

INFLUENZA AVIÁRIA: ENTENDENDO O VÍRUS E A DOENÇA

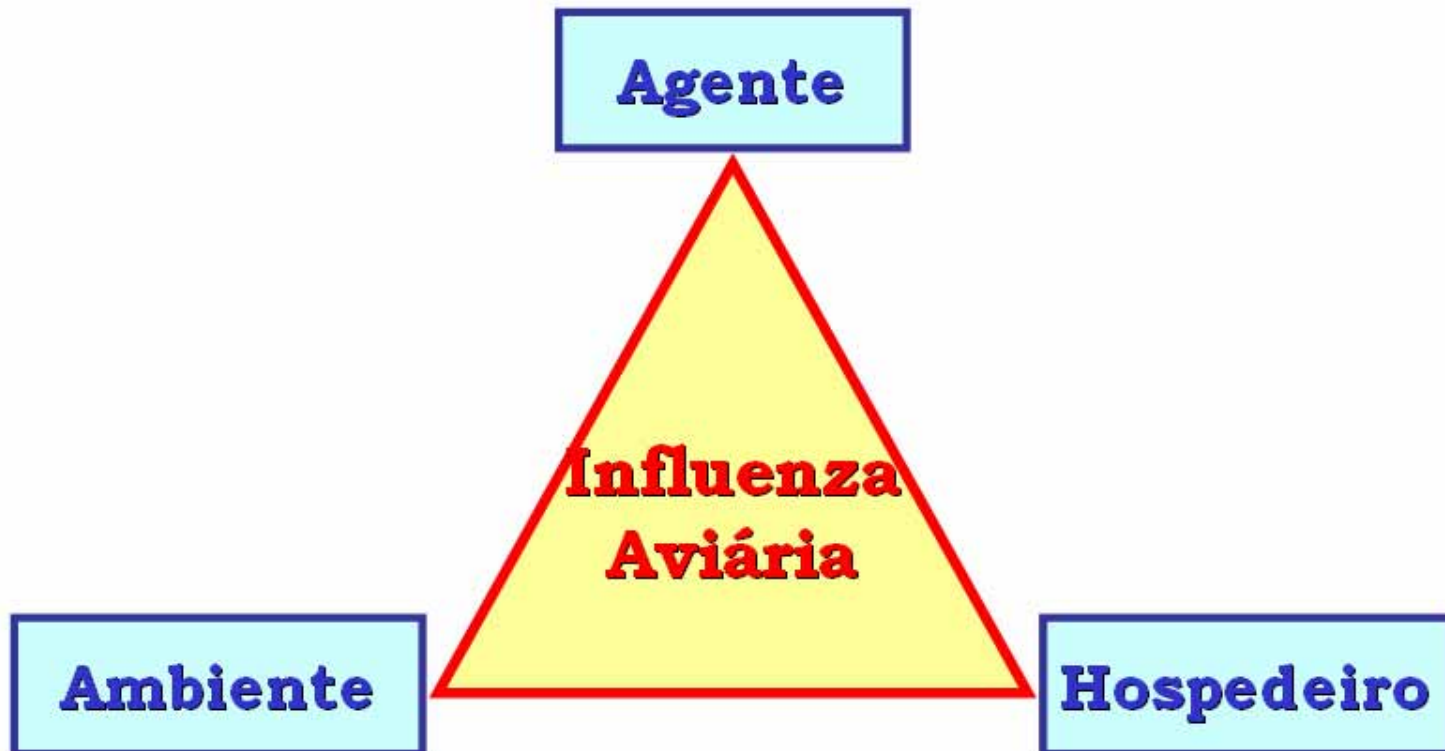
Conferência Internacional - "Um Mundo - Uma Saúde"

