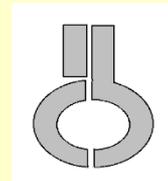


# INFLUENZA

**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)**



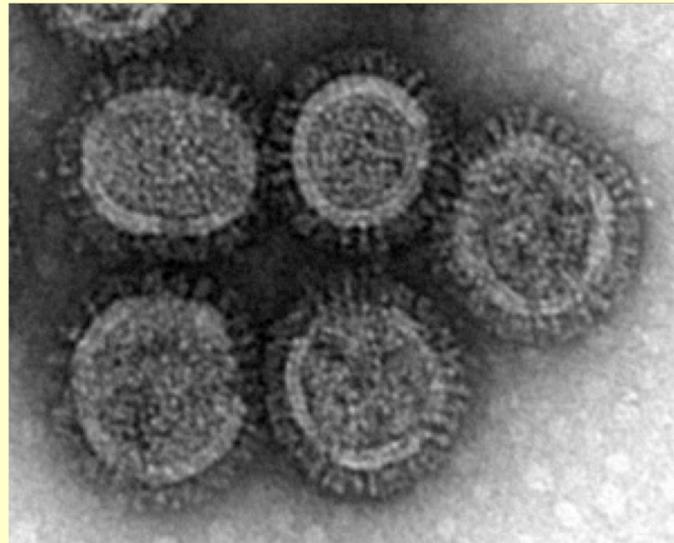
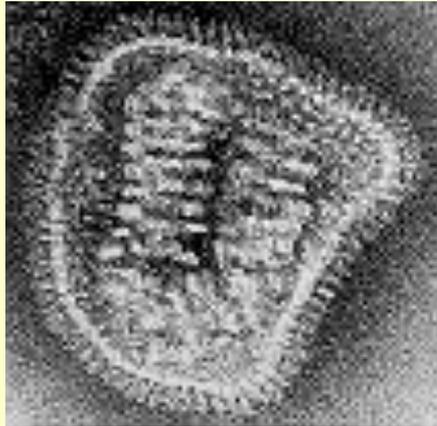
**Anualmente:**

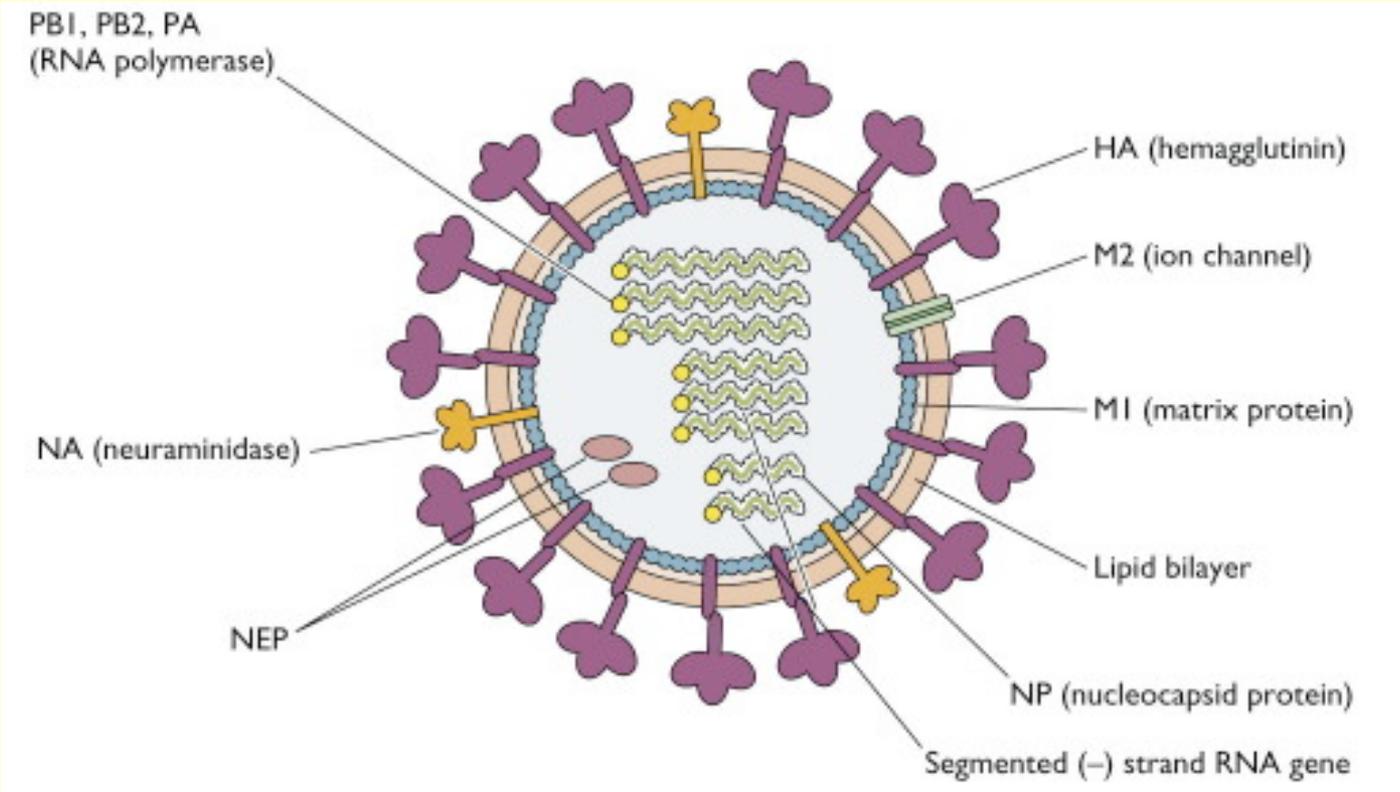
**Influenza causa 3 a 5 milhões de casos graves de doença respiratória**

