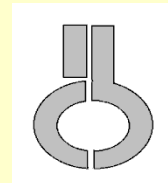


INFLUENZA

Microbiologia Básica para Farmácia – BMM160

Prof. Armando Ventura

As figuras desta apresentação que têm direitos autorais, são aqui utilizadas para ensino sem fins lucrativos.





**INFLUENZA:
PANDEMIA
1918-1919**

**Acima de 20
milhões de
mortes**

**(mais pessoas
que a primeira
guerra
mundial)**



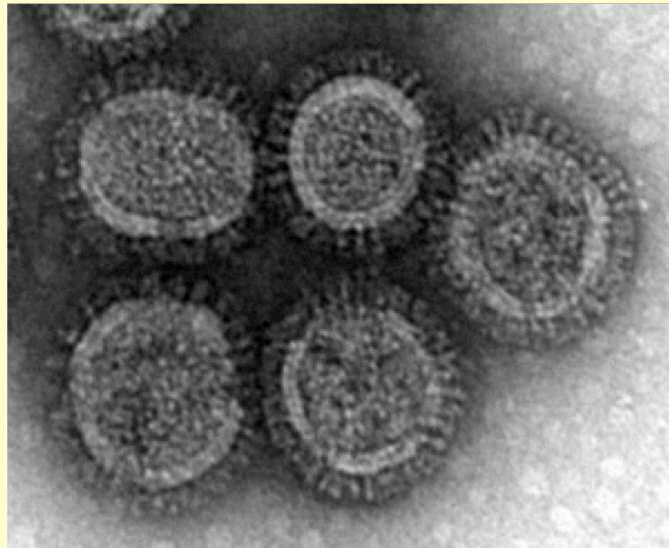
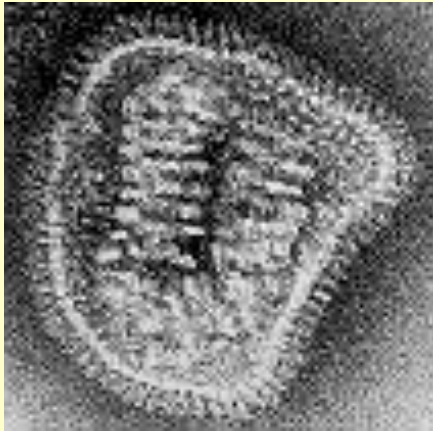
Anualmente:

Influenza causa 3 a 5 milhões de casos graves de doença respiratória

Provoca cerca de 500.000 mortes

Família Ortomixoviridae

Influenzas A, B e C



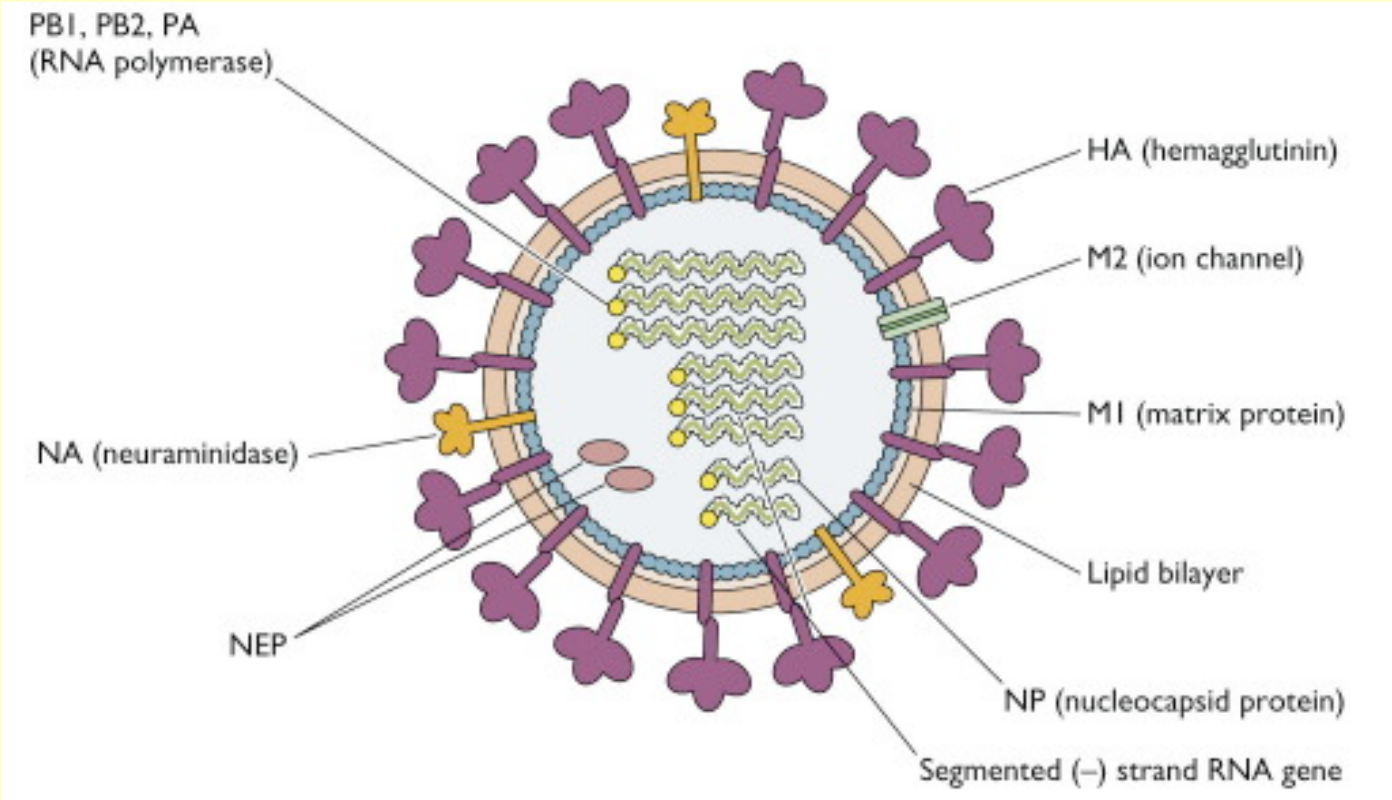


Tabela 1. Genes expressos pelos diferentes segmentos do genoma da Influenza.

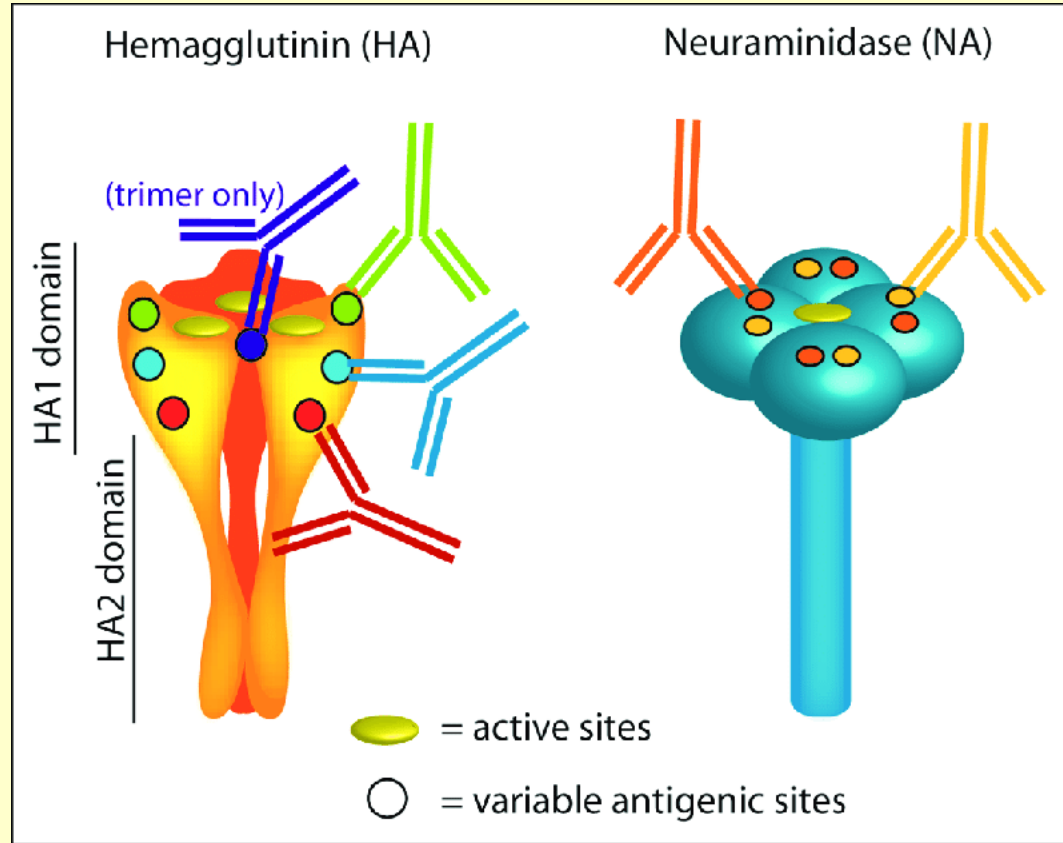
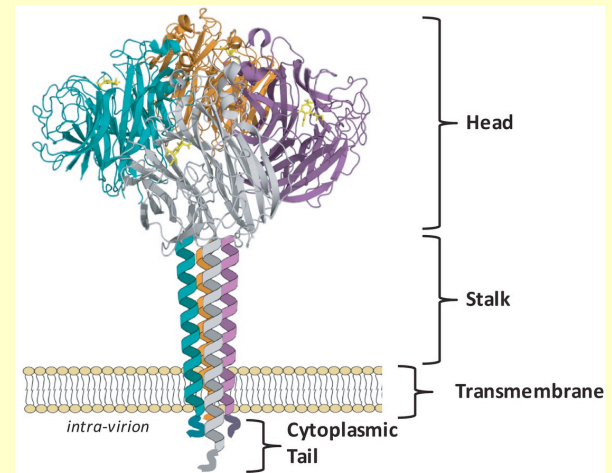
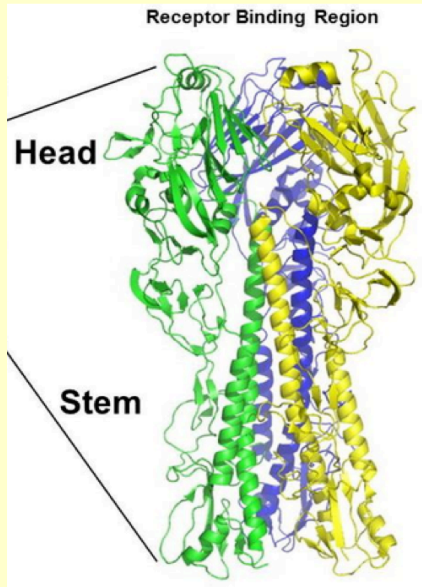
| Segmento | Gene | Pares de bases | Número de unidades no vírion | Peso Molecular (Kd) | Função |
|-----------------|-------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------|--|
| 1 | PB2 | 2341 | 30-60 | 96 | Subunidade da RNA pol. |
| 2 | PB1 | 2341 | 30-60 | 87 | Subunidade da RNA pol. |
| 3 | PA | 2233 | 30-60 | 85 | Subunidade da RNA pol. |
| 4 | HA | 1778 | 500 | 75 | Hemaglutinina |
| 5 | NP | 1565 | 1000 | 56 | Nucleoproteína (associa-se ao RNA) |
| 6 | NA | 1413 | 100 | 56 | Neuraminidase |
| 7 | M1 | 1027 | 3000 | 28 | Proteína da Matriz (organiza a partícula interagindo com o nucleocapsídeo e o envelope) |
| | M2 | | poucas | 15 | Proteína de Membrana (forma canais e participa do desnudamento, é alvo da droga amantadina) |
| 8 | NS1 | 890 | 0 | 26 | Não estrutural (inibe a tradução do mRNA celular) |
| | NS2 | | 0 | 14 | Não estrutural (envolvida na saída dos nucleocapsídeos do núcleo, NEP) |