02 a 04 Outubro 2007, Brasília, Brasil

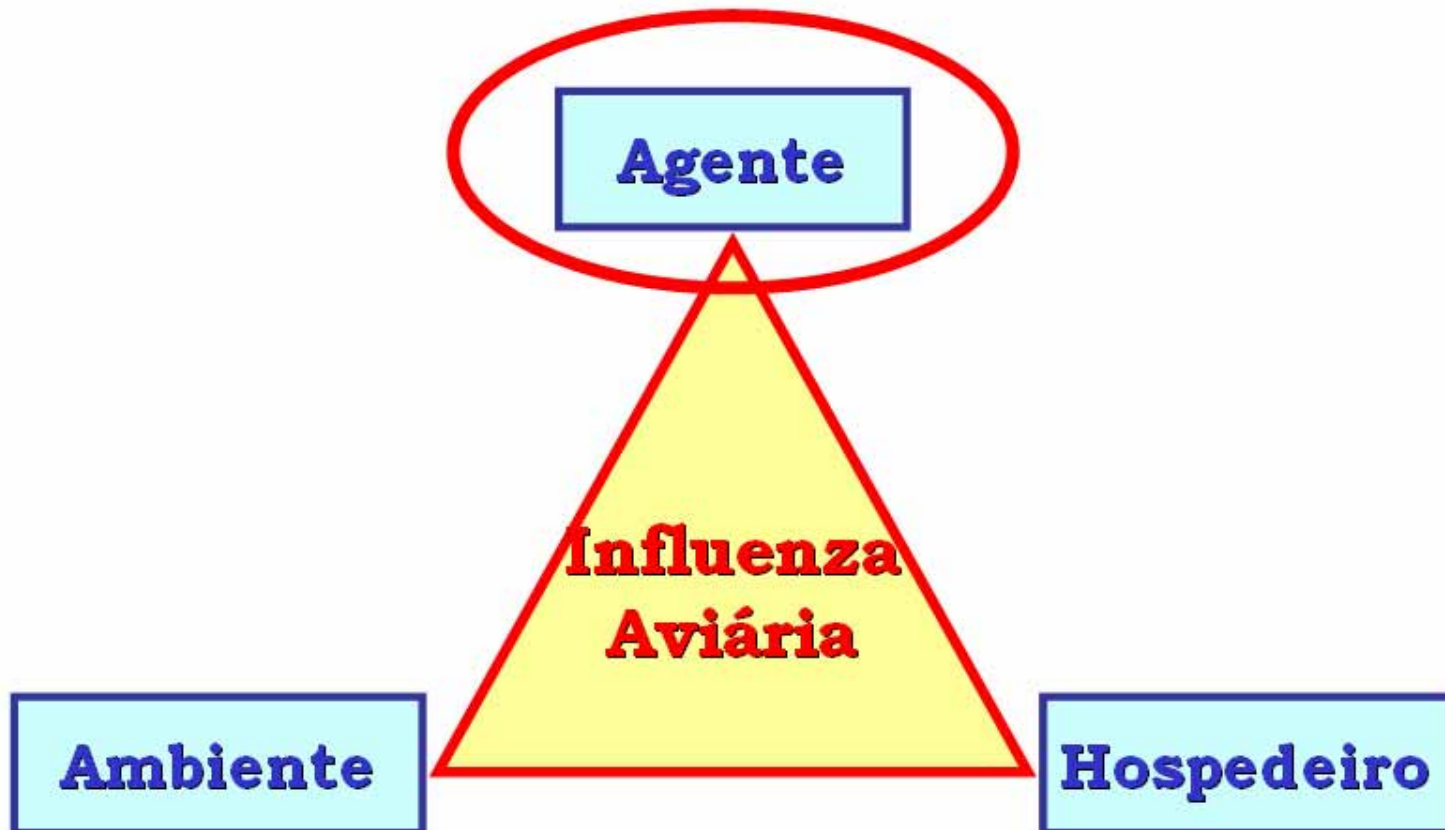


**Prof. Paulo Lourenço da Silva
Universidade Federal de Uberlândia
Faculdade de Medicina Veterinária**

FATORES NA CAUSA DE INFLUENZA AVIÁRIA



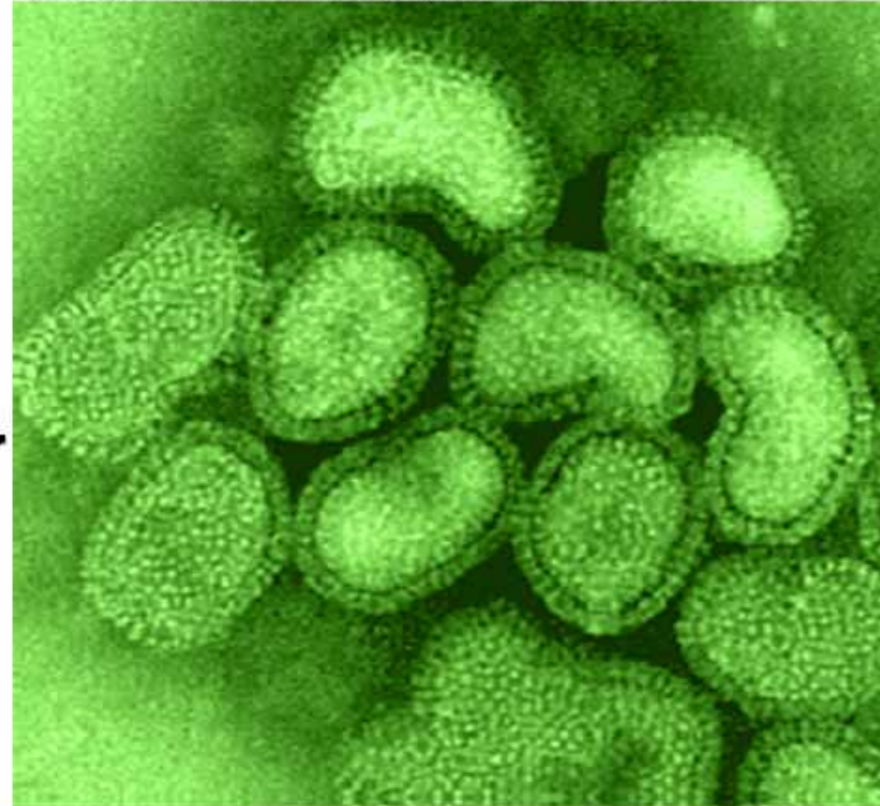
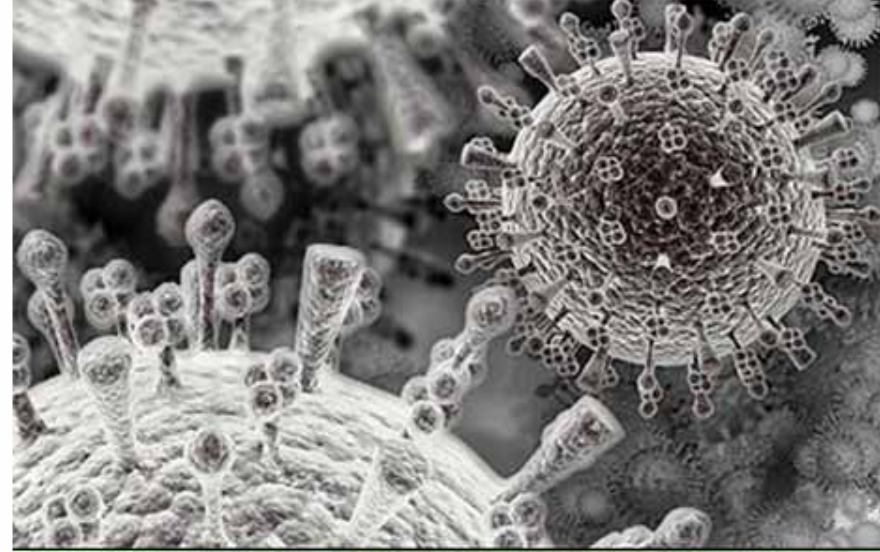
FATORES NA CAUSA DE INFLUENZA AVIÁRIA



INFLUENZA

- **Tipos de influenza**
 - A
 - B
 - C

- **Subtipos de influenza**
 - H
 - N



TIPOS INFLUENZA

HOSPEDEIROS

Tipo A

**Humanos, aves, suínos
e cavalos**

Tipo B

Somente humanos

Tipo C

Somente humanos

Influenzavirus A

Host of Origin

HA Subtype	Mammalia			Aves		
	Human	Swine	Equine	Ducks	Shorebirds	Domestic Poultry
H1	+	+		+	+	++
H2	+			+	+	+
H3	+	+	+	++		+
H4/6				++	+	+
H5	±			+	+	++
H7	±		+	+	+	++
H8				+		+
H9	±	±		+	++	++
H10/11				+	+	+
H12				+	+	
H13					++	+
H14				+		
H15				+	+	
H16				+		

VÍRUS INFLUENZA AVIÁRIA

TIPO A - Orthomyxovirus

- **Duas principais proteínas de superfície (antígenos):**

- **Hemaglutinina (H): 1 a 16**

- **Neuraminidase (N): 1 a 9**

144 combinações possíveis subtipos H & N

Influenza Tipo A

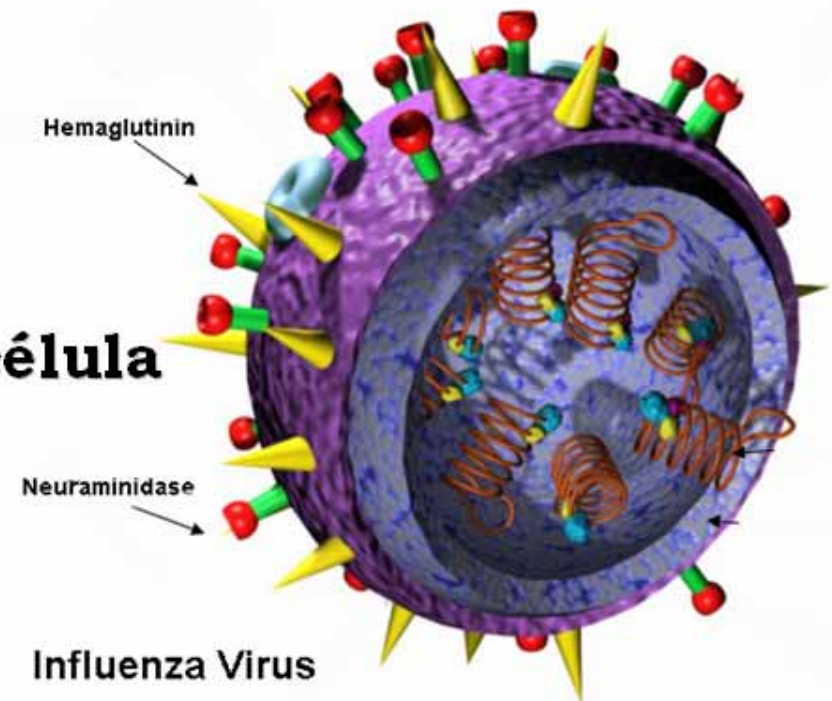
Influenza A subtipado por proteínas superfície

– **Hemaglutinina (H)**

- 16 tipos diferentes
- Auxilia vírus entrar célula

– **Neuraminidase (N)**

- 9 tipos diferentes
- Auxilia vírus sair célula para infectar outras



“GRIPE AVIÁRIA”

- **Vírus Influenza Tipo A**
- **Todas as aves são suscetíveis**
- **Amplo espectro de sintomas**
 - Doença branda à morte rápida

H5N1

é um dos muitos tipos do vírus da influenza aviária



Vírus Influenza A em Aves Aquáticas

Infecção é Comum

MAS

Doença é Rara

INFLUENZA AVIÁRIA: INFECÇÃO E DOENÇA

- **Infecção pode causar ampla variação sinais clínicos:**
 - Nenhum sinal de doença (assintomáticos)
 - Doença respiratória
 - Doença severa com alta mortalidade

INFLUENZA AVIÁRIA: INFECÇÃO E DOENÇA

- Infecção pode causar ampla variação sinais clínicos:
 - Nenhum sinal de doença (assintomáticos)
 - Doença respiratória
 - Doença severa com alta mortalidade
- **Infecção localizada** – Doença branda para moderada
 - Intestinal – Patos selvagens e saracuras, aves domésticas
 - Respiratória - Humanos, suínos, cavalos, aves domésticas, patos domésticos, foca, mink

INFLUENZA AVIÁRIA: INFECÇÃO E DOENÇA

- Infecção pode causar ampla variação sinais clínicos:
 - Nenhum sinal de doença (assintomáticos)
 - Doença respiratória
 - Doença severa com alta mortalidade
- Infecção localizada – Doença branda para moderada
 - Intestinal – Patos selvagens e saracuras, aves domésticas
 - Respiratória - Humanos, suínos, cavalos, aves domésticas, patos domésticos, foca, mink
- **Infecção sistêmica - Alta mortalidade**
 - Galinhas, perus, outras aves galináceas

DOIS TIPOS DE VÍRUS INFLUENZA AVIÁRIA

- **Vírus Influenza Aviária Baixa Patogenicidade – LPAI**
 - Grande maioria vírus IA
 - Moderado → Replicação vírus no TR e TGI
 - Menor consequência doença

DOIS TIPOS DE VÍRUS INFLUENZA AVIÁRIA

- **Vírus Influenza Aviária Baixa Patogenicidade – LPAI**
 - Grande maioria vírus IA
 - Moderado → Replicação vírus no TR e TGI
 - Menor consequência doença
- **Vírus Influenza Aviária Alta Patogenicidade – HPAI**
 - Principalmente subtipos H5 e H7
 - Nem todos H5 ou H7 são prováveis HPAI
 - Infecções sistêmicas
 - Maior consequência doença

*EFSA Journal 74:1-29, 2006*₁₂

MUDANÇA DE UM *LPAI* PARA *HPAI* (Subtipos H5 ou H7)

- **Hemaglutinina do VIA precisa ser clivada por uma protease entérica para vírus crescer na célula intestinal (*LPAI*)**