**Provoca cerca de 500.000 mortes**

## **Família Ortomixoviridae**

### **Influenzas A, B e C**





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

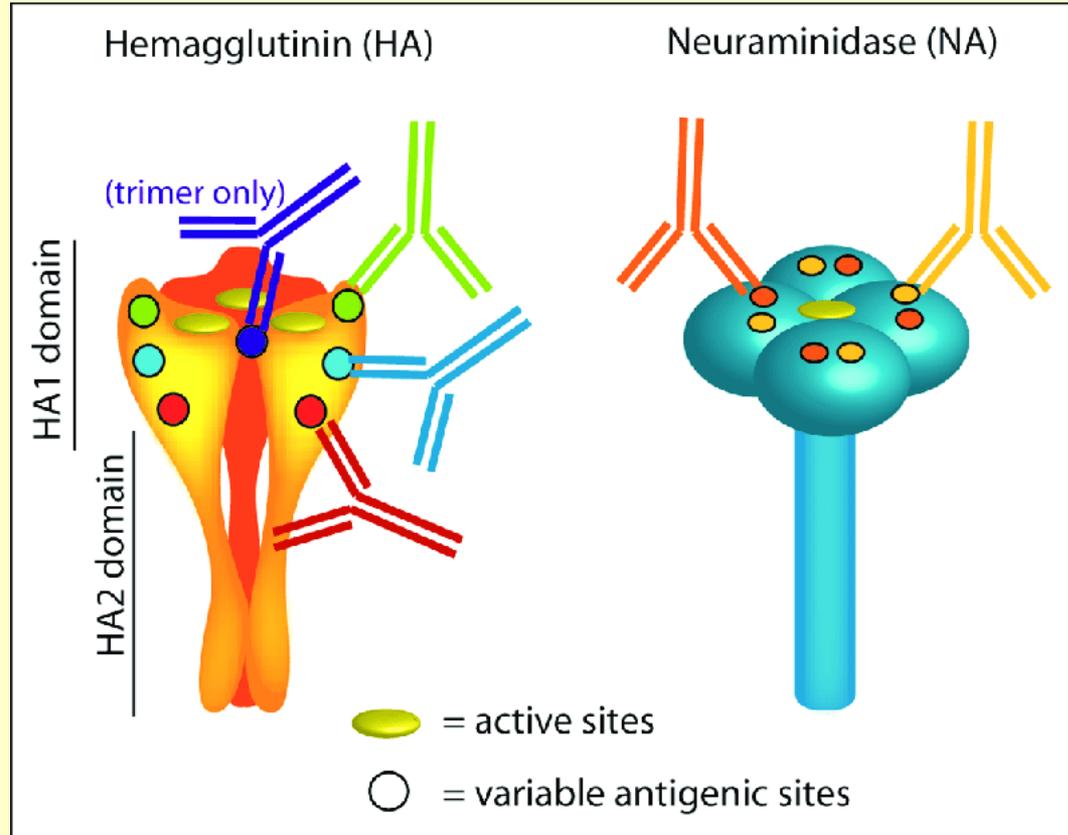
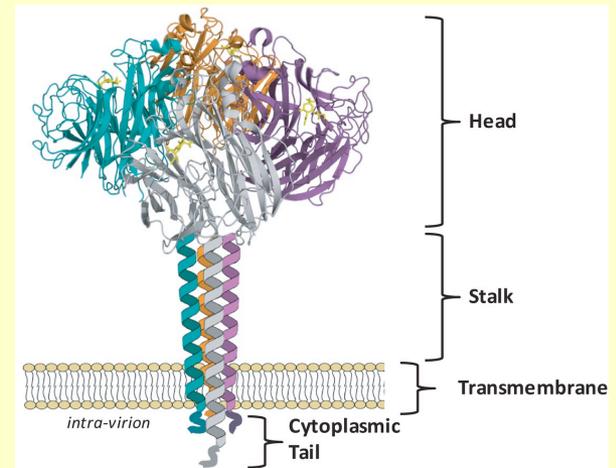
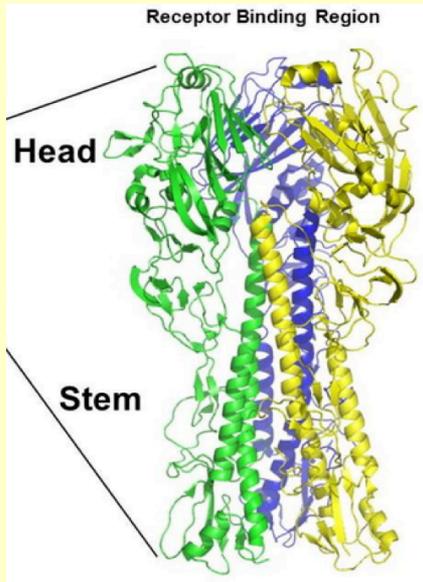
<b>Segmento</b>	<b>Gene</b>	<b>Pares de bases</b>	<b>Número de unidades no vírion</b>	<b>Peso Molecular (Kd)</b>	<b>Função</b>
<b>1</b>	<b>PB2</b>	<b>2341</b>	<b>30-60</b>	<b>96</b>	<b>Subunidade da RNA pol.</b>
<b>2</b>	<b>PB1</b>	<b>2341</b>	<b>30-60</b>	<b>87</b>	<b>Subunidade da RNA pol.</b>
<b>3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

