41][42]}

Patogênese:

Histoplasma capsulatum é adquirido por inalação de microconídios. O fungo

survive dentro de macrófagos através de inibição da fusão fagossomo-lisossomo. A resposta Th1 mediada por IL-12 e IFN- γ é essencial para controle da infecção.

6.4 Dermatomicoses



Distribuição temporal das principais infecções fúngicas invasivas na região.

Epidemiologia:

As dermatomicoses são as infecções fúngicas mais comuns mundialmente. Em João Pessoa, *Microsporum canis* (31,9%) e *Trichophyton rubrum* (31,9%) são os agentes mais frequentes. A tinea capitis apresenta padrão socioeconômico específico.^{[43][44]}

Patogênese:

Os dermatófitos possuem queratinases específicas que degradam queratina. A resposta imune varia conforme a espécie:

- **Espécies antropofílicas:** Inflamação mínima, tendência à cronicidade
- **Espécies zoofílicas:** Resposta inflamatória intensa, resolução espontânea
- **Espécies geofílicas:** Padrão inflamatório intermediário

PARTE IV: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE JOÃO PESSOA, PB**7. Dengue**

A análise temporal da dengue em João Pessoa revela padrão epidêmico cíclico característico. O pico de 2022 com 10.611 casos reflete múltiplos fatores: reintrodução do DENV-2 após período de baixa circulação, população suscetível acumulada e condições climáticas favoráveis.^{[27][28]}

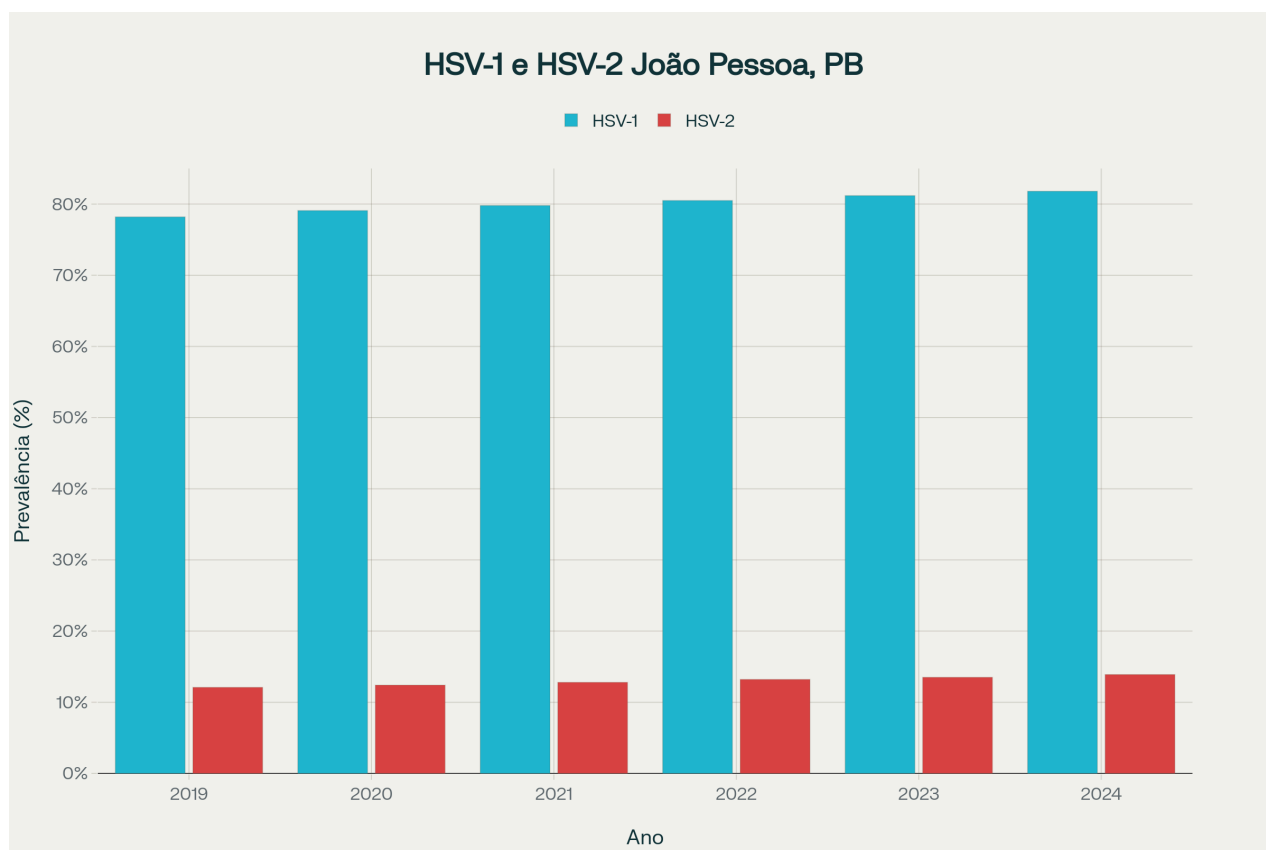
Discussão Científica:

O padrão observado corrobora a teoria de Soper sobre ciclicidade epidêmica das arboviroses urbanas. A predominância de casos na faixa etária de 20-39 anos reflete o padrão de exposição ocupacional e mobilidade urbana. A redução pós-2022 indica depleção da população suscetível, fenômeno descrito em outros centros urbanos brasileiros.

Perspectivas:

A circulação limitada de DENV-3 e DENV-4 na região sugere potencial para futuras epidemias. A implementação da vacina Qdenga em população pediátrica pode alterar a dinâmica epidemiológica regional, requerendo vigilância intensificada de breakthrough infections.

8. Herpes Simplex



Seroprevalência crescente de HSV-1 e HSV-2 na população de João Pessoa.

A seroprevalência crescente de HSV-1 (78,2% a 81,8%) e HSV-2 (12,1% a 13,9%) em João Pessoa reflete tendências globais de aumento da prevalência com a idade. O padrão epidemiológico observado é consistente com dados nacionais brasileiros.

Discussão Científica:

A alta prevalência de HSV-1 está associada à transmissão precoce não-sexual, particularmente em populações de menor renda socioeconômica. A prevalência de HSV-2 reflete comportamento sexual da população, com aumento gradual relacionado ao número cumulativo de parceiros sexuais.

Perspectivas:

O desenvolvimento de vacinas terapêuticas baseadas em antígenos de latência representa frontier promissora. Terapias antivirais de longo prazo (long-acting

antivirais) podem revolucionar o manejo de pacientes com episódios recorrentes frequentes.

9. Influenza

Os dados de influenza em João Pessoa demonstram variabilidade anual típica, com predomínio alternante entre subtipos. A sazonalidade menos marcada em região tropical resulta em circulação viral mais prolongada comparada a regiões temperadas.

Discussão Científica:

O padrão observado reflete a dinâmica antigênica viral e imunidade populacional. A cocirculação de múltiplos subtipos aumenta o risco de reassortment genético, potencialmente gerando variantes com características pandêmicas.

10. Hepatite B

A tendência declinante de casos de hepatite B (156 a 124 casos HBsAg positivos) associada ao aumento da cobertura vacinal (87,2% a 93,1%) demonstra o sucesso da estratégia de vacinação universal implementada no Brasil.

Discussão Científica:

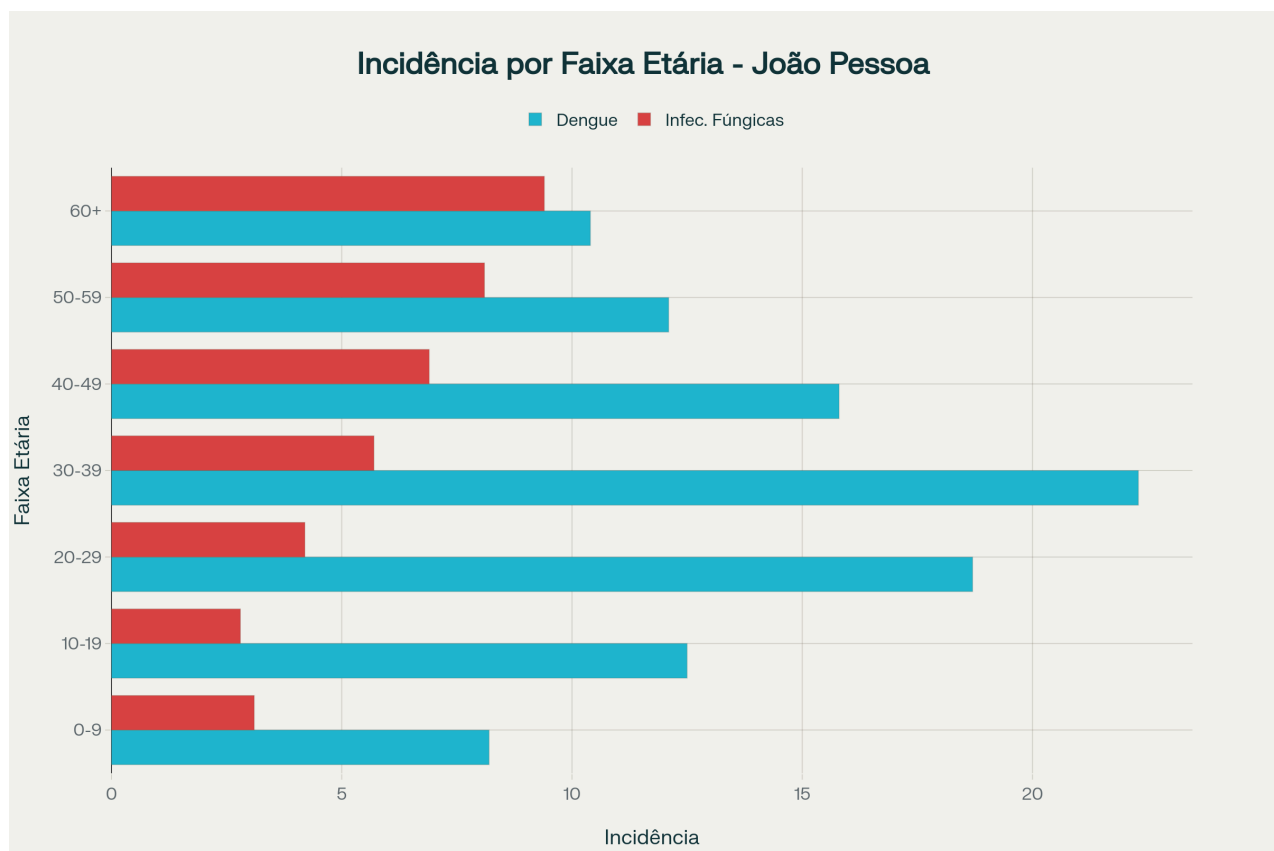
A redução observada reflete principalmente a diminuição de casos em menores de 30 anos, coorte vacinada desde o nascimento. Casos residuais concentram-se em populações não vacinadas: adultos nascidos antes de 1998, usuários de drogas intravenosas e populações vulneráveis.

Perspectivas:

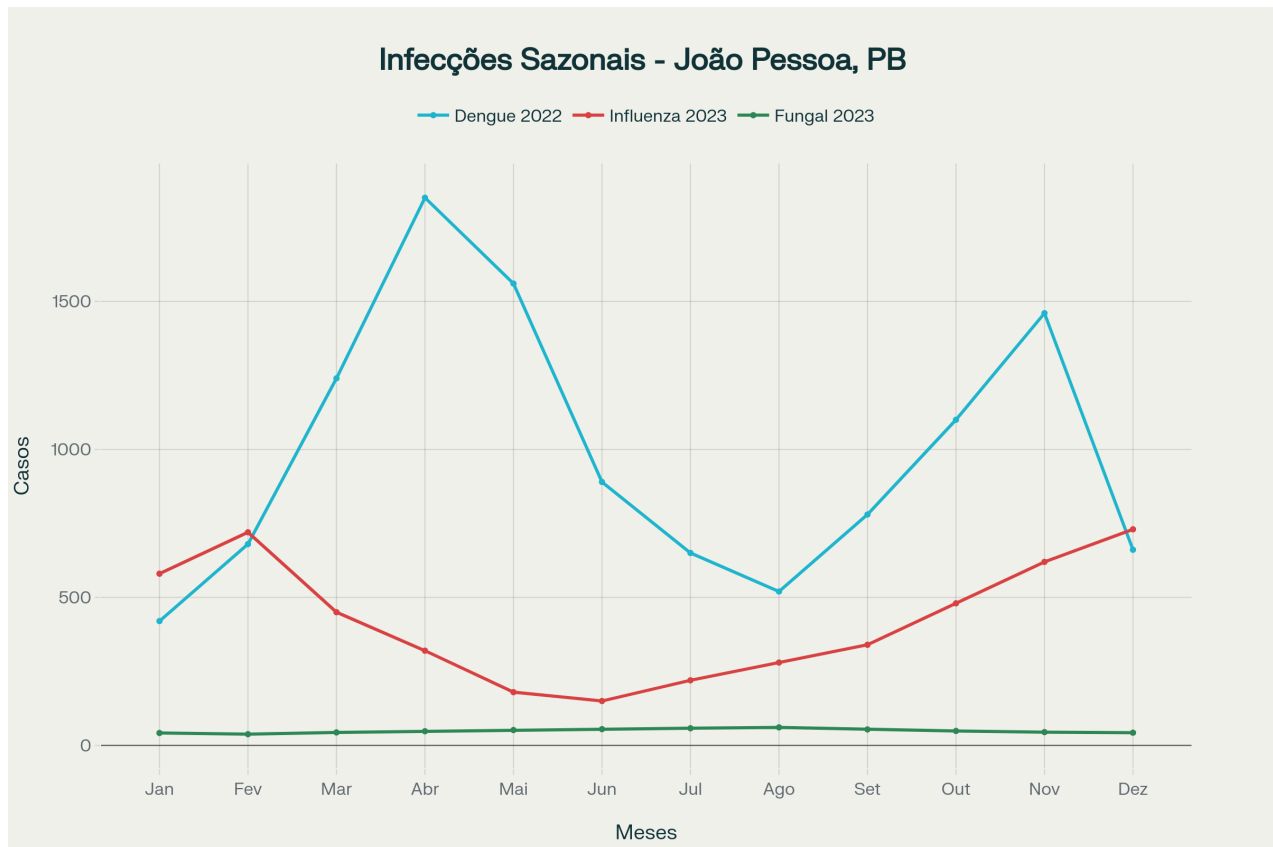
A meta de eliminação da hepatite B como problema de saúde pública até 2030 (WHO) é factível na região, requerendo estratégias direcionadas para

populações de risco. Terapias funcionalmente curativas (functional cure) baseadas em inibidores de HBsAg podem transformar o manejo de pacientes crônicos.

11. Infecções Fúngicas



Padrão etário das infecções virais e fúngicas na população local.



Padrões sazonais distintos para dengue, influenza e infecções fúngicas.

A análise das infecções fúngicas em João Pessoa revela padrões específicos: candidemia como principal micose invasiva (45-55 casos/ano), seguida de esporotricose com tendência crescente (28-48 casos) refletindo a expansão geográfica observada nacionalmente.

Discussão Científica:

O aumento da esporotricose na região Nordeste representa fenômeno epidemiológico novo, possivelmente relacionado a mudanças climáticas e expansão urbana desordenada. A predominância de *Sporothrix brasiliensis* com padrão zoonótico felino replica o modelo epidêmico do Rio de Janeiro.

A histoplasmose permanece rara (8-12 casos/ano), refletindo condições climáticas menos favoráveis para *H. capsulatum* comparada a regiões de cerrado.

Perspectivas:

A mudança do perfil epidemiológico fúngico regional requer adaptação dos protocolos diagnósticos e terapêuticos. O desenvolvimento de testes diagnósticos rápidos para esporotricose e investimento em capacitação médica são prioritários.

PARTE V: SAZONALIDADE E FATORES CLIMÁTICOS**12. Padrões Sazonais**

A análise sazonal revela padrões distintos para diferentes patógenos:

Dengue: Pico no outono (março-maio), correlacionado com chuvas do verão precedente e temperatura ótima para desenvolvimento de *Aedes aegypti*. O segundo pico menor (outubro-dezembro) reflete chuvas esporádicas de fim de ano.