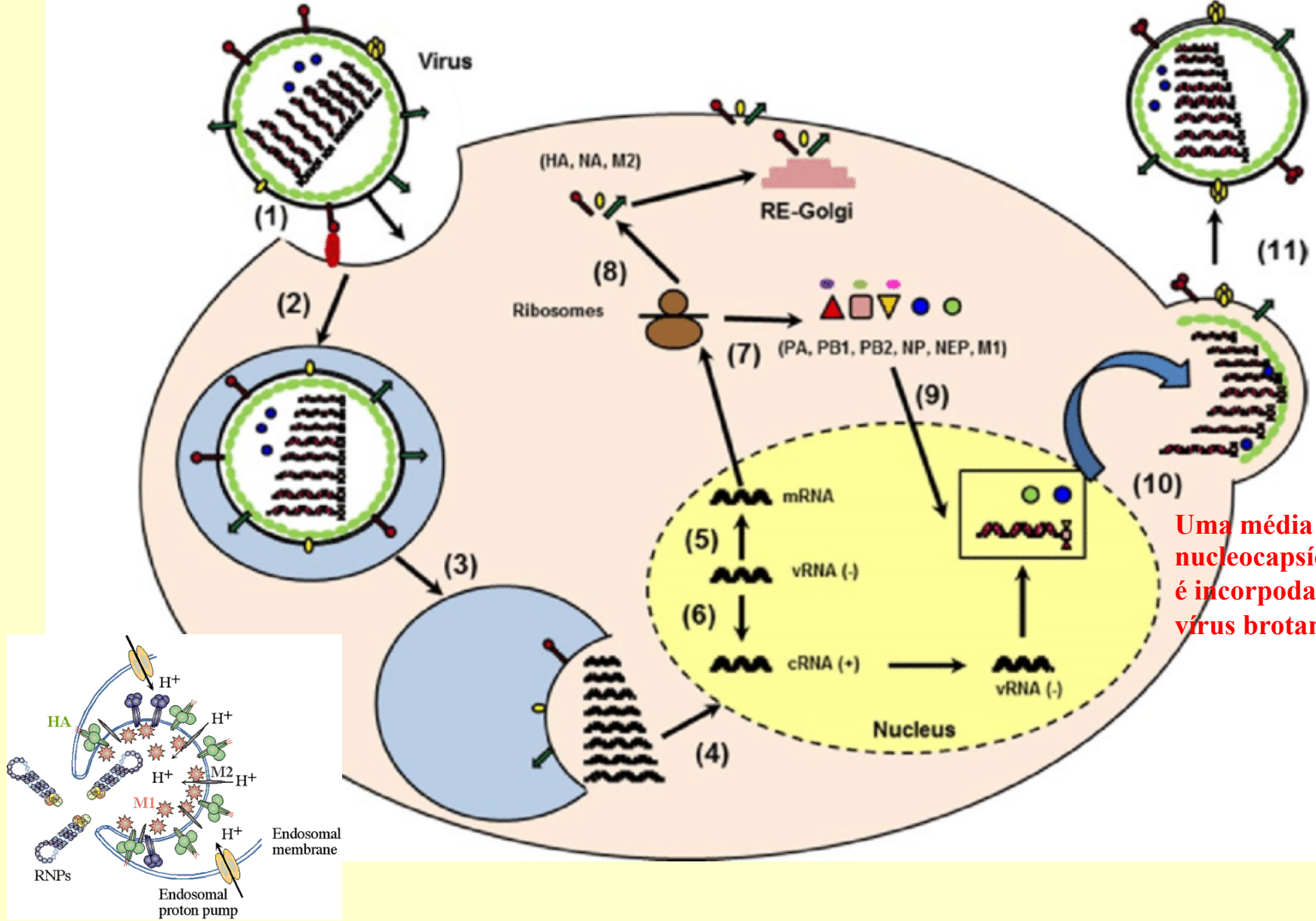
A influenza do tipo A apresenta alta variabilidade e alta taxa de recombinação, o tipo B variação moderada e o tipo C é estável.