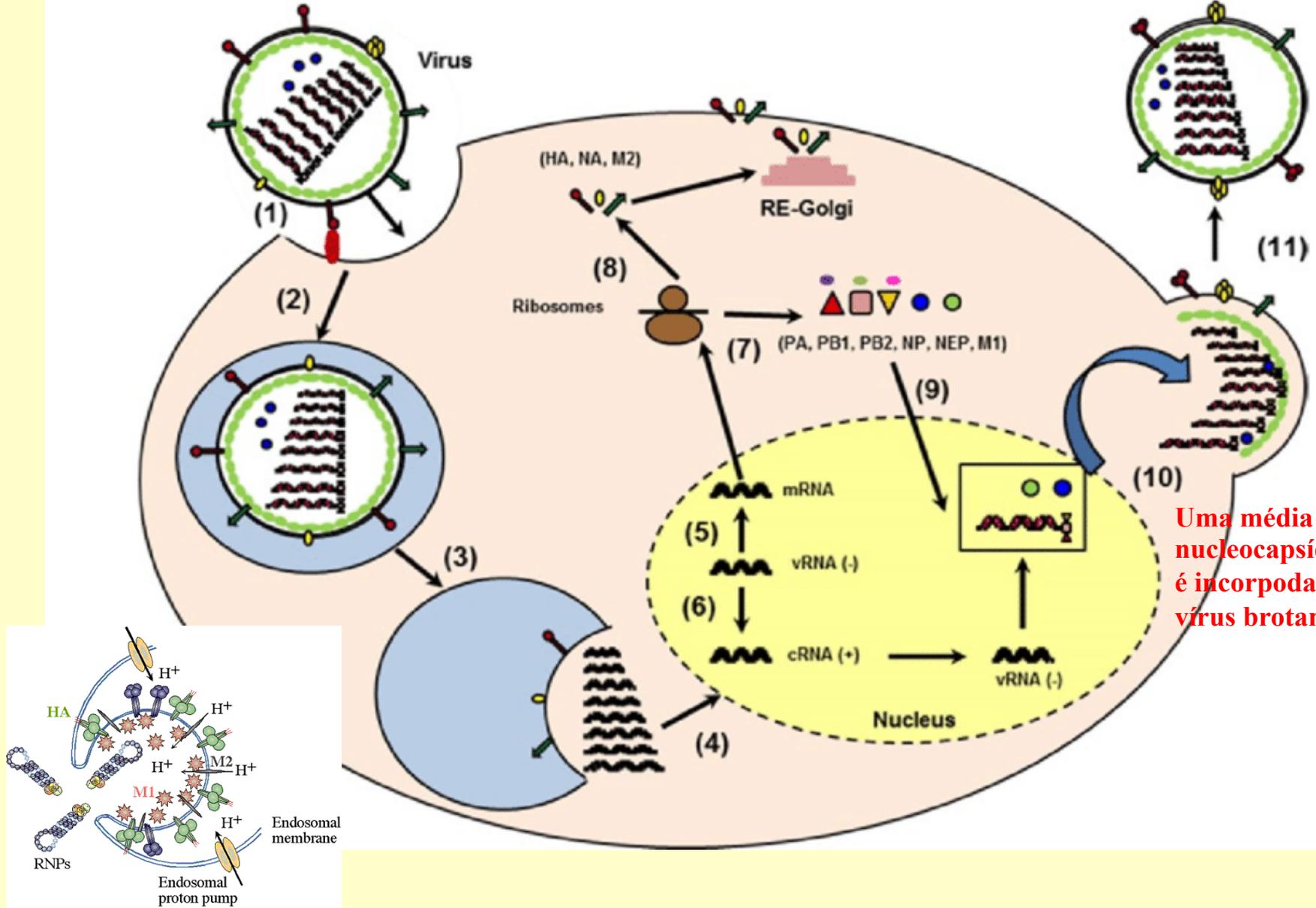
**A influenza do tipo A apresenta alta variabilidade e alta taxa de recombinação, o tipo B variação moderada e o tipo C é estável.**