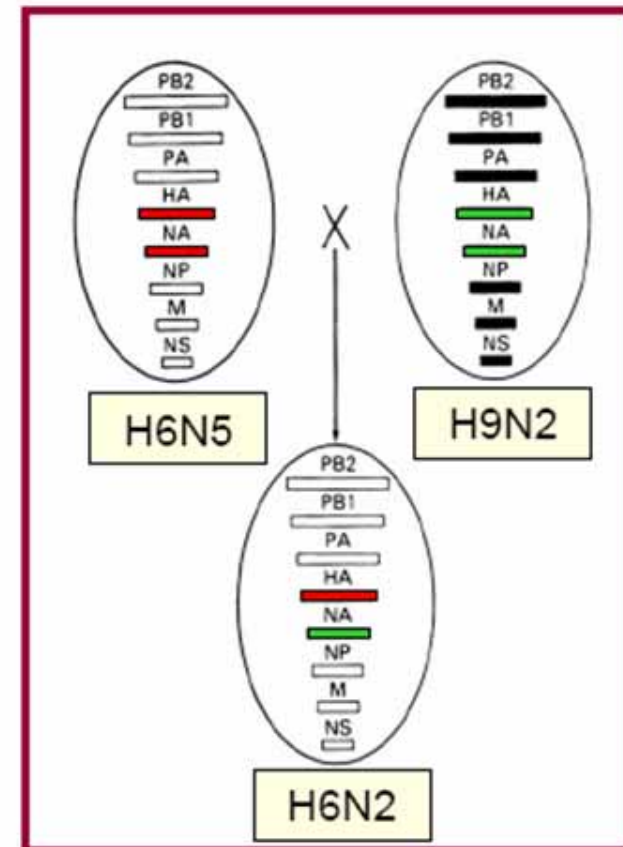
MUDANÇA DE UM *LPAI* PARA *HPAI* (Subtipos H5 ou H7)

- Hemaglutinina do *VIA* precisa ser clivada por uma protease entérica para vírus crescer na célula intestinal (*LPAI*)
- **Se sítio de clivagem da hemaglutinina tem múltiplos aminoácidos básicos, então *VIA* pode crescer em todos tecidos corporais (*HPAI*)**
 - Todos os tecidos contêm proteases

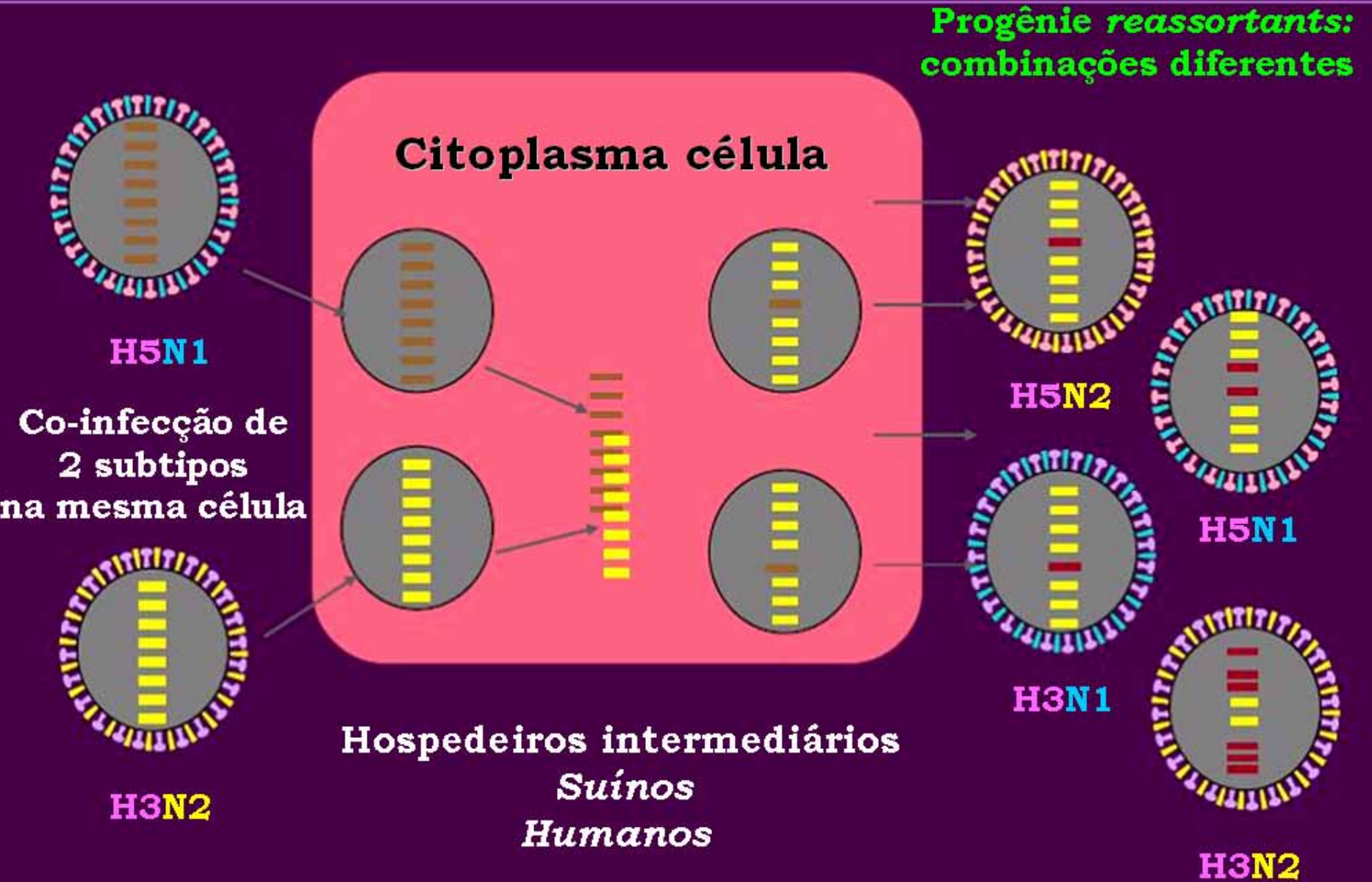
ANTIGENIC SHIFT

VÍRUS INFLUENZA AVIÁRIA

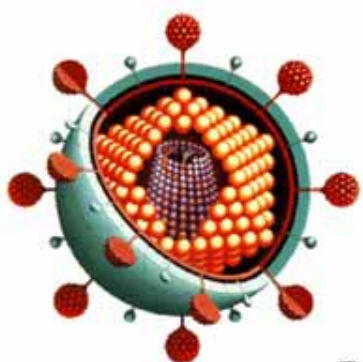
- **Mudança brusca na composição H-N do vírus**
- ***Reassortment* de genes virais**
- **Célula é infectada com dois subtipos vírus**



CONCEITO DE REASSORTMENT - VÍRUS DE INFLUENZA

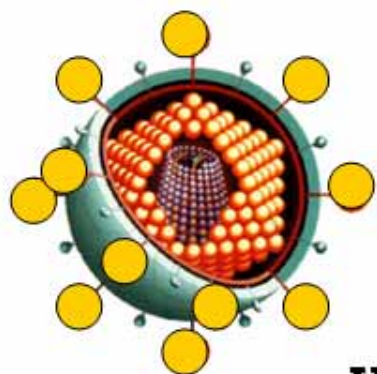


GERAÇÃO DE UM VÍRUS INFLUENZA REASSORTANTS



Humano
(H3N2)

Infecta
→

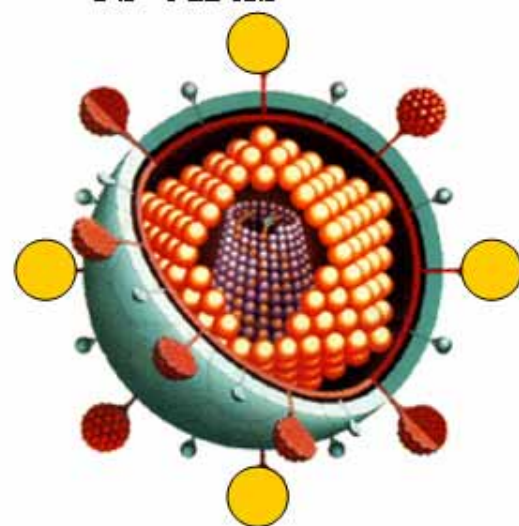


Influenza suíno
(H1N1)

H3N2, H1N1
H3N1, H1N2

Reassortment de segmentos dentro de novos arranjos (nem todas as combinações são viáveis)

