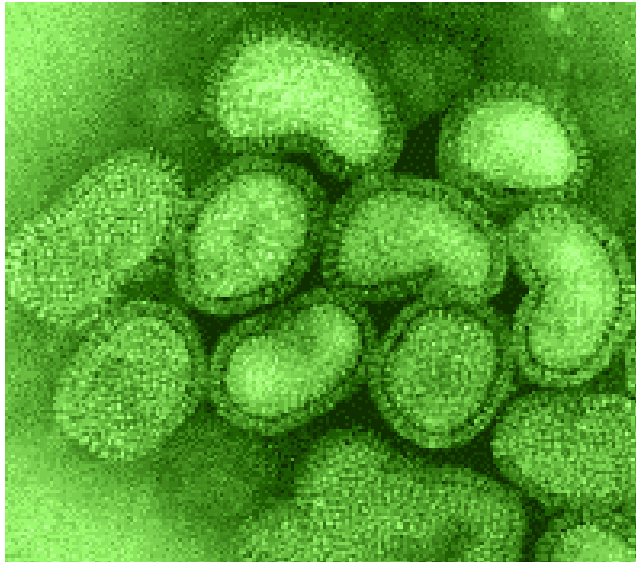


**Influenza Suína: o papel
epidemiológico dos suínos
nas infecções causadas pelo
vírus Influenza**



República Federativa do Brasil

Luiz Inácio Lula da Silva

Presidente

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Roberto Rodrigues

Ministro

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária-Embrapa

Conselho de Administração

Luis Carlos Guedes Pinto

Presidente

Sílvio Crestana

Vice-Presidente

Alexandre Kalil Pires

Ernesto Paterniani

Hélio Tollini

Marcelo Barbosa Saintive

Membros

Diretoria-Executiva da Embrapa

Sílvio Crestana

Diretor-Presidente

José Geraldo Eugênio de França

Kleper Euclides Filho

Tatiana Deanedede Abreu Sá

Diretores-Executivos

Embrapa Suínos e Aves

Élsio Antônio Pereira de Figueiredo

Chefe-Geral

Jerônimo Antônio Fávero

Chefe-Adjunto de Comunicação e Negócios

Claudio Bellaver

Chefe-Adjunto de Pesquisa e Desenvolvimento

Dirceu Benelli

Chefe-Adjunto de Administração

Documentos 97

Influenza Suína: o papel epidemiológico dos suínos nas infecções causadas pelo vírus Influenza

Rejane Schaefer
Liana Brentano

*Concórdia, SC
2005*

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos na:

Embrapa Suínos e Aves

Caixa Postal 21

89.700-000, Concórdia, SC

Telefone: (049) 4428555

Fax: (049) 4428559

<http://www.cnpsa.embrapa.br>

sac@cnpsa.embrapa.br

Comitê de Publicações da Unidade:

Presidente: *Jerônimo Antônio Fávero*

Membros: *Claudio Bellaver*

Cícero J. Monticelli

Gerson N. Scheuermann

Airton Kunz

Valéria M. N. Abreu

Suplente: *Arlei Coldebella*

Revisão técnica: *Cícero J. Monticelli, Janice R. C. Zanella, Jalusa D. Kich*

Coordenação editorial: *Tânia Maria Biavatti Celant*

Normalização bibliográfica: *Irene Z.P. Camera*

Editoração eletrônica: *Vivian Fracasso*

Foto da capa: *retirada do site <http://www.virology.net/>*

Tiragem: 100 unidades

Todos os direitos reservados.

A reprodução não-autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação dos direitos autorais (Lei n.º 9.610).

Schaefer, Rejane

Influenza suína: o papel epidemiológico dos suínos nas infecções causadas pelos vírus Influenza/ Rejane Schaefer, Liana Brentano. - Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2005.

21p.; 21cm. (Embrapa Suínos e Aves. Documentos, ISSN 0101-6245; 97).

1. Suínos - doenças - epidemiologia. 2. Influenza suína. I. Brentano, Liana. II. Título. III. Série.

CDD 636.40896

© Embrapa 2005

Autor

Rejane Schaefer

Médica Veterinária, M.Sc., D.Sc.

Pesquisador III

Embrapa Suínos e Aves,

rejane@cnpsa.embrapa.br

Liana Brentano

Médica Veterinária, M.Sc., Ph.D.