A distinção entre os tipos se dá através da caracterização sorológica das proteínas da Matriz (M1) e da Nucleoproteína (N).

HA e NA podem variar e dão as características das cepas cuja nomenclatura é feita indicando o tipo, o local, mês e ano de isolamento, e as variantes de HA e NA, como por exemplo para o vírus humano A/Pequim/10/57 (H2N2).

Foram caracterizadas 18 HAs e 11 NAs, cada uma com suas variantes, dependendo do animal que o vírus infecta.





Uma média de 11 nucleocapsídeos é incorporada ao vírus brotando

5

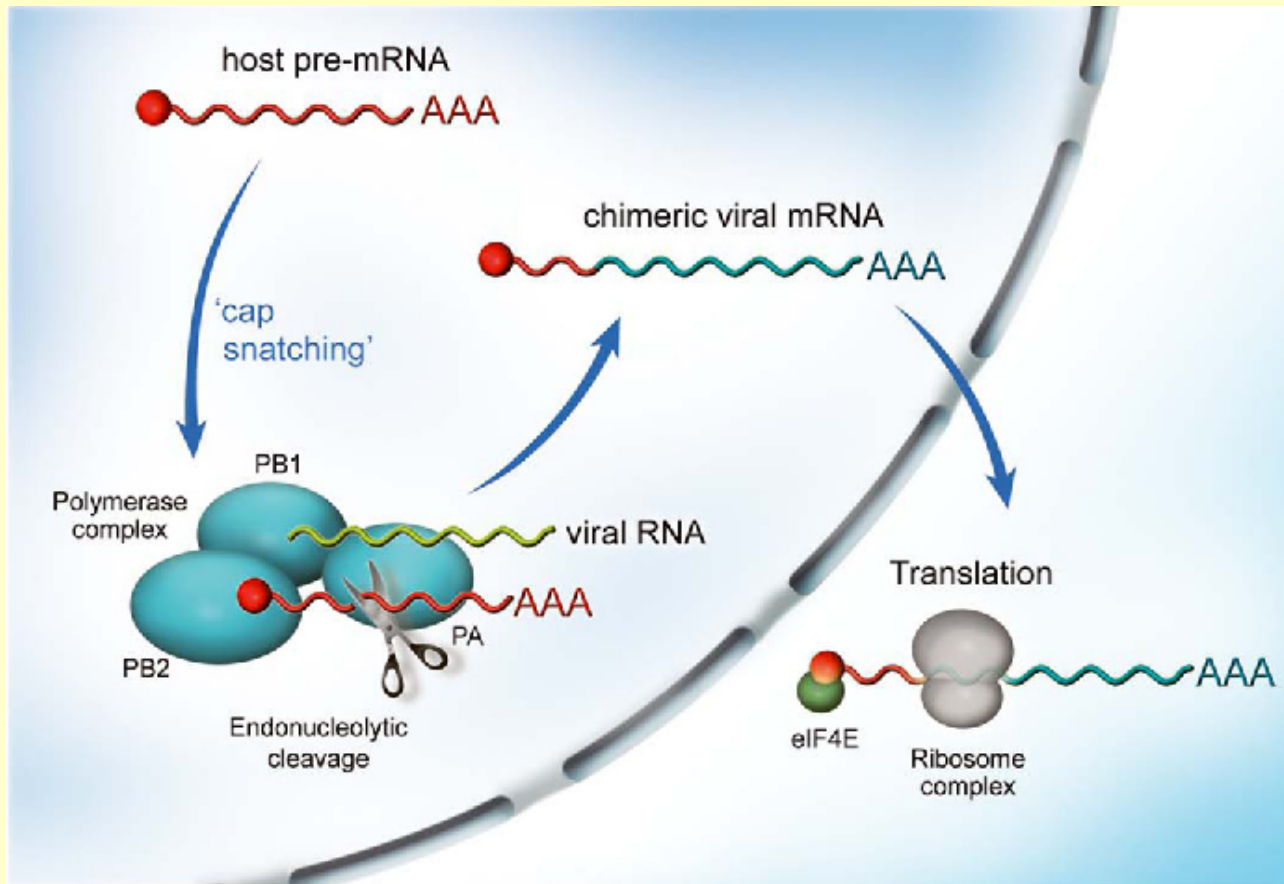


FIGURE 1 Cap-snatching transcription mechanism of influenza polymerase

No link abaixo temos uma entrevista com um profissional que faz animações científicas, mostrando seu trabalho sobre Influenza.