Célula rara (pulmão)
infectada por ambos
os vírus



VIRUS IA H5N1

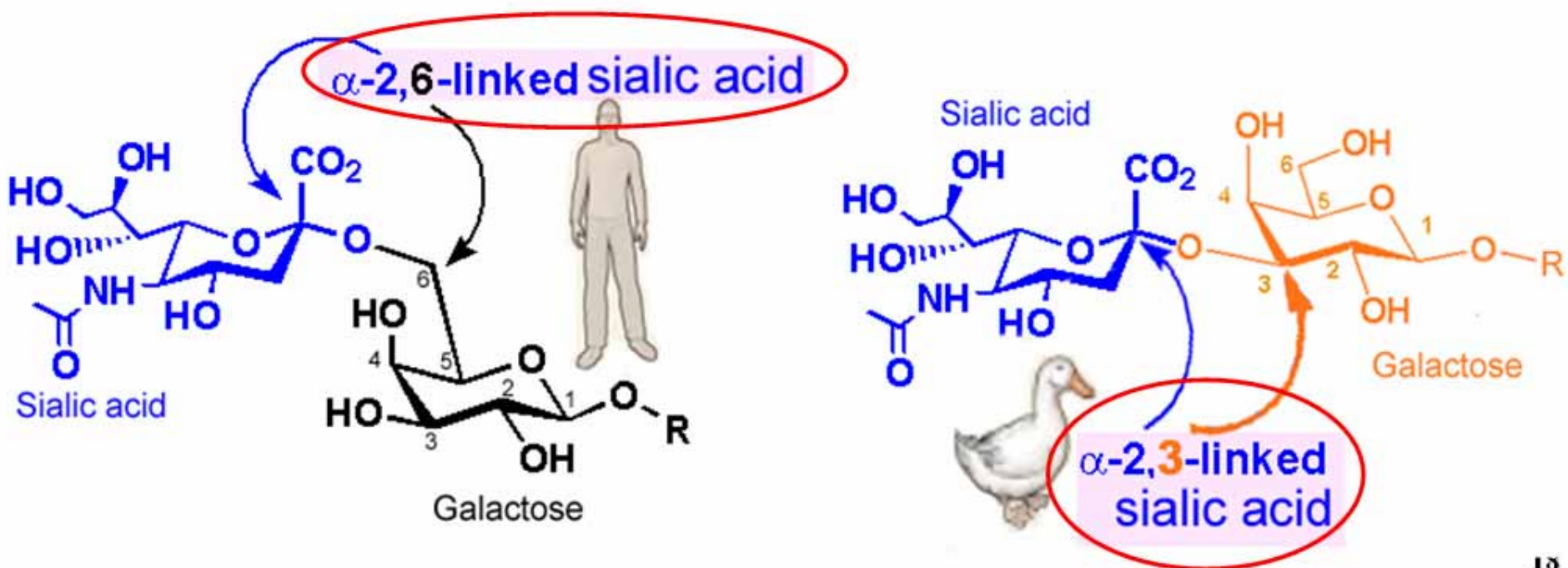
- *“Mixing vessels”*

- **De aves para suínos**

- **De aves para pessoas**

Quanto são diferentes vírus influenza aves e humanos?

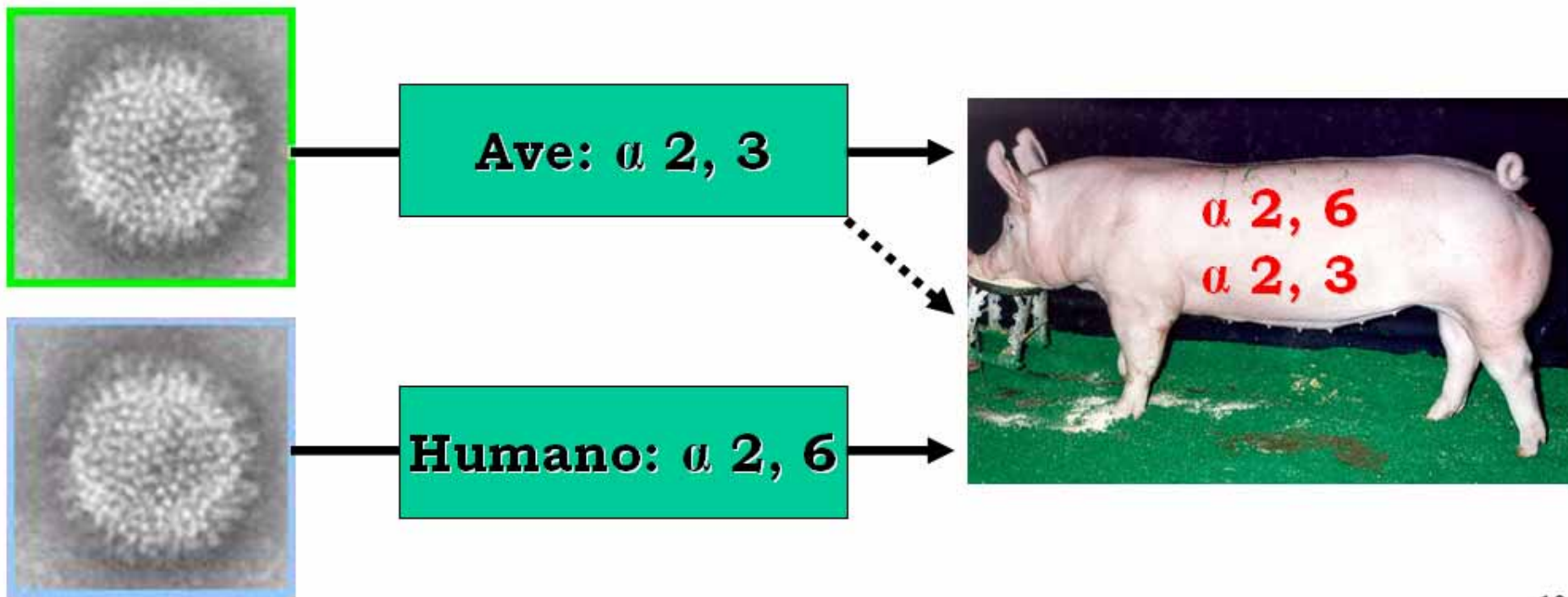
- **Hemaglutininas (H) de aves vs. Vírus Humanos** - Preferencialmente se fixam a formas diferentes do ácido siálico



Por quê infecção respiratória?

Especificidade receptor: hospedeiro e tropismo tecidual

- . Receptores: Ácido siálico superfície celular**
- . Ácido siálico – galactose → 2 ligações principais:**



ANTIGENIC DRIFT

VÍRUS INFLUENZA AVIÁRIA

- **Pequenas alterações nas proteínas de superfície H ou N**
- **Causada por erros na replicação RNA polimerase**

QUESTÕES DE RISCO RELACIONADAS PARA HPAI

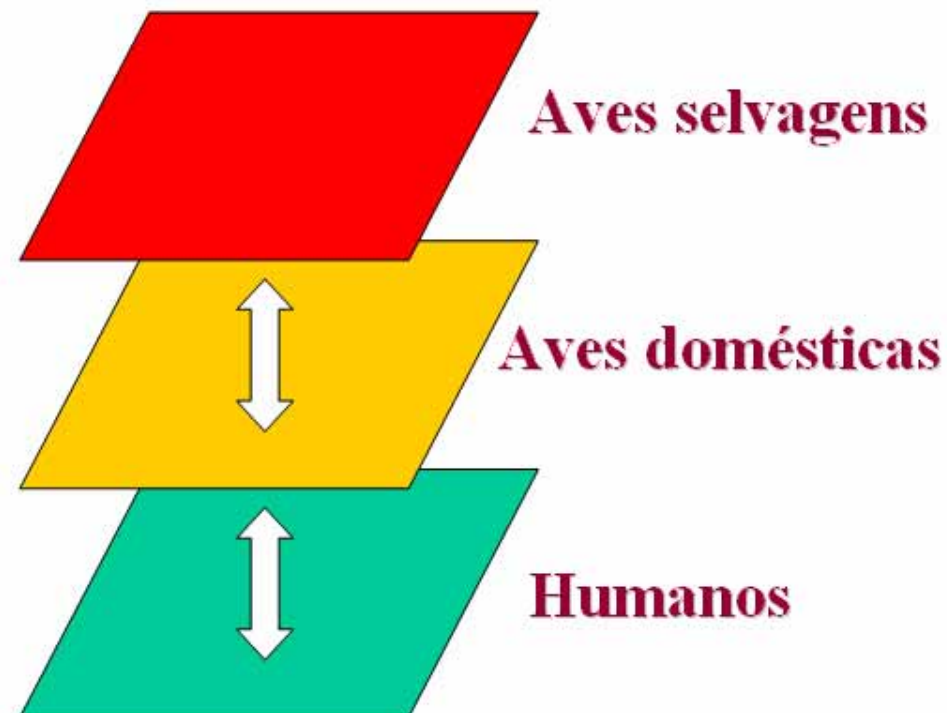
- **Três níveis**

- **Risco relacionado às aves selvagens**
- **Risco relacionado às aves domésticas**
- **Risco relacionado aos humanos**



DETERMINAÇÃO RISCO GLOBAL HPAI

Estrutura para cobertura três sistemas

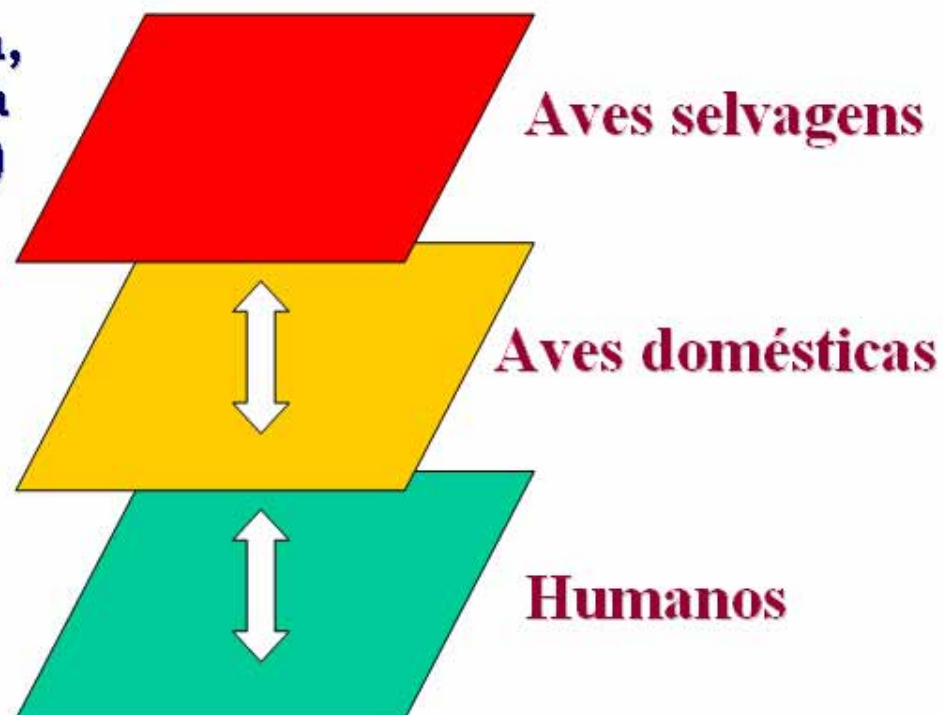


DETERMINAÇÃO RISCO GLOBAL HPAI

Estrutura para cobertura três sistemas

HPAI em aves selvagens

- Risco especificado relacionado transmissão vírus, persistência, dispersão e conseqüências para conservação aves (mortalidade)