Pesquisador III

Embrapa Suínos e Aves,

liana@cnpsa.embrapa.br

Apresentação

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma rede mundial para a vigilância das infecções causadas pelo vírus Influenza em humanos. O objetivo principal desta rede é a rápida identificação e caracterização de variantes virais emergentes para contribuir com a seleção de amostras de vírus para o desenvolvimento de vacinas. Desta forma, o monitoramento das infecções causadas pelo vírus Influenza em outras espécies de mamíferos e aves é essencial para o trabalho de vigilância epidemiológica em humanos. O entendimento da ecologia das infecções causadas pelo vírus Influenza, relevantes para a saúde humana e animal, e a determinação das bases moleculares que envolvem a transmissão interespecie e disseminação viral a novos hospedeiros são essenciais para o controle destas infecções.

Os suínos possuem um papel importante na epidemiologia das infecções causadas pelo vírus Influenza porque são suscetíveis e permitem a replicação produtiva de vírus Influenza de origem humana e aviária. Devido a este fato, existe a hipótese de que os suínos possam atuar como hospedeiros intermediários para o vírus, aumentando a possibilidade de ocorrência de transmissão do vírus Influenza de aves a humanos.

Nesta revisão são descritas algumas características genéticas e biológicas dos vírus Influenza e discutido o papel dos suínos na epidemiologia das infecções pelo vírus Influenza.

Sumário

1. Introdução.....	08
2. Variabilidade genética dos vírus Influenza.....	09
3. A infecção em suínos.....	11
4. O papel dos suínos na transmissão do vírus Influenza.....	13
5. Adaptação viral.....	15
6. Referências bibliográficas.....	17

Influenza Suína: o papel epidemiológico dos suínos nas infecções causadas pelo vírus Influenza

Rejane Schaefer

Liana Brentano

1. Introdução

A Influenza é uma doença respiratória aguda que afeta uma grande variedade de espécies de mamíferos e aves. Os vírus Influenza são vírus RNA pertencentes a família *Orthomyxoviridae* e dividem-se em três diferentes grupos de vírus; Influenza A, infectando diferentes espécies de aves, humanos, suínos, eqüinos e mamíferos marinhos (Webster et al., 1992), e Influenza B e C, considerados importantes em humanos. Todavia, o principal reservatório para o vírus Influenza são as aves aquáticas. Esporadicamente, vírus Influenza originários dessas aves podem ser transmitidos a outras espécies de aves ou mamíferos.

Os vírus Influenza são divididos em diferentes subtipos, os quais são baseados na antigenicidade de duas glicoproteínas de superfície, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA) (Webster et al., 1992). Nos vírus Influenza do grupo A já foram identificados, até hoje, 15 diferentes subtipos de proteínas hemaglutinina (H1 a H15) e 9 diferentes neuraminidasas (N1 a N9) (Easterday et al., 1997). Embora vírus de todos os subtipos de HA e NA sejam encontrados em espécies

aviárias, os subtipos de Influenza encontrados em mamíferos são mais restritos.

Os vírus Influenza são geralmente espécie-específicos. Contudo, existe a possibilidade de transmissão do vírus de uma espécie a outra, além da possibilidade de recombinação de vírus transmitidos por dois diferentes hospedeiros (Ito & Kawaoka, 2000).

Os suínos são considerados hospedeiros importantes para o vírus Influenza uma vez que são suscetíveis a infecção tanto pelo vírus Influenza tipo A de origem aviária como de origem humana. Frequentemente, os suínos estão envolvidos na transmissão interespecie, facilitada pelo contato próximo com humanos ou aves. Após a transmissão, e subsequente disseminação do vírus Influenza A aviário ou humano a suínos, estes são geralmente referidos como vírus Influenza suíno "tipo aviário" ou suíno "tipo humano", refletindo o seu hospedeiro anterior (Zhou et al., 2000).

2. Variabilidade genética dos vírus Influenza

Análises filogenéticas de amostras do vírus Influenza isolados de aves aquáticas silvestres demonstraram que nestas espécies o vírus apresenta taxas evolucionárias baixas, ou seja, não existe evidência de evolução nos últimos 60 anos (Murphy & Webster, 1996). Muito embora alterações na seqüência de nucleotídeos continuem a ocorrer em taxas similares tanto em amostras virais isoladas de mamíferos como de aves aquáticas, nestas últimas estas alterações não resul-