Não é totalmente fiel ao ciclo replicativo do vírus mas é interessante para visualizar o processo como um todo.

<http://www.youtube.com/watch?v=Rpj0emEGShQ&feature=related>

Patogenia

Os vírus podem estabelecer infecção nas vias aéreas inferiores e superiores

Incubação rápida, 2 a 3 dias

Mal estar dores de cabeça, dores no corpo e febre, em geral não há corrimento nasal.

Os sintomas sistêmicos são devidos à produção de interferon e citocinas.

Normalmente evolui bem com a recuperação entre dois e cinco dias.

Se a descamação do epitélio é muito intensa ocorrem infecções secundárias bacterianas ou virais, levando à síndrome da influenza.

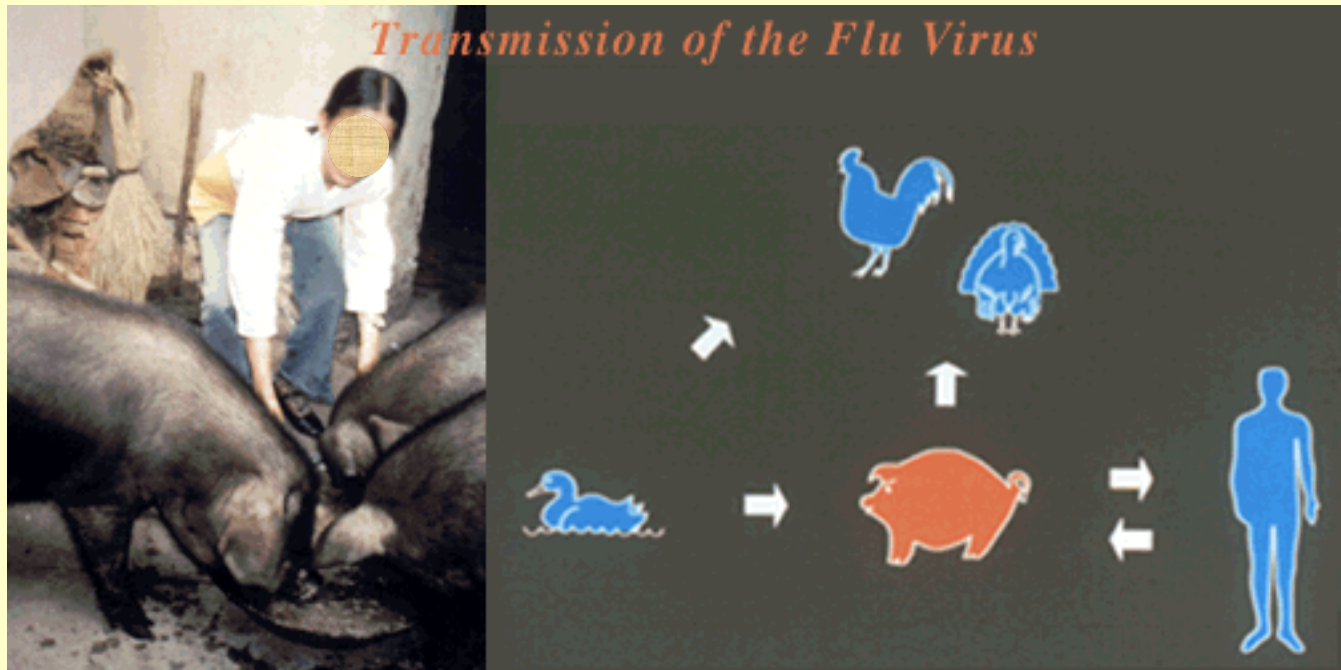
A ocorrência do vírus da influenza (tipos A e B) é mundial, sendo mais frequente no inverno.

Transmissão

Rápida, via secreções carregadas por gotículas ou perdigotos, e por contato.