DETERMINAÇÃO RISCO GLOBAL HPAI

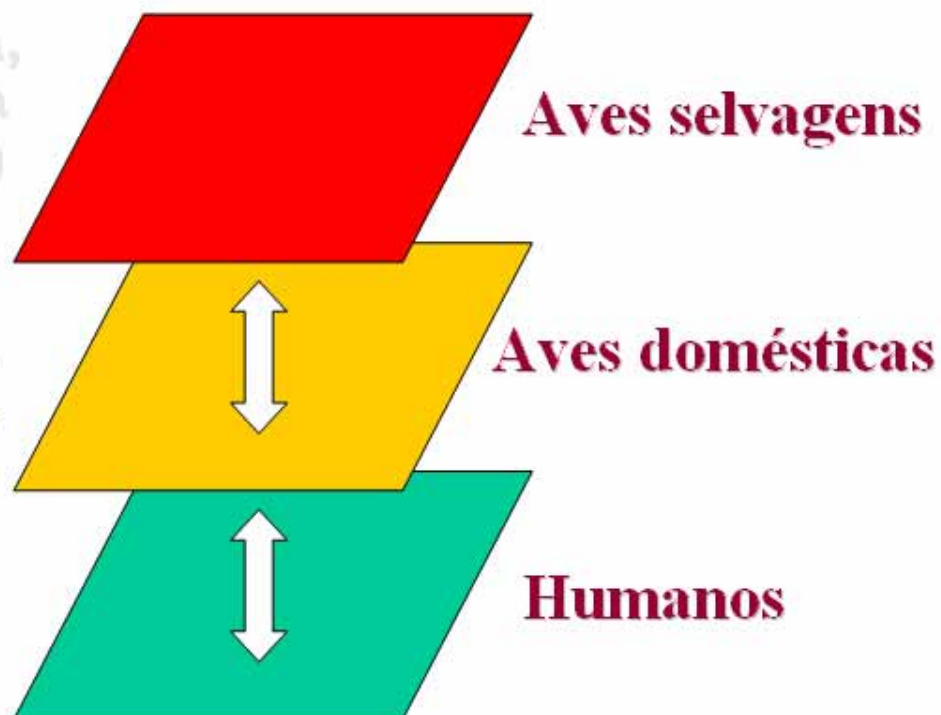
Estrutura para cobertura três sistemas

HPAI em aves selvagens

- Risco especificado relacionado transmissão vírus, persistência, dispersão e conseqüências para conservação aves (mortalidade)

HPAI em aves domésticas

- Risco especificado relacionado aves selvagens e outras vias de transmissão, especificamente comércio



DETERMINAÇÃO RISCO GLOBAL HPAI

Estrutura para cobertura três sistemas

HPAI em aves selvagens

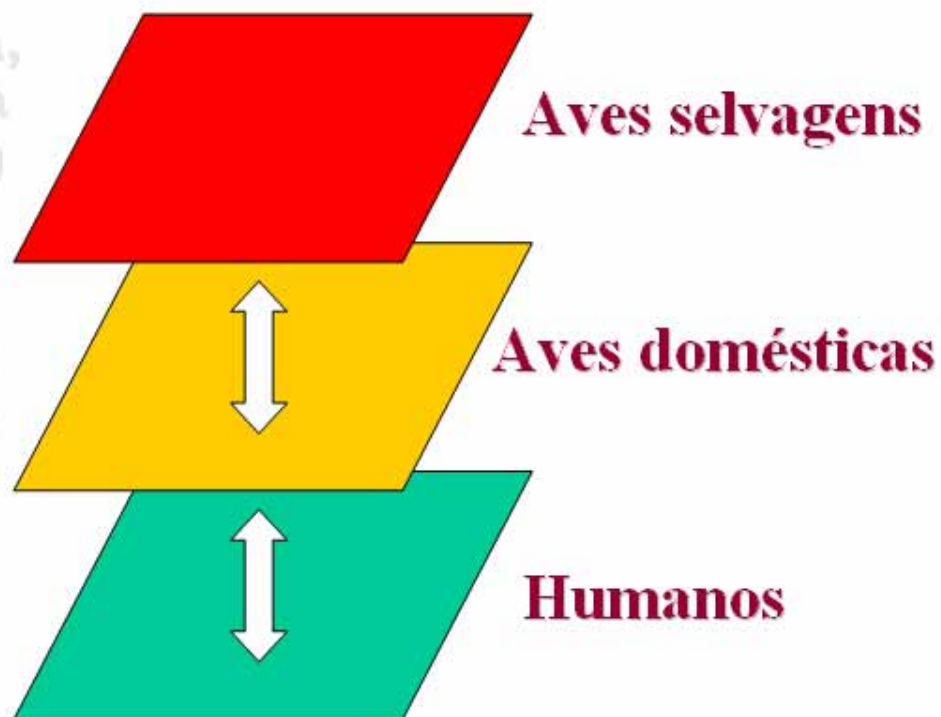
- Risco especificado relacionado transmissão vírus, persistência, dispersão e conseqüências para conservação aves (mortalidade)

HPAI em aves domésticas

- Risco especificado relacionado aves selvagens e outras vias de transmissão, especificamente comércio

HPAI em humanos

- Risco especificado relacionado mutação vírus, transmissão e conseqüências



Exemplo: País Y

Grupo alto risco

Aves selvagens. Numerosas aves aquáticas migratórias, migração de extremo a outro regiões afetadas etc...

Grupo médio risco

Aves domésticas. Galinhas caipiras em instalações, baixa densidades, alta biossegurança, etc. ...

Grupo risco desprezível

Humanos. Alto padrão de condições sanitárias, cepas virais não transmissíveis entre humanos, etc...