tam na modificação da seqüência de aminoácidos da amostra, o que não afeta as propriedades antigênicas dos vírus. Aparentemente, em espécies de aves aquáticas, os vírus atingiram um equilíbrio evolutivo onde alterações na seqüência de nucleotídeos não trazem vantagens seletivas. Todavia, após a transmissão viral para outra espécie aviária (silvestre ou doméstica) os vírus apresentam alterações evolucionárias marcantes. Esta alta variabilidade genética detectada nos vírus Influenza isolados de mamíferos e de outras espécies aviárias é devido a dois mecanismos principais: troca antigênica ("antigenic shift") que ocorre em vírus RNA com genoma segmentado, como é o caso dos vírus Influenza, permitindo a permuta de diferentes genes em um hospedeiro simultaneamente infectado com diferentes subtipos do vírus (Webster et al., 1982) (Figura 1). Desta forma, podem surgir diferentes combinações de hemaglutininas e neuraminidases (ex. H5N1, H3N2, H7N1, etc.) assim como diferentes combinações dos outros 6 genes que codificam outras proteínas do vírus. O outro mecanismo responsável pela variabilidade genética dos vírus Influenza é conhecido como derivação antigênica ("antigenic drift"), observada por uma alta freqüência de erros introduzidas pela enzima RNA polimerase do vírus no processo de cópia do genoma para a replicação viral (fenômeno que ocorre em vírus com genoma composto por RNA). Como resultado deste processo são observadas mutações pontuais freqüentes nos diferentes genes (Murphy & Webster, 1996). Esta capacidade de permuta de segmentos do genoma e mutações intragênicas permite uma evolução adaptativa

eficiente do vírus a novas espécies de hospedeiros e a importantes diferenças na patogenicidade dos vírus de Influenza aviária podendo resultar em surtos de doença branda ou devastadora em plantéis de galinhas comerciais.

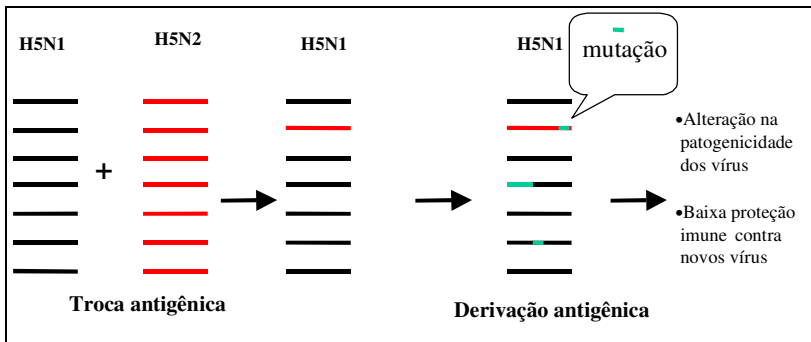


Fig. 1 - Mecanismos responsáveis pela alta variabilidade genética dos vírus Influenza

3. A infecção em suínos

A Influenza suína é uma doença respiratória viral aguda de suínos causada pelo vírus Influenza tipo A. A doença é caracterizada pelo aparecimento súbito, com alta morbidade (até 100%), principalmente em rebanhos que não apresentam uma imunidade prévia ao agente. A principal via de transmissão é o contato direto, através de secreções nasofaríngeas infectadas pelo vírus. O contato próximo entre animais, geralmente intensificado pelas práticas de manejo em uso, a ocorrência de situações estressantes, fatores climáticos e ambientais propiciam a disseminação do vírus Influenza em rebanhos suínos suscetíveis (Brown,

2000). Uma vez que o rebanho é infectado, o vírus parece persistir através do fluxo constante de suínos jovens suscetíveis ou ainda pela introdução de novos animais no rebanho.

Surtos da doença podem ocorrer durante todo o ano mas geralmente, no inverno, o número de casos da doença aumentam (Easterday, 1980). Em surtos típicos, ocorre comprometimento súbito de muitos animais os quais manifestam febre, anemia, prostração, conjunivite, dispnéia, tosse e secreção nasal seromucosa. A recuperação dos animais ocorre entre 5 a 7 dias (Easterday & Van Reeth, 1999). Porém, surtos atípicos também podem ocorrer, caracterizados por sintomatologia menos pronunciada e um menor número de animais afetados. A infecção pelo vírus Influenza é geralmente limitada ao trato respiratório, sendo que viremia é raramente detectada (Brown et al., 1993).