**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

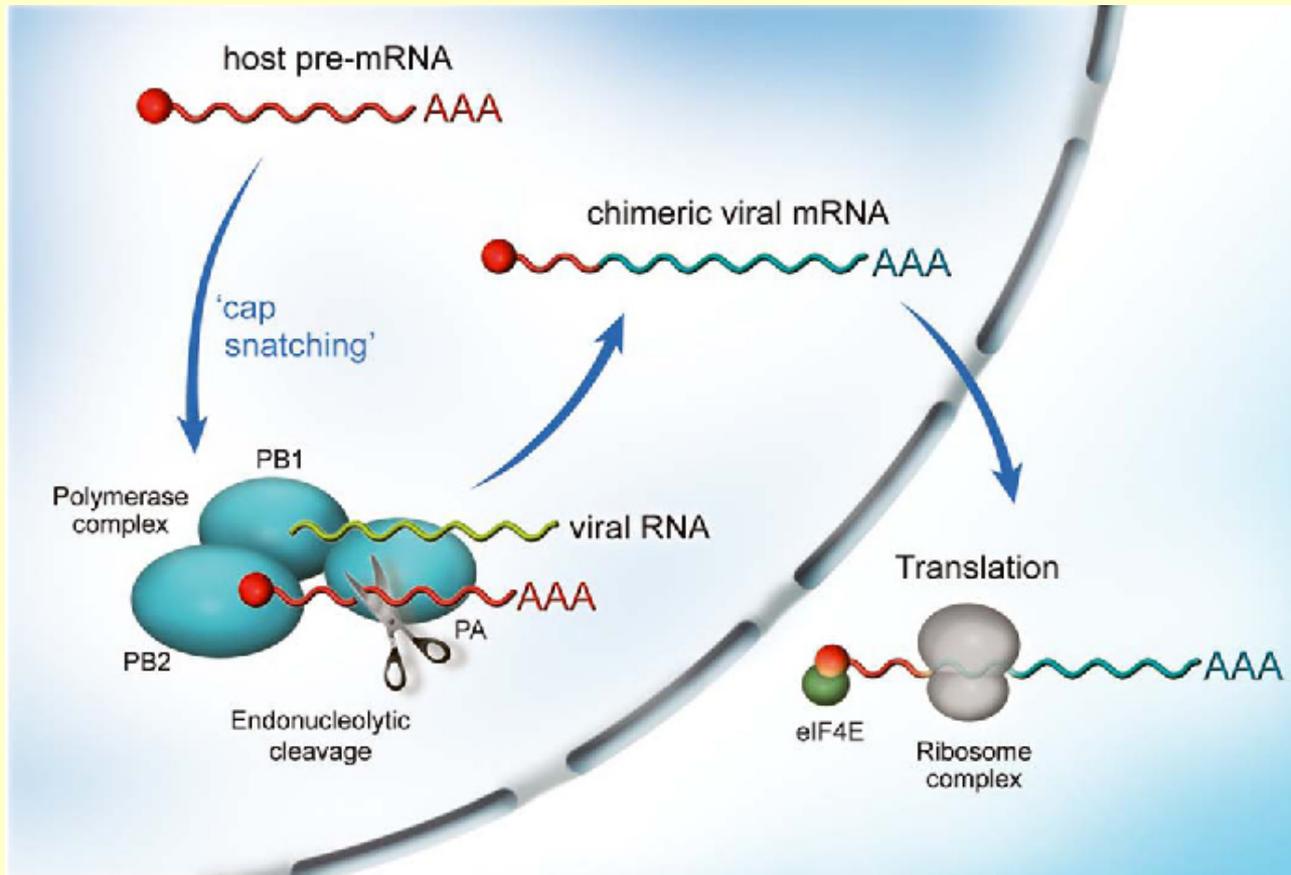


FIGURE 1 Cap-snatching transcription mechanism of influenza polymerase