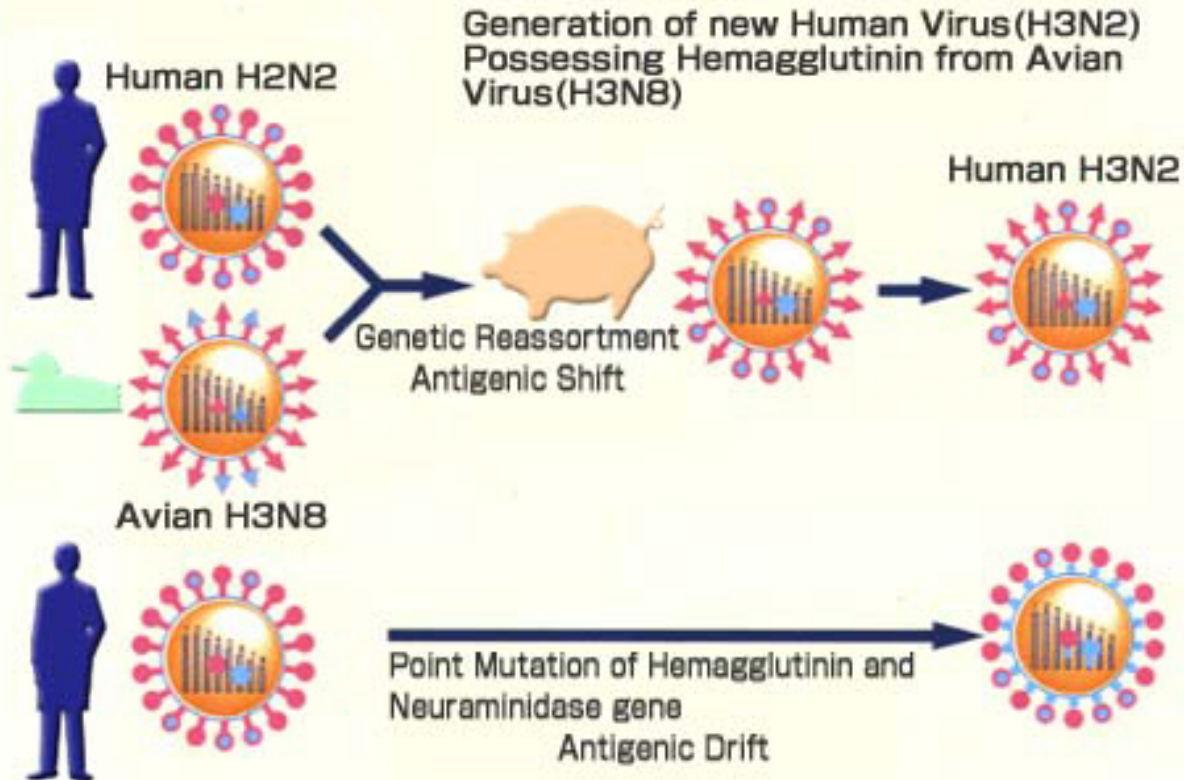


Variabilidade da Influenza



Variation of Influenza Viruses

GlycoWord



Desvio antigênico
(rearranjo, deslocamento,
reagrupamento)

**Flutuação
antigênica**

Evolução da Influenza A

- 1874 --- (H3N8)
- 1890 --- (H2N2)Pandemia
- 1902 --- (H3N2)
- 1918 --- (H1N1).....Pandemia
- 1933 --- (H1N1)..... Isolamento das primeiras cepas
- 1947 --- (H1N1)..... Detecção da variabilidade
- 1957 --- (H2N2).....Gripe "Asiática“, pandemia
- 1968 --- (H3N2).....Gripe de "Hong Kong“, pandemia
- 1976 --- (H1N1).....Gripe "Suína“, não epidêmica
- 1977 --- (H1N1) + (H3N2).....Gripe "Russa“epidêmica
- 2005 --- (H5N1).....Gripe aviária, epidêmica, algumas fatalidades em humanos
- 2009 --- (H1N1).....**Gripe suína, pandêmica, milhares de mortes**

Os programas de vigilância epidemiológica detectam várias cepas de influenza circulantes como as aviárias H7N9 e H9N2, e a suína H1N1, com potencial para transmissão em humanos.

Informações atualizadas sobre os vírus Influenza em circulação podem ser obtidas nos sites da OMS (www.who.int, ver FluNet).

Diagnóstico Laboratorial

Deteção do vírus:

Cultura celular - ECP

Hemadsorção às células infectadas

(HA presente na membrana)

Hemaglutinação

Sorologia (deteção de anticorpos):

Inibição da hemaglutinação

Imunofluorescência

Elisa

Métodos moleculares (deteção do genoma)

RT-PCR

Prevenção

Em caso de epidemia grave: isolamento

Vacinas

Produzidas em ovos embrionados, inativada

Vacina fracionada, purificando HA e NA (mais efetiva e provoca menos efeitos colaterais)

Vacinas de DNA expressando diferentes antígenos (N, M1, M2, Pol) ou arranjos de epítomos (HA e NA) estão em desenvolvimento



Formulações recomendadas para o hemisfério sul pela OMS

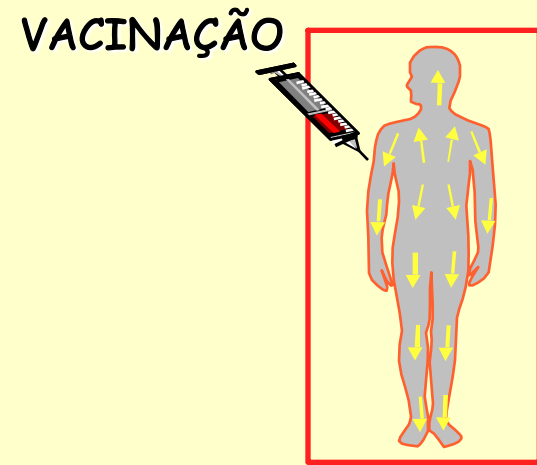
Trivalente em 2012

A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2)
B/Brisbane/60/2008

Tetravalente em 2020

A/Brisbane/02/2018 (H1N1), A/South Australia/34/2019 (H3N2)
B/Washington/02/2019, B/Phuket/3073/2013