As principais lesões encontradas são áreas de hepatização pulmonar de cor vermelho-escura em vários lóbulos e presença de exsudato mucoso nos brônquios. Microscopicamente observa-se pneumonia intersticial com focos de necrose coagulativa e bronquite com degeneração e necrose epitelial (Easterday & Van Reeth, 1999). A severidade da doença varia de acordo com a amostra viral, a idade e o estado imune do suíno e a presença de infecções virais ou bacterianas secundárias (Easterday & Van Reeth, 1999).

4. O papel dos suínos na transmissão do vírus Influenza

A doença é considerada endêmica em suínos e os animais são considerados portadores principalmente dos subtipos A/H1N1, A/H1N2 e A/H3N2 onde, na maioria das vezes, os sintomas da doença passam despercebidos. Contudo, já foram detectados em suínos subtipos de vírus que tiveram sua origem em espécies diferentes, incluindo o vírus do "tipo aviário" H1N1 e o vírus do "tipo humano" H3N2 (Webster et al., 1992).

Apesar de transmissão de influenza interespecie ocorrer frequentemente, existem algumas restrições em relação a gama de hospedeiros que o vírus infecta. Os vírus de Influenza aviária normalmente não replicam eficientemente em humanos ou primatas (Beare & Webster, 1991) e, similarmente, os vírus de Influenza humano não replicam eficientemente em aves aquáticas (Hinshaw et al., 1983). Assim, uma das hipóteses sugeridas para a recombinação de diferentes vírus que tem causado importantes pandemias de Influenza em humanos é a de que os suínos sejam a espécie animal que serve como reservatório do vírus, possibilitando a recombinação entre amostras de origem de aves e de humanos (Scholtissek et al., 1985). Esta hipótese surgiu devido a identificação, na traquéia de suínos, de receptores celulares tanto para vírus de origem aviária como para vírus de origem humana (Brown, 2000; Ito & Kawaoka, 2000). Com a replicação viral contínua nestas células, alguns vírus suíno - "tipo aviário"

podem adquirir a habilidade de reconhecer receptores para os vírus humanos, aumentando a possibilidade de ocorrência da transmissão direta à população humana (Ito et al., 1998). Através de infecção experimental, foi demonstrado que os suínos são suscetíveis a todos os subtipos do vírus Influenza aviária tipo A (Kida et al., 1994). Também foi demonstrado que passagens seriadas de vírus de origem aviária em suínos pode levar ao surgimento de vírus com características de origem humana (Ito et al., 1998). Desta forma, o suíno participaria do ciclo de influenza como hospedeiro intermediário, importante para a transmissão do vírus de aves a humanos. Este conceito foi confirmado pela detecção de vírus Influenza recombinante humano-aviário em suínos europeus (Castrucci et al., 1993) com transmissão subsequente a humanos (Claas et al., 1994). Também já foram isolados em suínos os subtipos H9N2 (Kundin et al., 1970), H1N2 (derivado de vírus humano e aviário; Brown, 1998), H1N7 (derivado de vírus humano e eqüino; Brown, 1994) e H4N6 (Karasin et al., 2000).

Nos últimos anos, tem sido realizado o isolamento nas populações de suínos dos EUA de amostras do vírus influenza com grande variabilidade genética quando comparadas as amostras até então isoladas nesta espécie. Este fato tem levantado questões a respeito de possíveis implicações para a saúde de suínos e também para a saúde humana. Desde o surgimento do vírus Influenza subtipo H3N2 nas populações de suínos dos EUA, a partir de 1998, tem sido observada uma variabilidade maior entre as amostras, conside-

radas de natureza "promíscua", ou seja, possuindo a capacidade de trocar segmentos gênicos com vírus de origem humana e suína, e também possuindo a habilidade de replicar em hospedeiros suínos, humanos e aviários (Webby et al., 2004). Foi demonstrado que as populações de suínos, outrora infectados por um único genotipo viral, atualmente são reservatórios para pelo menos três genotipos diferentes do vírus influenza que circulam nesta espécie. Também, a evidência de que os suínos podem se infectar naturalmente com outros subtipos do vírus Influenza (H4, H5 e H9), aumenta a preocupação com o risco de interação destas amostras com aquelas de origem humana, aumentando o risco de surgimento de novas amostras virais patogênicas para humanos (Ninomiya et al., 2002). Estes achados ajudam a explicar a emergência de pandemias de Influenza e sustenta a necessidade de se fazer o monitoramento de suínos buscando a identificação de vírus que contem genes de origem aviária.