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.**

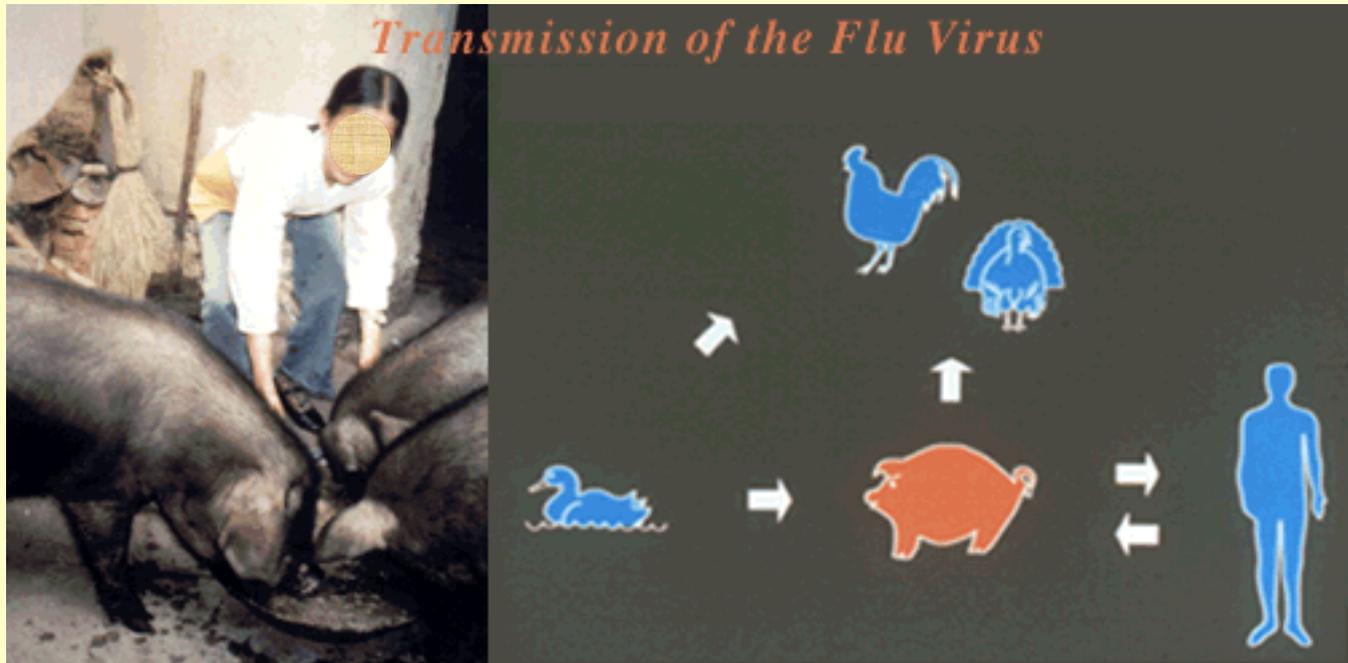
**A ocorrência do vírus da influenza (tipos A e B) é mundial, sendo mais frequente no inverno.**