Vacinação contra gripe



1 - 2 SEMANAS
Detecção de anticorpos
protetores

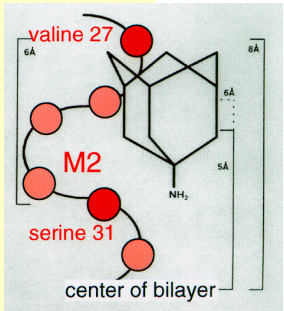
4 -6 SEMANAS
Nível máximo de
anticorpos séricos

6 MESES
1/2 do nível máximo de
anticorpos séricos

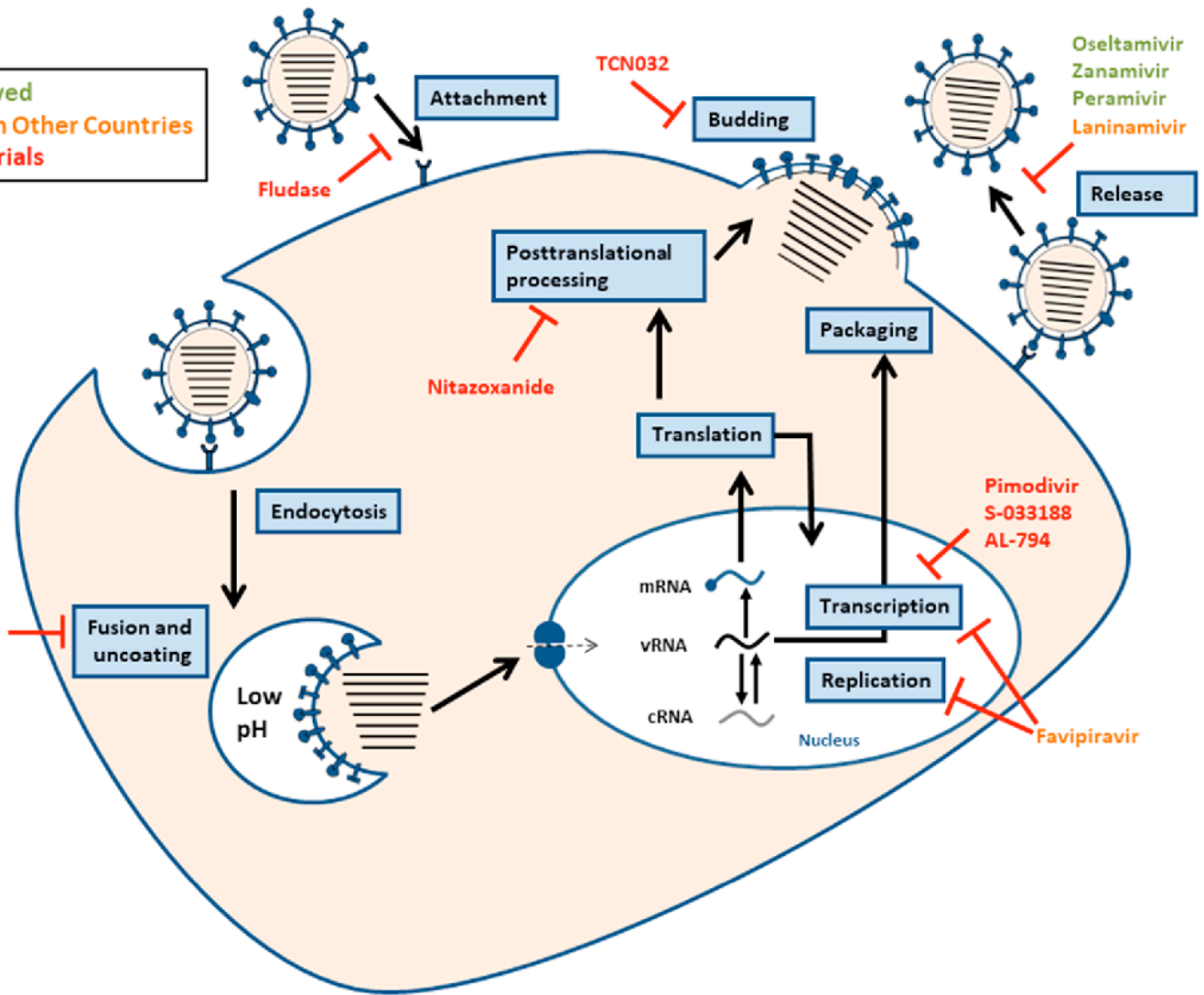
Duração da imunidade 1 ano
Eficácia 70 - 90 %

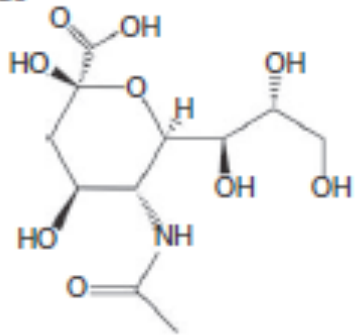
PERÍODO DE INVERNO
Máximo da circulação
do vírus da gripe