5. Adaptação viral

O gene HA dos vírus Influenza de origem suína não apresenta muita variação antigênica, provavelmente devido a falta de seleção imune significativa nesta espécie, pela disponibilidade contínua de animais sem imunidade prévia ao agente (Brown, 2000). Assim, amostras de vírus com diferentes características antigênicas tem dificuldade em competir com amostras de vírus já estabelecidas e altamente adaptadas na espécie suína e que circulam continuamente dentro de

uma população suscetível. Todavia, o surgimento de novos subtipos do vírus Influenza em suínos como por exemplo o subtipo H1N2, surgido na Grã-Bretanha, cujo gene HA é relacionado intimamente ao vírus H1 humano da década de 80, sugere que genes de vírus humano podem persistir em suínos após recombinação com um ou mais vírus influenza endêmicos em suínos e, após adaptação nesta espécie, podem ser associados a surtos de doença respiratória (Brown et al., 1998). O mesmo pode ocorrer com vírus de origem aviária, os quais podem trocar segmentos gênicos com vírus de origem suína e, caso estes novos vírus proporcionem alguma vantagem seletiva, podem eventualmente tornarem-se linhagens estabelecidas em suínos.

A transmissão interespécies bem sucedida é dependente tanto de fatores relacionados com o hospedeiro como de fatores genéticos virais e a disseminação subsequente dentro de uma nova população necessita de um período de adaptação do vírus ao novo hospedeiro (Webster et al., 1992). Muito embora os suínos desenvolvam rapidamente anticorpos contra o vírus Influenza humano do subtipo H1N1 e H3N2, o mesmo pode não ocorrer em animais transitoriamente infectados com alguns vírus de origem aviária (Kida et al., 1994). Foi demonstrado que a infecção natural ou experimental de suínos com o subtipo de vírus recombinante eqüino-humano H1N7 não induziu uma resposta imune por anticorpos nos animais. Entretanto, o vírus foi capaz de ser transmitido entre suínos (Brown et al., 1994). Desta forma, o monitoramento

por sorologia pode não ser adequado para a detecção de vírus Influenza recombinante ou "novos" vírus Influenza em suínos. Assim, o isolamento do vírus circulante em plantéis de suínos é importante, não somente para avaliar o papel desta infecção em suínos dos sistemas de produção no Brasil, como também para a identificação de possíveis variantes do vírus Influenza em suínos. O estabelecimento de um sistema de monitoramento das infecções causadas pelo vírus Influenza em suínos, ainda inexistente no Brasil, é indispensável uma vez que o suíno funcionaria como um sentinela para epidemias de Influenza em humanos e aves e também como modelo para a investigação do vírus Influenza. O entendimento dos mecanismos moleculares que possibilitam que um agente infeccioso transponha a barreira interespecies é essencial para o desenvolvimento de medidas efetivas de controle das infecções. Além disso, o monitoramento das populações suínas visando a identificação de vírus influenza "tipo aviário" faz parte de um plano mundial preconizado pelo OMS e Organização Mundial de Sanidade Animal (OIE) para o combate às infecções causadas pelo vírus Influenza em humanos e animais domésticos.

6. Referências Bibliográficas

BEARE, A.S.; WEBSTER, R.G. Replication of avian influenza viruses in humans. **Archives of Virology**, v.119, p. 37-42, 1991.

BROWN, I.H.; DONE, S.H.; SPENCER, Y.I.; COOLEY, W.A.; HARRIS, P.A.; ALEXANDER, D.J. Pathogenicity of a swine influenza H1N1 virus antigenically distinguishable from Classical and European strains. **Veterinary Record**, v.132, p. 598-602, 1993.

BROWN, I.H.; ALEXANDER, D.J.; CHAK-RAVERTY, P.; HARRIS, P.A.; MANVELL, R.J. Isolation of an Influenza A virus of unusual subtype (H1N7) from pigs in England, and the subsequent experimental transmission from pig to pig. **Veterinary Microbiology**, v. 39, p. 125-134, 1994.

BROWN, I.H.; HARRIS, P.A.; MCCAULEY, J.W.; ALEXANDER, D.J. Multiple genetic reassortant of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. **Journal of General Virology**, v.79, p. 2947-2955, 1998.

BROWN, I.H. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. **Veterinary Microbiology**, v. 74, p.29-46, 2000.

CASTRUCCI, M.R.; DONATELLI, I.; SIDOLI, L.; BARIGAZZI, G.; KAWAOKA, Y.; WEBSTER, R.G. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. **Virology**, v. 193, p.503-506, 1993.