### **Transmissão**

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

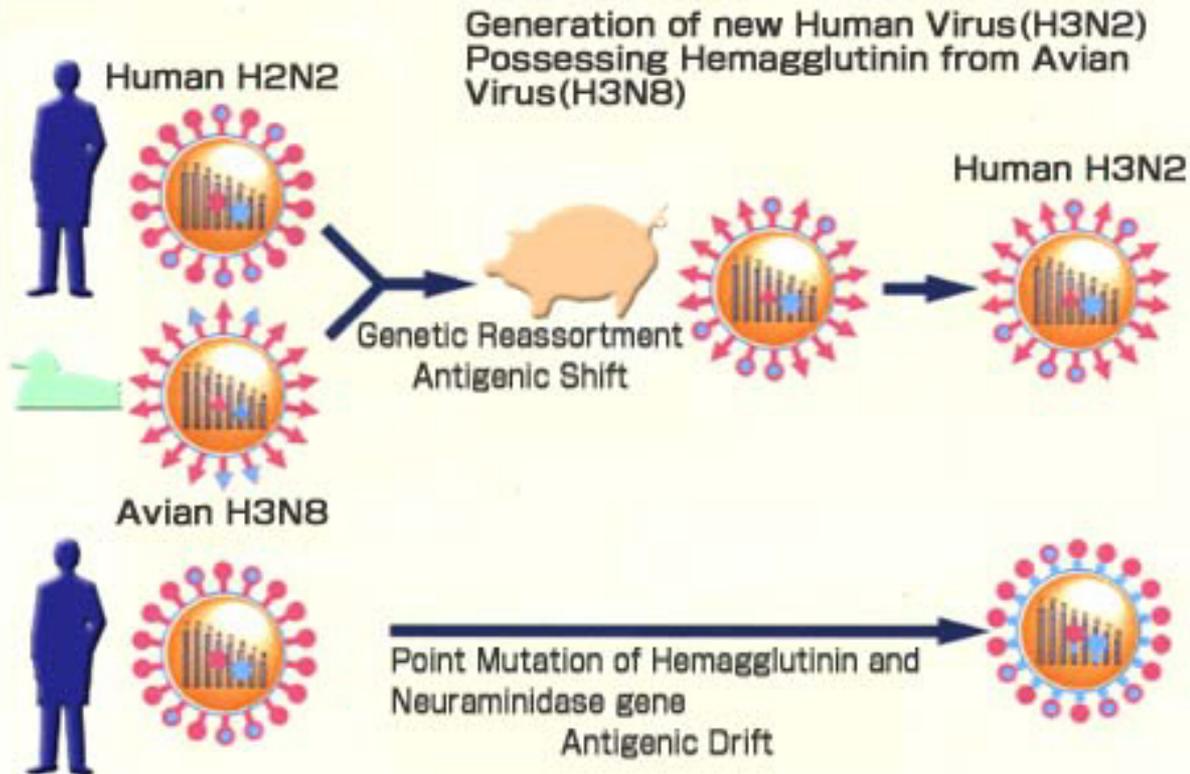


## Variabilidade da Influenza



## 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](http://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

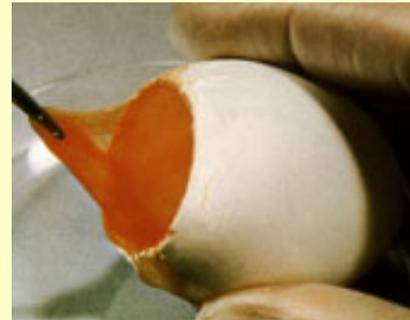
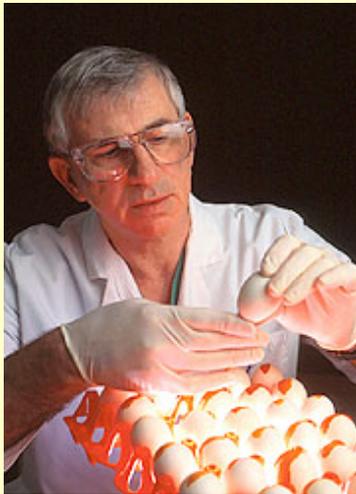
**Em caso de epidemia grave: isolamento**

## 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

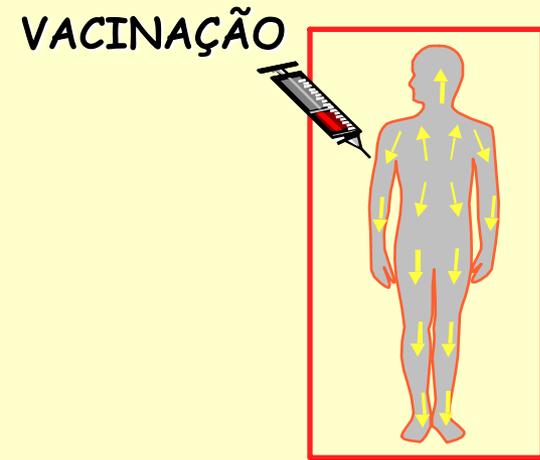
## **Trivalente em 2012**

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

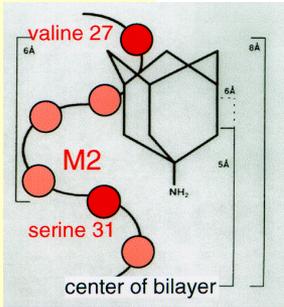
4 -6 SEMANAS  
Nível máximo de  
anticorpos séricos