FDA Approved
Approved in Other Countries
In Clinical Trials

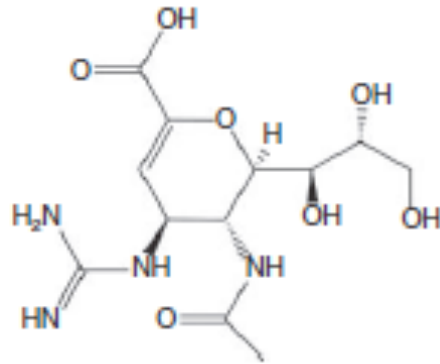


Amantadine
Rimantadine
MEDI8852
MHAA4549A
VIS-410
CT-P27
CR6261
CR8020

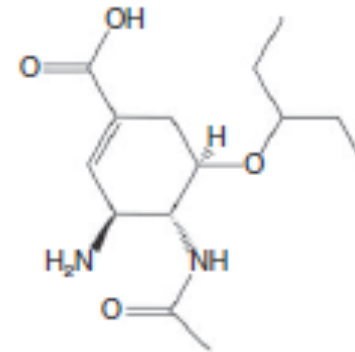


a

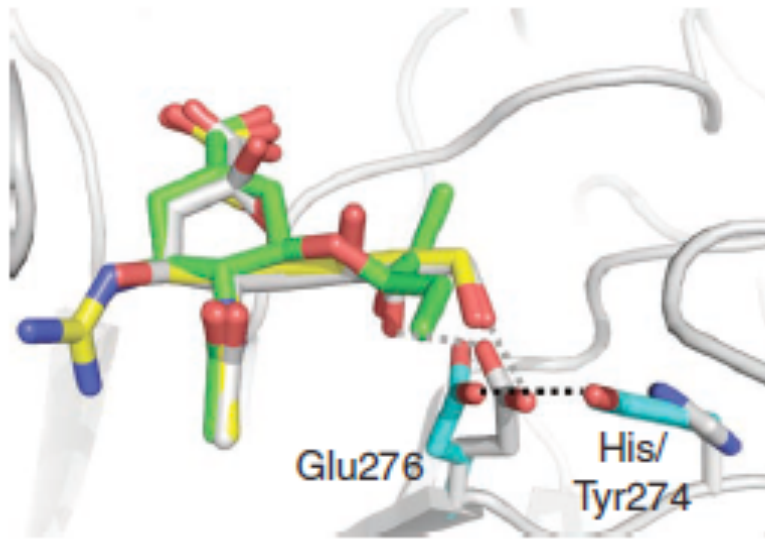
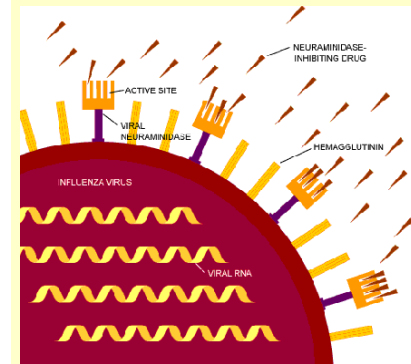
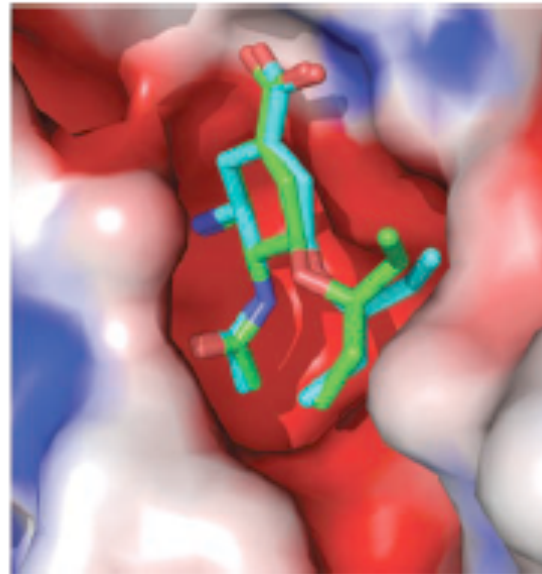
Sialic acid



Zanamivir



Oseltamivir (free acid)

b**c**

Tratamento

Pesquisas mostraram inicialmente que o vírus A H1N1 (pandemia de 2009) era sensível a zanamivir (Relenza) e oseltamivir (Tamiflu). Laboratórios de pesquisa, alguns meses após o início da pandemia, identificaram cepas resistentes.

Prevenção

Sempre que estiver em período sintomático, o indivíduo deve lavar bem as mãos, tossir ou espirrar em seu antebraço (pois as mãos são uma forte fonte de contágio), e usar máscaras para diminuir o contágio.

Vacina

Apesar de desenvolvida, a capacidade de produção é limitada, o que é problemático, considerando a alta velocidade de transmissão numa pandemia.

Guia de estudos

Porque os vírus da Influenza são alvo de vigilância constante das autoridades de saúde mundiais?

Quais características da estrutura da partícula viral e da constituição do genoma dos vírus Influenza são marcantes?

Que características diferenciam a replicação dos vírus Influenza dos demais vírus com genoma de polaridade negativa?

Como são os mecanismos de variabilidade genética dos vírus influenza?

Como são obtidas e qual a eficácia das vacinas contra Influenza?

Que etapas da replicação dos vírus influenza são alvo de drogas antivirais? Descreva o mecanismo de ação das drogas em uso.