CLAAS, E.C.J.; KAWAOKA, Y.; DE JONG, J.C.; MASUREL, N.; WEBSTER, R.G. Infection of children

with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. **Virology**, v. 204, p.453-457, 1994.

EASTERDAY, B.C. Animals in the influenza world. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London B**, v.288, p.433-437, 1980.

EASTERDAY, B.C.; HINSHAW, V.S.; HALVOR-SON, D.A. Influenza. In: CALNEK, B. W. (Ed.) **Diseases of poultry**. 10 ed. Ames: Iowa State University Press, 1997. p. 583-605.

EASTERDAY, B.C.; VAN REETH, K. Swine influenza. In: STRAW, B.E.; D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W.L.; TAYLOR, D.J. (Ed.). **Diseases of swine**. 8 ed. Ames: Iowa State University Press, 1999. p. 277-290.
HINSHAW, V.S.; WEBSTER, R.G.; NAEVE, C.W.; MURPHY, B.R. Altered tissue tropism of human-avian reassortant influenza viruses. **Virology**, v.128, p. 260-263, 1983.

ITO, T.; NELSON, J.; COUCEIRO, S.S.; KELM, S.; BAUM, L.G.; KRAUSS, S.; CASTRUCCI, M.R.; DONATELLI, I.; KIDA, H.; PAULSON, J.C.; WEBSTER, R.G.; KAWAOKA, Y. Molecular basis for the generation in pigs of Influenza A viruses with pandemic potential. **Journal of Virology**, v.72, p.7367-7373, 1998.

ITO, T.; KAWAOKA, Y. Host range barrier of influenza A virus. **Veterinary Microbiology**, v.74, p.71-75, 2000.

KARASIN, A.I.; BROWN, I.H.; CARMAN, S.; OLSEN, C.W. Isolation and characterization of H4N6 avian Influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. **Journal of Virology**, v.74, p.9322-9327, 2000.

KIDA, H.; ITO, T.; YASUDA, J.; SHIMIZU, Y.; ITAKURA, C.; SHORTRIDGE K. F.; KAWAOKA, Y.; WEBSTER, R.C. Potential for transmission of avian influenza virus to pigs. **Journal of General Virology**, v. 75, p.2183-2188, 1994.

KUNDIN, WD. Hong Kong A-2 Influenza virus infection among swine during a human epidemic in Taiwan. **Nature**, v.228, p.857, 1970.

MURPHY, B.R.; WEBSTER, R.G. Orthomyxoviruses. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. (Ed). **Fields virology**. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p.1397-1445.

NINOMIYA, A.; TAKADA, A.; OKAZAKI, K.; SHORTRIDGE, K.F.; KIDA, H. Seroepidemiological evidence of H4, H5, and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. **Veterinary Microbiology**, v.88, p.107-114, 2002.

SCHOLTISSEK, C.; BURGER, H.; KISTNER, O.; SHORTRIDGE, K.F. The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. **Virology**, v. 147, p.287-294, 1985.

WEBBY, R.J.; ROSSOW, K.; ERICKSON, G.; SIMS, Y.; WEBSTER, R. Multiples lineages of antigenically and genetically diverse influenza A virus co-circulate in the United States swine population. **Virus Research**, v.103, p.67-73, 2004.

WEBSTER, R. G.; LAVER, W.G.; AIR, G.M.; SCHILD, G.C. Molecular mechanisms of variation in influenza viruses. **Nature**, v. 296, p. 115-121, 1982.

WEBSTER, R. G.; BEAN, W.J.; GORMAN, O.T.; CHAMBERS, T.M.; KAWAOKA, Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. **Microbiological Reviews**, v.56, p.152-179, 1992.

ZHOU, N.N.; SENNE, D.A.; LANDGRAF, J.S.; SWENSON, S.L.; ERICKSON, G.; ROSSOW, K.; LIU, L.; YOON, K-J.; KRAUSS, S.; WEBSTER, R.G. Emergence of H3N2 reassortant influenza A viruses in North American pigs. **Veterinary Microbiology**, v. 74, p. 47-58, 2000.



*Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Suínos e Aves
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
Caixa Postal 21, 89.700-000, Concórdia, SC
Telefone (49) 4428555, Fax (49) 4428559
<http://www.cnpsa.embrapa.br>
sac@cnpsa.embrapa.br*

**Ministério da Agricultura,
Pecuária e Abastecimento**