6 MESES  
1/2 do nível máximo de  
anticorpos séricos

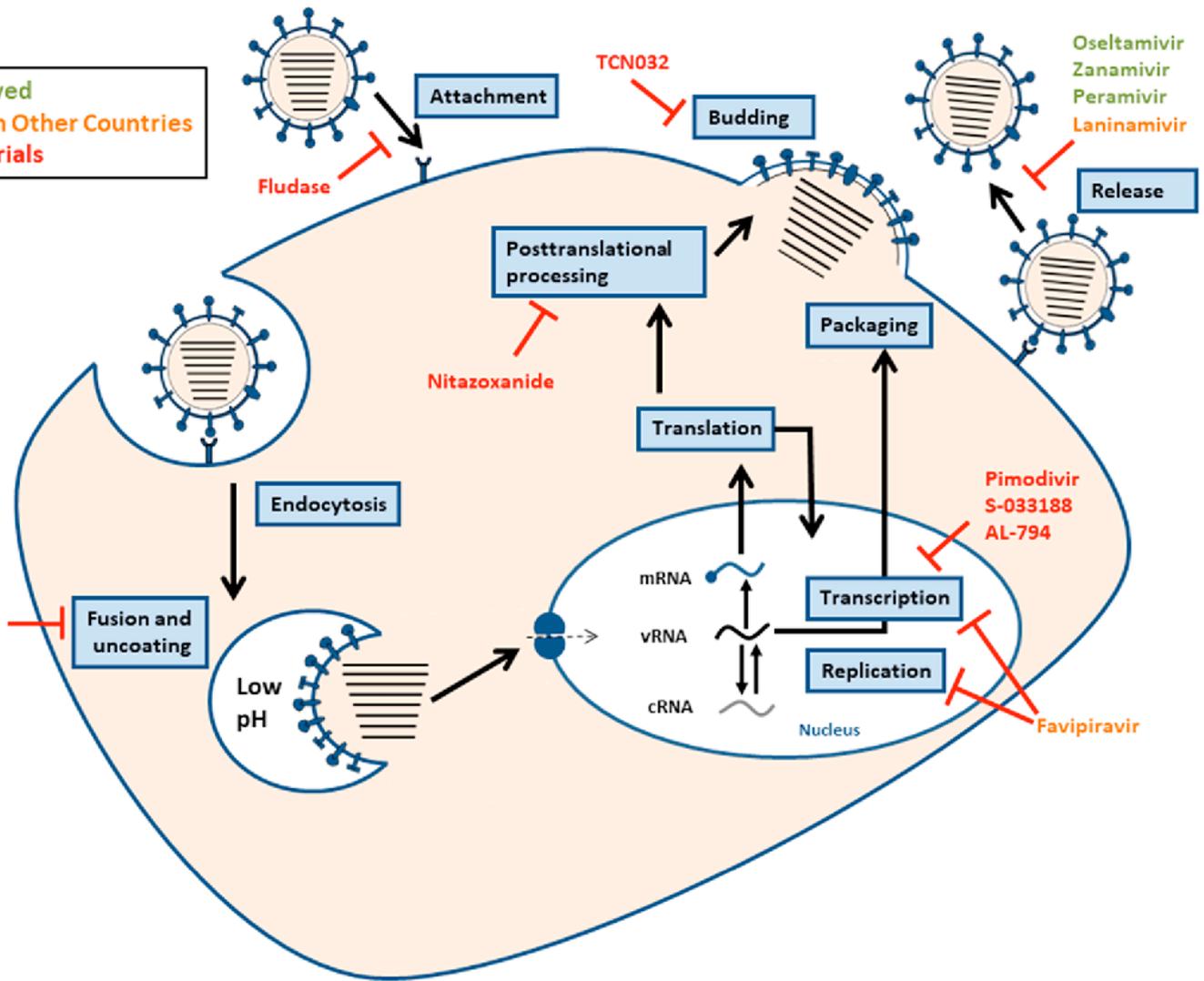
Duração da imunidade 1 ano  
Eficácia 70 - 90 %