PRÁTICAS PRODUÇÃO AVÍCOLA E RISCO DE INFLUENZA AVIÁRIA

BAIXO

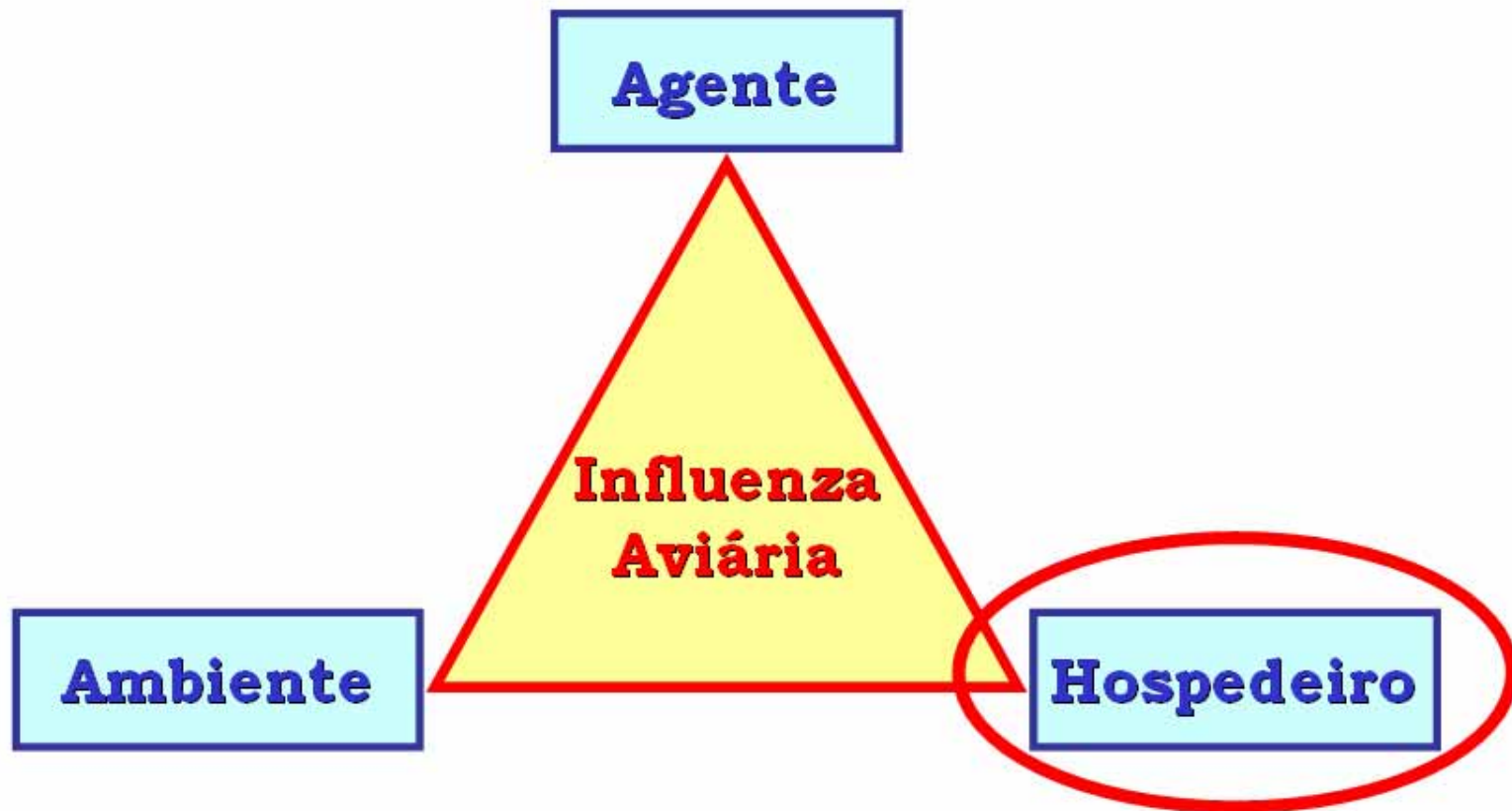


ALTO



BIOSSEGURANÇA

FATORES NA CAUSA DE INFLUENZA AVIÁRIA



RESERVATÓRIOS NATURAIS DE TODOS SUBTIPOS VÍRUS INFLUENZA AVIÁRIA

- **Mais de 100 espécies de aves têm sido infectadas com influenza aviária H5N1**
 - **Selvagens, cativeiro, aves de estimação e infecções experimentais**
 - **Lista completa pode ser encontrada:**
http://www.nwhc.usgs.gov/disease_information/avian_influenza/affected_species_chart.jsp

HOSPEDEIROS DOMÉSTICOS COMUNS INFLUENZA AVIÁRIA

Galinhas domésticas



Perus



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE INFLUENZA AVIÁRIA EM AVES DOMÉSTICAS

- **Varia muito dependendo idade, espécie, virulência vírus, outras infecções e manejo produção**
- **Baixa Patogenicidade:**
 - **Depressão**
 - **Sinais respiratórios**
 - **Produtividade mais baixa**
 - **Aves “sonolentas”**



Dr. David Swayne

INFLUENZA AVIÁRIA ALTA PATOGENICIDADE

- **Início súbito, alta mortalidade**
- **Depressão, +/- Sinais nervosos**
- **Edema face & Lesões hemorrágicas**



INFECÇÃO H5N1: MAMÍFEROS DOMÉSTICOS & SELVAGENS

- **Infeção natural ou experimental:**
 - **Primatas não humanos, camundongos, hamsters, suínos, furão, fuinha, cão, gato doméstico, tigre, leopardo e almíscar**

Thiry E et al. *Vet Micro* 122(1-2), May 2007

Kuiken T et al. *Nature* 440(7085):741-742, Apr 2006

Govorkova et al. *J Virol* 79(4):2191-2198, 2005

Choi YK et al. *J Virol* 79(16):10821-10825, Aug 2005

David Cyranoski. *Nature* 435:390-391, May 2006

David Cyranoski. *Nature* 430:955, Aug 2004

INFECÇÃO H5N1: MAMÍFEROS DOMÉSTICOS & SELVAGENS

- **Infeção natural** – Provavel/ ocorre quando animal se alimenta de aves infectadas
 - Presume-se que outros carnívoros domésticos e selvagens possam ser expostos
- **Comportamento biológico do vírus nestas espécies é basicamente desconhecido**
 - **Exemplo: Nenhuma evidência doença em suínos**

Choi YK et al. *J Virol* 79(16):10821-10825, Aug 2005

Choi YK et al. *J Virol* 78(16):8609-8614, Aug 2004

GATOS e H5N1

- **Infecção natural H5N1 em gatos:**

- Iraque
- Tailândia
- Indonésia

- http://www.recombinomics.com/News/06190601/H5N1_Indonesia_Cat.html



GATOS e H5N1

- **Gatos domésticos, tigres e leopardos**
 - Ingestão de aves infectadas com H5N1 — Vírus em múltiplos tecidos & órgãos sistêmicos aves
 - Gatos desenvolveram pneumonia +/- meningite
- Mase et al. *Avian Dis* 49:582-584, 2005
Swayne DE. *Avian Dis* 49:81-85, 2005
Muramoto. *Microbiol Immunol* 26:149-165, 2006



GATOS e H5N1

- Gatos domésticos, tigres e leopardos
 - Ingestão de aves infectadas com H5N1 — Vírus em múltiplos tecidos & órgãos sistêmicos aves
 - Gatos desenvolveram pneumonia +/- meningite
- **RNA viral detectado: intestino, fezes, traquéia**
- **Gatos morreram de doença aguda 2 a 4 dias após aves começarem a morrer**

Mase et al. *Avian Dis* 49:582-584, 2005

Swayne DE. *Avian Dis* 49:81-85, 2005

Muramoto. *Microbiol Immunol* 26:149-165, 2006

Yingst SL et al. *Emerg Infect Dis* 12(8):1295-1297, Aug 2006

CÃES e H5N1

- **Relatos subclínicos cães infectados c/ H5N1**

- **Tailândia, 2004**
- **Azerbaijão, 2006**
- **Estudo Bangkok, 2006**
 - 629 cães aldeia
 - 160 apresentaram anticorpos para H5N1
 - Nenhum relato de mortalidade

Butler D., Nature 440 (7081):135, Mar 2006

- **Relato de um caso fatal em um cão**

- **Tailândia — Cão infectado com vírus após ingestão pato positivo para H5N1**

Songserm T et al. Emerg Infect Dis 12(11):1744-1747, Nov. 2006

RECENTES MANIFESTAÇÕES DE INFLUENZA AVIÁRIA EM AVES AQUÁTICAS

- **Infecção fatal em patos domésticos:**
 - Mortalidade observada em infecção natural e experimental
- **Infecção encefalítica fatal encontrada em aves selvagens**



Sturm-Ramirez et al. (2002), *J Virol*; Chen et al. (2005); *Nature*; Liu et al. (2005), *Science*

Drift de H5N1 Asiático (1997-2005)

MORTALIDADE PATOS EM INFECÇÃO EXPERIMENTAL

H5N1 Virus	Mortality (Dead/Inoculated)
<i>A/Whooper/Swan/Mongolia/244/05</i>	7/8
<i>A/Crow/Thailand/04</i>	8/8
<i>A/Egret/HK/757.2/02</i>	7/8
<i>A/Vietnam/1203/04</i>	7/8
<i>A/Prachinburi/6231/04</i>	3/8
<i>A/Ck/Korea/ES/03</i>	2/8
<i>A/Gs/Vietnam/113/01</i>	0/8
<i>A/Ck/HK/317.5/01</i>	0/8
<i>A/Dk/Anyang/ALV1/01</i>	0/8
<i>A/Env/HK/437-6/99</i>	0/8
<i>A/Ck/HK/220/97</i>	0/8

AVES SELVAGENS & HPAI > 2005

Abril/Julho (2005): Principal surto em *Qinghai lake* China
6000 aves morreram

- **Verão 2005: Mongolia**



W. Karesh

Wildlife Conservation Society (WCS)
FAO (2006)