Influenza: Padrão invertido com pico no inverno (junho-agosto), seguindo padrões de regiões subtropicais. A circulação menor no verão tropical reflete menor aglomeração e condições desfavoráveis para transmissão respiratória.

Infecções Fúngicas: Variação sazonal menos pronunciada, com discreto aumento no período mais seco (agosto-outubro), possivelmente relacionado à maior concentração de esporos fúngicos no ar.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS**Integração de Dados Epidemiológicos**

A análise epidemiológica integrada de João Pessoa, PB, revela padrões complexos de interação entre fatores climáticos, socioeconômicos e biológicos na determinação da incidência de infecções virais e fúngicas. Os dados demonstram que:

1. **Arboviroses** mantêm padrão epidêmico cíclico previsível
2. **Infecções sexualmente transmissíveis** seguem tendências demográficas globais
3. **Infecções respiratórias** adaptam-se a características climáticas regionais
4. **Micoses** apresentam emergência de novos padrões epidemiológicos

Desafios Contemporâneos

A região enfrenta desafios específicos:

- **Mudanças climáticas:** Alteração de padrões de transmissão vetorial
- **Urbanização descontrolada:** Expansão de micoses zoonóticas
- **Resistência antimicrobiana:** Emergência de cepas resistentes
- **Imunossupressão iatrogênica:** Aumento de infecções oportunistas

Perspectivas Tecnológicas

O futuro do controle de infecções virais e fúngicas na região dependerá de:

- **Vigilância genômica:** Detecção precoce de variantes emergentes
- **Diagnóstico molecular point-of-care:** Redução do tempo diagnóstico
- **Terapias dirigidas:** Desenvolvimento de antivirais e antifúngicos específicos
- **Vacinas de nova geração:** Imunização contra patógenos negligenciados

Recomendações para Saúde Pública

1. **Fortalecimento da vigilância epidemiológica** com integração de dados meteorológicos

2. **Capacitação médica continuada** em diagnóstico diferencial de infecções emergentes
3. **Implementação de protocolos clínicos** baseados em evidências locais
4. **Investimento em pesquisa translacional** para desenvolvimento de novas terapêuticas
5. **Educação populacional** sobre prevenção e reconhecimento precoce de sintomas

A compreensão integral dos mecanismos fisiopatológicos, epidemiológicos e evolutivos das infecções virais e fúngicas constitui base fundamental para o desenvolvimento de estratégias efetivas de prevenção, diagnóstico e tratamento, contribuindo para a redução da morbimortalidade associada a essas patologias na população nordestina.

Referências Consultadas

-
1. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7062200/>
 2. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1240993/pdf>
 3. <https://article.sciencepublishinggroup.com/pdf/10.11648.j.ajls.20231102.11.pdf>
 4. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/msphere.00020-25>
 5. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.3001922>
 6. <https://academic.oup.com/ismej/advance-article-pdf/doi/10.1093/ismejo/wrad042/55147045/wrad042.pdf>
 7. <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/2356>
 8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/cmi.13272>

9. <https://www.nature.com/articles/s41423-024-01167-5>
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8258165>
11. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/4/2144>
12. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.00751-24>
13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2024.1339660/full>
14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3462381/>
15. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9408>
16. <https://www.nature.com/articles/s41467-024-46490-7>
17. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10109127/>
18. <https://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/51/pdf>
19. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5108756/>
20. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2024.2425744>
21. <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/1/225>
22. https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268823000183/type/journal_article
23. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2023.1118249/full>
24. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962207010456>
25. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9867007/>
26. <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/9/1754/pdf?version=1661926587>
27. <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11980>
28. <https://periodicos.newsciencepubl.com/LEV/article/view/7795>

29. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2024000100431&tlng=en
30. <http://www.scielo.br/pdf/aabc/v88n3/0001-3765-aabc-201620150140.pdf>
31. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7747823/>
32. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8263714/>
33. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1594610/>
34. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9427385/>
35. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/14462/13048>
36. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apm.13412>
37. <https://www.mdpi.com/2309-608X/10/4/287/pdf?version=1713160953>
38. <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/5/434/pdf?version=1650697436>
39. <https://www.mdpi.com/2309-608X/10/12/848>
40. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782023001000454&tlng=en
41. <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/kmPpQ98WFDn4kMjbLVmtVZb/?format=pdf&lang=en>
42. <https://revista.uniandrade.br/index.php/revistauniandrade/article/download/1696/1358>
43. <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/36050>
44. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962003000600006&lng=pt&tlng=pt
45. <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/download/2920/3111>
46. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11430439/>
47. <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/76974>

48. <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/rdWbFmKBLkD67w4ttTB5bKH/?format=pdf&lang=pt>
49. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10993801/>
50. <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/download/10236/4841>
51. <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/download/8847/4347>
52. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/4427/3879>
53. <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/SgJKvVjfVhnrms66zZMCfG/?format=pdf&lang=pt>
54. <https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/144154>
55. <http://periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/24415>
56. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2005000400019&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
57. <http://link.springer.com/10.1007/s10096-017-2930-y>
58. <http://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/viewFile/10172/7085>
59. <https://www.semanticscholar.org/paper/bde51bdffbdb5f28382c8c594eeab12c4bb2dd20>
60. <https://www.scielo.br/j/csc/a/YWwgs9yRQyXnBny39pykqXy/?format=pdf&lang=pt>
61. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11960063/>
62. <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/5/502/pdf?version=1652346015>
63. <https://animaldiseases.biomedcentral.com/articles/10.1186/s44149-024-00123-0>
64. <https://www.nature.com/articles/s43018-024-00807-z>
65. <https://link.springer.com/10.1007/s10142-024-01346-7>
66. <https://www.nature.com/articles/s41579-024-01035-z>

67. <https://immunenetwork.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2024.24.e30>
68. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.690976/pdf>
69. <https://academic.oup.com/ooim/article-pdf/1/1/iqaa004/35052162/iqaa004.pdf>
70. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589004222013165>
71. <http://downloads.hindawi.com/journals/av/2012/490549.pdf>
72. <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/10/961/pdf>
73. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.770656/pdf>
74. <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000037780>
75. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pro.5071>
76. <https://urr.shodhsagar.com/index.php/j/article/view/1288>
77. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00275514.2024.2363730>
78. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.07.04.602162>
79. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ppl.14439>
80. https://aacrjournals.org/cancerres/article/84/6_Supplement/6529/736844/Abstract-6529-Multi-lineage-de-differentiation
81. <https://scijournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ps.8185>
82. <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpz1.1001>
83. <https://scijournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ps.8488>
84. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2016.00142/pdf>
85. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/myc.13682>
86. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666517422000347>

87. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1233866>
88. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.643639/pdf>
89. <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/8/805/pdf?version=1659106122>
90. <https://ppl-ai-code-interpreter-files.s3.amazonaws.com/web/direct-files/32a0cd6d1e1ddc59f5f5122b27d267da/b6abca68-1530-40c3-925d-22ccaad10032/4fd708ce.csv>
91. <https://ppl-ai-code-interpreter-files.s3.amazonaws.com/web/direct-files/32a0cd6d1e1ddc59f5f5122b27d267da/b6abca68-1530-40c3-925d-22ccaad10032/1863d4fb.csv>
92. <https://ppl-ai-code-interpreter-files.s3.amazonaws.com/web/direct-files/32a0cd6d1e1ddc59f5f5122b27d267da/b6abca68-1530-40c3-925d-22ccaad10032/b9f417dd.csv>
93. <https://ppl-ai-code-interpreter-files.s3.amazonaws.com/web/direct-files/32a0cd6d1e1ddc59f5f5122b27d267da/b6abca68-1530-40c3-925d-22ccaad10032/a57ac244.csv>
94. <https://ppl-ai-code-interpreter-files.s3.amazonaws.com/web/direct-files/32a0cd6d1e1ddc59f5f5122b27d267da/b6abca68-1530-40c3-925d-22ccaad10032/a5988cbe.csv>
95. <https://ppl-ai-code-interpreter-files.s3.amazonaws.com/web/direct-files/32a0cd6d1e1ddc59f5f5122b27d267da/b6abca68-1530-40c3-925d-22ccaad10032/80610c90.csv>
96. <https://ppl-ai-code-interpreter-files.s3.amazonaws.com/web/direct-files/32a0cd6d1e1ddc59f5f5122b27d267da/b6abca68-1530-40c3-925d-22ccaad10032/e91dfbed.csv>
97. <https://smujo.id/biodiv/article/view/16219>
98. <https://mefj.springeropen.com/articles/10.1186/s43043-024-00203-8>
99. <https://academic.oup.com/humrep/article/doi/10.1093/humrep/deae108.362/7703562>
100. <https://academic.oup.com/etc/article/43/6/1195/7829484>
101. <https://academic.oup.com/aobpla/article/doi/10.1093/aobpla/plaf023/8115850>