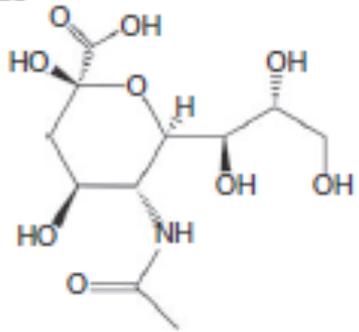
PERÍODO DE INVERNO  
Máximo da circulação  
do vírus da gripe

**FDA Approved**  
**Approved in Other Countries**  
**In Clinical Trials**

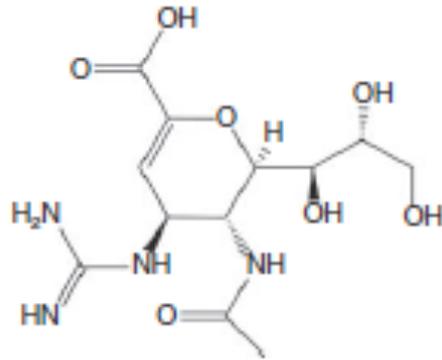


**Amantadine**  
**Rimantadine**  
**MEDI8852**  
**MHAA4549A**  
**VIS-410**  
**CT-P27**  
**CR6261**  
**CR8020**

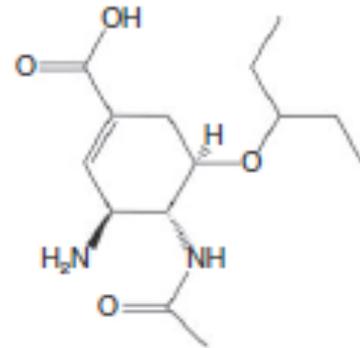


**a**

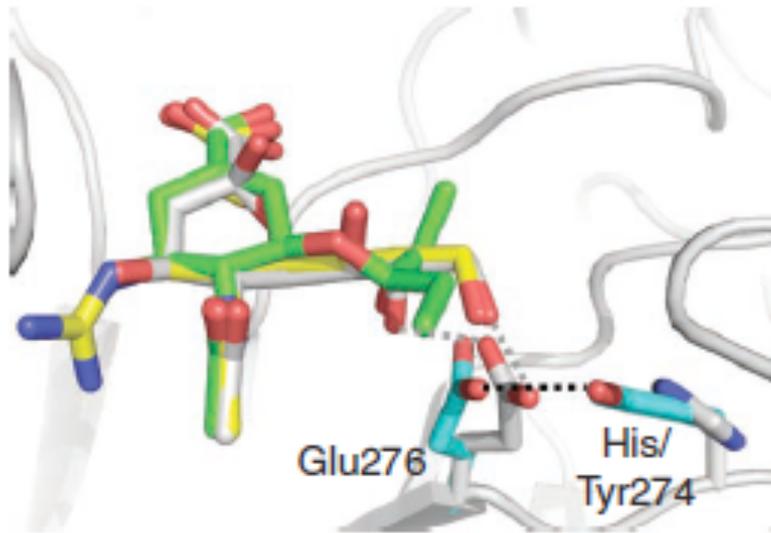
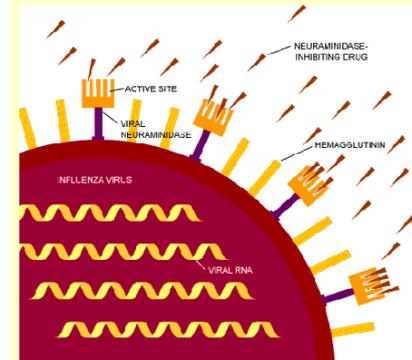
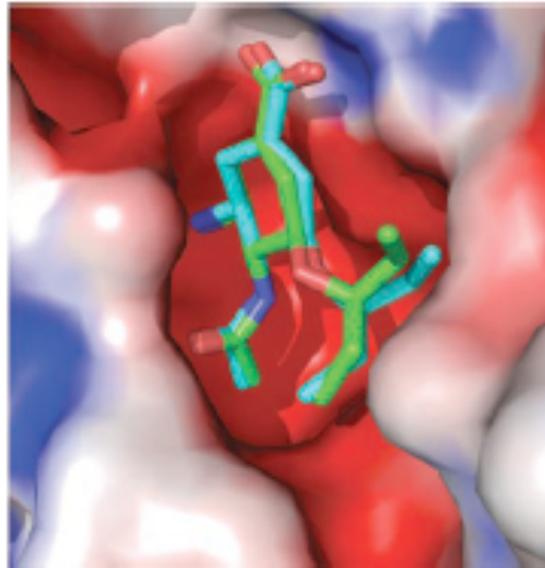
Sialic acid



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.