boxun.com



W. Karesh



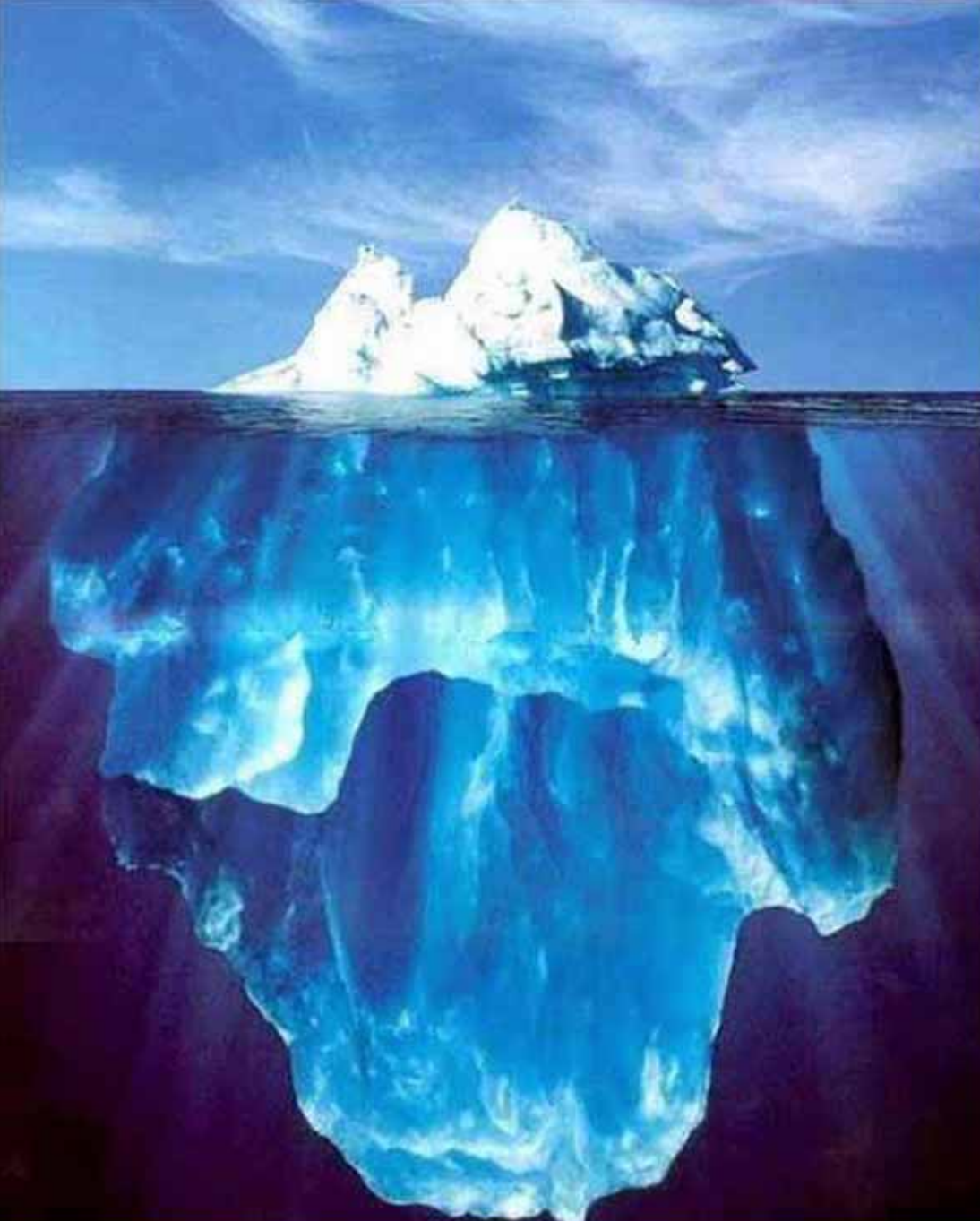
FAO (2006)

38



FAO (2006)

38



FAO (2006)

Vigilância em aves migratórias

Descrição:

- Coleta de amostras e tentativas de isolamento viral;
- Resultado final indica a ausência de IA nesta população.

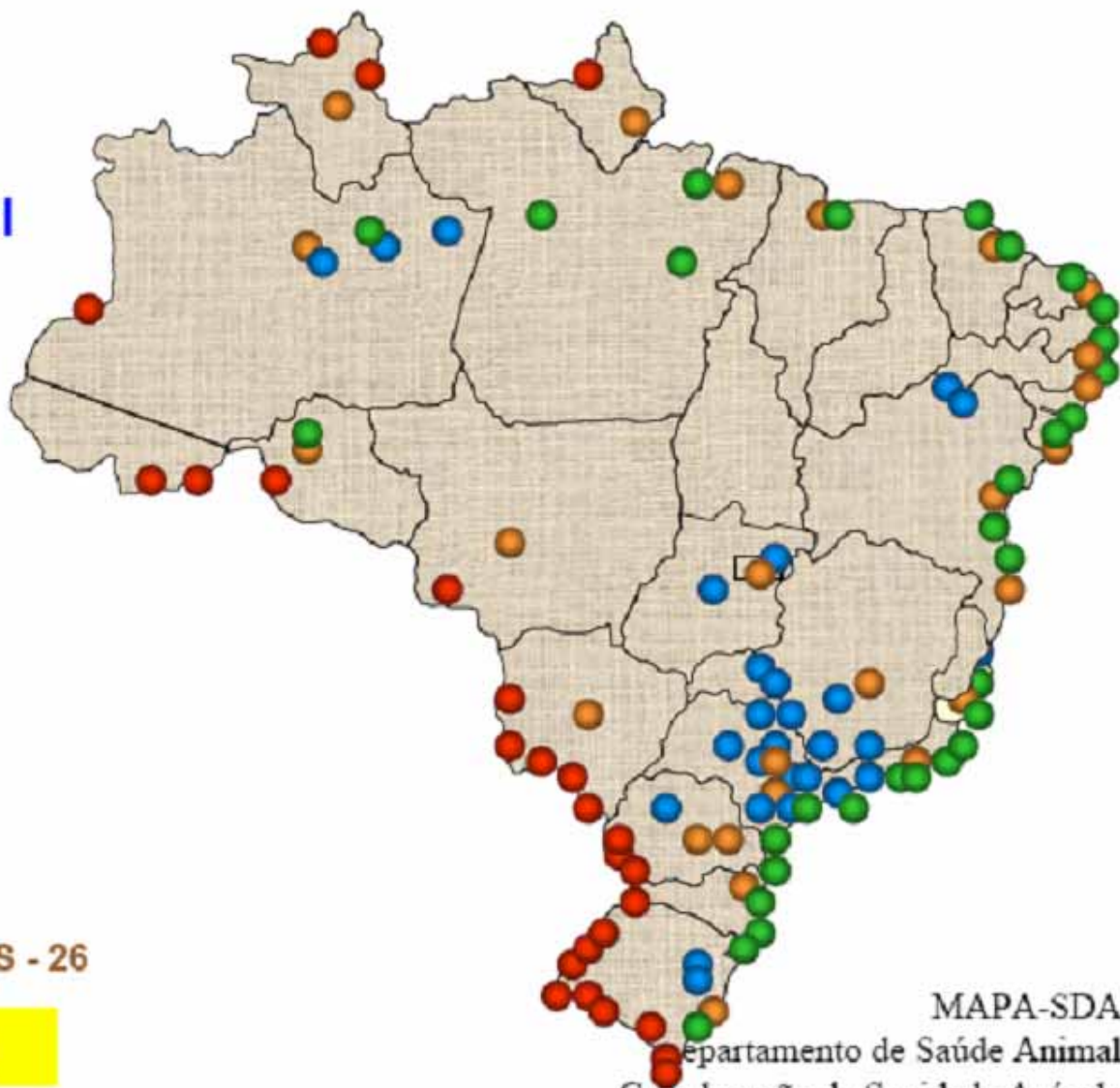


Intensificação das medidas de vigilância para aves e produtos avícolas importados de outros países

Coordenação-Geral do
Sistema de Vigilância
Agropecuária Internacional
(VIGIAGRO)

- POSTOS DE FRONTEIRA - 26
- ADUANAS ESPECIAIS - 27
- PORTOS ORGANIZADOS - 31
- AEROPORTOS INTERNACIONAIS - 26

110 Unid. de Vigilância



ATUALIZAÇÃO CADASTRAL DA AVICULTURA BRASILEIRA

GEOPOSICIONAMENTO AVIÁRIOS

BD Excluir Salvar

AVIÁRIOS

◀ ▶ ⏪ ⏩ N Código do Aviário ?
2301920402001 Ordenar

Produtor ? ADAIR DE MIRANDA

Código Integração: 23019204020

Latitude (gg,mm:ss) Frente do aviário: 23 151735

Longitude (gg,mm:ss) 52 145361

Latitude (gg,mm:ss) Fundo do aviário: 0

Longitude (gg,mm:ss) 0

Latitude (gg,mm:ss) Composteira: 23 151653

Longitude (gg,mm:ss) 52 14543

Altitude (m): 0

Orientação azimutal: 9.0022

Capacidade: 6600

Largura (m): 12 Comprimento: 50

Produção de: CORTE

Cód. Supervisão: 0

Localidade: BATOVIRA

Cód. Município: 311

Município: PROGRESSO

Relatórios

Produtor

Local

Município

Supervis.