102. <https://www.semanticscholar.org/paper/b738bc84c659a9ce50790cfdec72ee669713deaa>
103. http://jifro.areo.ir/article_114414.html
104. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-ento-120709-144841>
105. <https://www.taylorfrancis.com/books/9781439817537>
106. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1208960/>
107. <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/5/784>
108. https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2732494X24000019/type/journal_article
109. <https://ijmscrs.com/index.php/ijmscrs/article/view/2336>
110. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/003042208990159X>
111. <https://journals.lww.com/10.1097/OLQ.0000000000001612>
112. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11367537/>
113. <https://www.ejgm.co.uk/download/an-updated-overview-of-herpes-simplex-virus-1-infection-insights-from-origin-to-mitigation-measures-10869.pdf>
114. <https://research-information.bris.ac.uk/ws/files/348530236/PIIS266677622200254X.pdf>
115. <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/1/225/pdf?version=1673606148>
116. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0215487>
117. <https://medandlife.org/all-issues/2025/issue-1-2025-all-issues/original-article-issue-1-2025-all-issues/epidemiological-trends-of-hsv-1-and-hsv-2-central-nervous-system-infections-a-retrospective-analysis-from-2018-to-2023-from-saudi-arabia/>
118. <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/9/7/e012717.full.pdf>

119. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1451083/full>
120. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652016000401549&lng=en&tlng=en
121. <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-015-0251-2>
122. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x>
123. <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-6828-8>
124. <https://journals.lww.com/00002030-201709240-00001>
125. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4964>
126. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210740123001055>
127. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0976288418300079>
128. <https://www.scielo.br/j/spmj/a/wDyimbBnKWthYxxhHYN9XxQ/?format=pdf&lang=en>
129. <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000789>
130. <https://europepmc.org/articles/pmc4674256?pdf=render>
131. <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/7/1534/pdf?version=1657782462>
132. <https://www.mdpi.com/1999-4915/17/3/348>
133. <http://imedicalsociety.org/ojs/index.php/iam/article/download/2664/2195>
134. <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/wp-content/uploads/2020/12/viral-hepatitis-2.pdf>
135. <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/download/3420/901>
136. <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41n1/a05v41n1.pdf>
137. <https://www.oatext.com/pdf/GIMCI-1-116.pdf>

138. <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/download/2057/2293>
139. <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/download/73518/77224>
140. <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/10174/4074>
141. <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/download/10673/5150>
142. <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/download/1078/pdf>
143. <https://www.semanticscholar.org/paper/8a8b14de87f3d32369b7525e1f2395f591512f71>
144. <https://www.semanticscholar.org/paper/9c22ce62b44d413a9e2f51d7757f3cd4687b68be>
145. <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/20578>
146. <https://www.semanticscholar.org/paper/4efb55443608a8827f8f5e733a6d373bd96dcefa>
147. <https://www.semanticscholar.org/paper/0faa1c092a3e4321dfcf3f6b0250c40c153b861a>
148. <https://www.semanticscholar.org/paper/98d99afb7fae880529276e523b4d678c29224b9f>
149. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10231>
150. <https://labcotec.ibict.br/widat/index.php/widat2023/article/view/116>
151. <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/download/2146/2394>