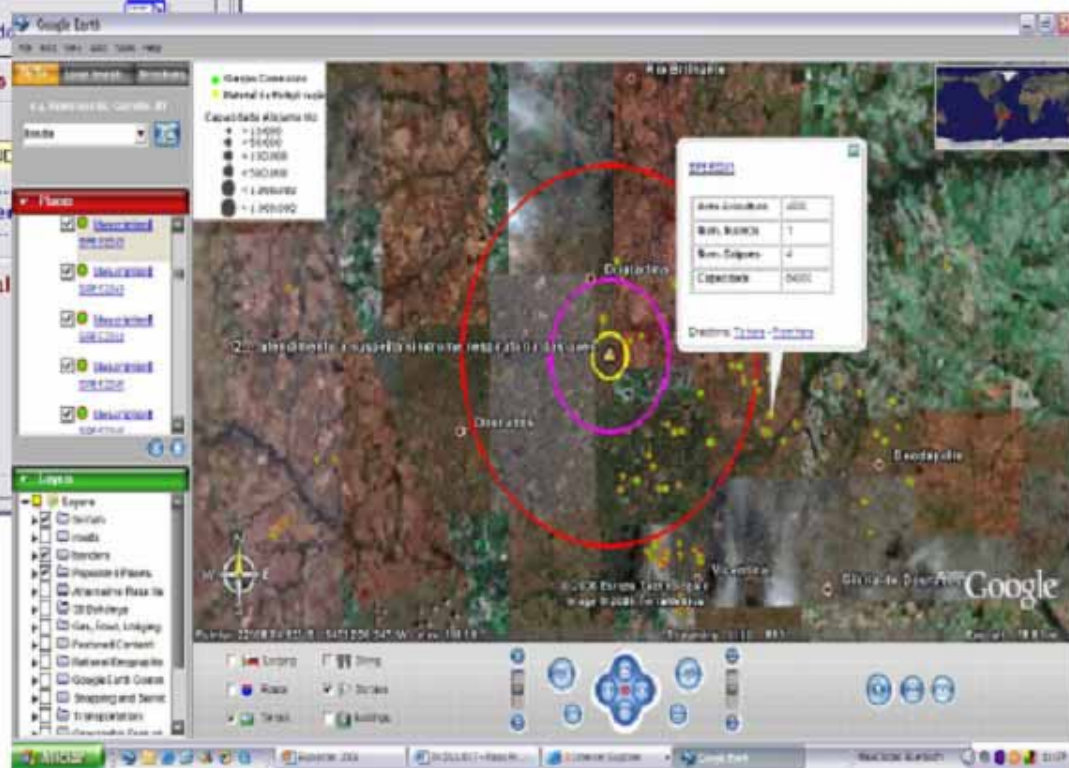
Geral

Georreferenciado

Integrados

Nome: ADAIR DE MIRANDA

Visual



CAPACITAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS

técnicos do serviço oficial, em ações de vigilância a doença de aves, com especial ênfase em IA.

profissionais da rede descentralizada de diagnóstico, para harmonizar os fluxogramas de informação.

ações de emergência sanitária.

Onde / Quando:

Recife: 23/04 a 03/05 e 15/05 a 25/05.

+ 12 cursos:

**RS, SC, PR, SP, MG, ES + RJ, TO + GO + DF, MT + MS, BA + SE, AL + PE + PB + RN, CE + PI
+ MA, PA + RO + AM + AC + RR + AP.**

TRÂNSITO RESTRITO

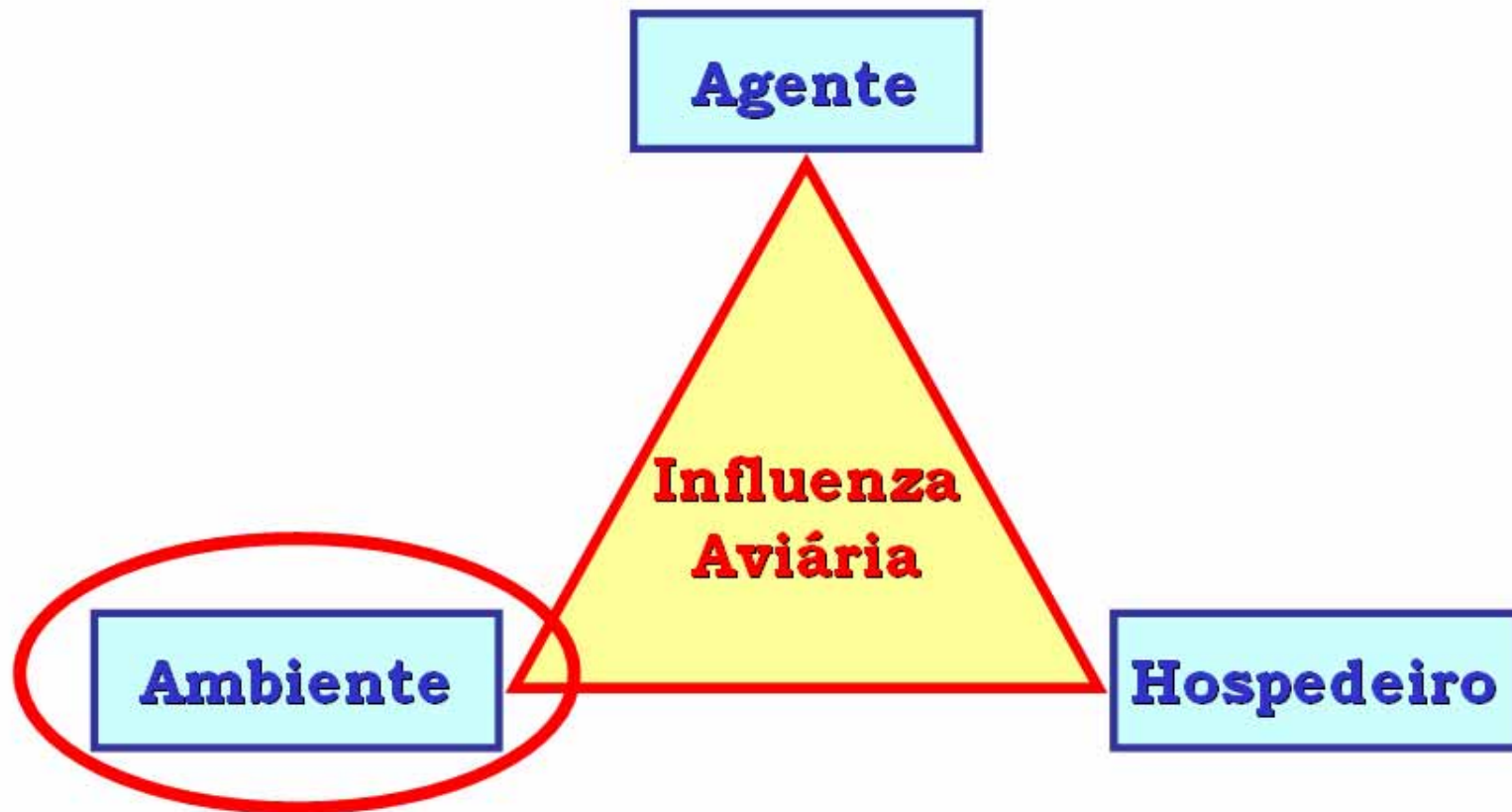
Diferenciação de níveis de eficiência na execução de atividades dos serviços de defesa sanitária animal.



✓ Proibição do trânsito interestadual de aves de corte e aves de descarte destinadas ao abate.

✓ Aprovação do Plano de Operacionalização e Fiscalização dessa atividades.

FATORES NA CAUSA DE INFLUENZA AVIÁRIA



ECOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA PREVIAMENTE CONHECIDA



Adaptação



IABP
H1-16



H1

a

H16



IAAP
H5/H7



“H5N1 TEM QUEBRADO AS REGRAS”

*Robert Webster, PhD, Infectious Diseases Research — St Jude Children's Research
Hospital Pantin-Jackwood MJ. 49th AAVLD Annual Conference, 2006*

OUTROS PROBLEMAS ATUAIS

INFLUENZA AVIÁRIA

- **Mistura de espécies**

- **Produção “fundo de quintal”**
- **Parques de animais exóticos**
- **Mercados de aves vivas**

- **Mudanças nas práticas de criação**

- **Operações avícolas baixa tecnologia**
- **Práticas biossegurança deficientes na granja**
- **Volta exploração agrícola natural**

COMO H5N1 PROGRIDE TÃO RAPIDAMENTE SOBRE ÁSIA, EUROPA E ÁFRICA?

- **Ásia** – H5N1 propaga via comércio de aves
- **Europa** – H5N1 trazida por aves migratórias
- **África** – H5N1 trazida por aves migratórias e comércio de aves

Kilpatrick, A. et al. *Proc Natl Acad Sci Dec 7, (2006)*

**Complexidade do sistemas de migração
aves aquáticas: problemas para predição**



INFECÇÃO COM IA EM AVES SELVAGENS

Stallknecht e Shane (1988); Krauss et al. (2004):

- **93 diferentes espécies em 12 ordens ***
 - **Patos, Gansos & Cisnes – 30 espécies**
 - **Saracura, Gaivotas & Andorinha do mar – 23 espécies**
 - **Outras aves aquáticas – 11 espécies**
 - **Aves terrestres – 29 espécies (passeriformes, pica-pau, faisão, pombos)**
- **H1-13, N1-9**

* **Existem ~ 8600 espécies de aves selvagens na terra**

Alguns recentes VIA em aves pelo mundo

- **Europa**
 - H7N7 - Países Baixos 2003
 - H5N2 - Itália 1997
 - H7N3 - Itália 2002
- **América Norte**
 - H5N2 - México 1994
 - H6N2 - Califórnia 2000; 2003
 - H5N2 - Califórnia 2002
 - H5N3 - Texas 2002; 2004
 - H7N3 - Canadá 2004, 2007
- **América Sul**
 - H7N3 - Chile 2002
- **África**
 - H5N3 - África Sul (Avestruz)
- **Ásia**
 - H9N2 - Paquistão, Hong Kong
 - H7N7 - Coreia Norte



CONCLUSÕES

- **Aperfeiçoar e ou desenvolver ferramentas controle doença, aumentar conhecimento da doença:**
 - **Diagnóstico**
 - **Epidemiologia**
 - **Patogênese, interação hospedeiro-patógeno**
 - **Estratégias vacinas e vacinação**

CONCLUSÕES

- **Qual é a ecologia e a manutenção do VIA em espécies hospedeiras naturais nas Américas?**
- **Poderiam as aves selvagens trazer o vírus H5N1 Asiático para a América do Sul?**



Muito Obrigado!