

INFLUENZA AVIÁRIA: REVISÃO HISTÓRICA E GERAL DA GRIPE DO FRANGO

AVIAN INFLUENZA: HISTORICAL AND GENERAL REVIEW OF CHICKEN FLU

¹CALDANA, L. A.; ¹SILVA, D.A.; ¹NETTO, A.E.P.; ¹BUENO, E.M.M.; ¹CUNHA, R.A.; ¹RAFAEL, J.B.;
²COSTA, I.B.

¹Discentes - Departamento de medicina veterinária –Faculdades Integradas de Ourinhos FIO/FEMM

²Docente - Departamento de medicina veterinária- Faculdades Integradas de Ourinhos FIO/FEMM

RESUMO

A influenza aviária é um vírus que faz parte dos patógenos causadores popularmente da gripe, podendo afetar tanto humanos quanto outras espécies de animais. Esta doença é causada pela cepa H5N1, um vírus de alto potencial mutacional e de transmissão que vem causando diversos surtos na avicultura mundial. Devido a isso, merece atenção quanto a sua prevenção, pois pode levar a epidemias e graves prejuízos financeiros.

Palavras chave: Aves. Influenza. Vírus.

ABSTRACT

Avian influenza is a virus that is part of the pathogens that cause the flu and can affect both humans and other animal species. This disease is caused by the strain H5N1, a virus of high mutational potential and transmission that has caused several outbreaks in the poultry industry worldwide. Due to this, it deserves attention as to its prevention, as it can lead to epidemics and serious financial losses.

Keywords: Birds. Influenza. Virus.

INTRODUÇÃO

O Brasil ocupa hoje posto de destaque na avicultura mundial, exportando cerca de 4 milhões de toneladas de carne de frango por ano. Toda essa quantidade se dá pela alta produção interna que chega a quase 12 milhões de toneladas anualmente. Essa evolução até chegar aos dias atuais teve início na década de 60 com a implantação de novas tecnologias e técnicas de melhoramento genético na área com o desígnio de uma ampliação na produção e maiores ganhos em geral. Com isso o país precisa manter uma sanidade avícola adequada. Uma das doenças mais desafiadoras de combate e controle é a Influenza Aviária, doença infecta contagiosa que pode atingir tanto os animais quanto o homem (ABPA, 2017; TAVARES et al, 2007).

A Influenza Aviária é uma doença causada por um vírus RNA, envelopado, da família Orthomyxoviridae do gênero influenzavirus. Uma das suas características é seu poder de penetração e infecção pelo muco das vias aéreas e epitélio respiratório. É o principal causador de doenças respiratórias em humanos e animais. Possuem

dois tipos de glicoproteínas de superfície, HA (hemaglutinina) e NA (Neuramidase), com 15 e 9 tipos de cepas respectivamente. Devido a essa alta diversidade e variabilidade nas suas glicoproteínas de superfícies, estão em constante evolução genética e antigênica e por isso são considerados um dos maiores desafios tanto a saúde pública mundial quanto na produção animal. Além disso, a produção de vacinas únicas se torna um grande problema e conseqüentemente surtos da doença acabam sendo recorrentes na história da humanidade. Existem 3 tipos de influenza, A, B e C, sendo A e C os responsáveis por infectar humanos (BEER, 1988; FLORES, 2007; QUINN et al, 2005).

Nas aves, o principal gênero é o da Influenza A, do tipo H5N1 infectando também mamíferos e humanos. Pode causar desde uma infecção leve até casos mais graves, podendo levar a uma taxa de mortalidade de 100 %. São divididas em cepas altamente patogênicas e de patogenicidade baixa, podendo se apresentar de duas formas diferentes: Influenza Aviária de Alta Patogenicidade (IAAP), que é caracterizada por sinais clínicos graves e generalizados, e Influenza aviária de baixa patogenicidade (IABP), apresentando sinais clínicos respiratórios e moderados. Os principais reservatórios são as aves silvestres aquáticas, podendo ser o principal fator infectante para as aves domésticas. Essa transmissão se dá principalmente pelas vias respiratórias e pelas fezes, onde o vírus é excretado em grandes quantidades durante o período clínico, podendo chegar a até 36 dias em galinhas. A transmissão aerógena entre animais próximos ou mecânica por humanos também é parte importante da epidemiologia da doença. O período de incubação vai de 1-3 dias, podendo chegar a até 14 dias (BEER, 1988; FLORES, 2007).

Nas aves domésticas as cepas mais recentes que foram isoladas são: H5N2; H7N1; H7N3; H7N7; H9N2 e H5N1. No Brasil o subtipo H3 foi encontrado em aves silvestres e migratórias nos estados do Amazonas e RN (FLORES, 2007).

METODOLOGIA

Este estudo se baseia em uma revisão da literatura como referencial teórico para tratar do tema proposto. Para tal, serão utilizados materiais diversos, como livros, artigos e outras publicações tanto de base física quanto virtual que tratem do assunto e que assim de alguma forma contribuam para o desenvolvimento desta pesquisa.

HISTÓRICO

Em 1878 na Itália, foi relatado o primeiro caso de influenza aviária na história. Desde o ano de 1959 ocorreram 24 surtos da doença. Entre esses, 11 tinham como agente etiológico o subtipo H5, e 13 pelo subtipo H7. Além desses surtos das cepas de alta patogenicidade, também ocorreram casos envolvendo os subtipos de baixa patogenicidade, como o H9N2 que é considerado endêmico desde a década de 90 em países da Europa como Alemanha, Itália e Irlanda, além de África do Sul, Estados Unidos e Coreia. Também houve detecção em locais do Oriente médio como Irã, Arábia Saudita, Israel e Iraque (BEER, 1988; FLORES, 2007).

No ano de 1997, em Hong Kong, ocorreu a primeira epidemia humana causada pelo vírus da Influenza Aviária, sendo noticiada como “a gripe do frango”. Foram 18 vítimas hospitalizadas, registrando 6 mortos seguida de mais 2 casos em 2003. Mais de 20 países da Ásia, África e Europa entre 2003 e 2007 foram registrados casos de gripe aviária em animais e aproximadamente 1,5 milhões de aves foram sacrificadas para prevenir a dispersão da doença, também há casos mais recentes na América do Norte (ANDRADE et al, 2009).

No ano de 2009, no México, surgiu o vírus H1N1, sendo uma mutação do vírus da Influenza Suína em combinação com o tipo aviário e humano, levando a uma pandemia de “nível 6” classificada pela OMS, causando cerca de 12.800 mortes no período de um ano no mundo todo. No Brasil foi responsável por mais de 2 mil óbitos, num total de 44 mil casos confirmados da doença (BELLEI & MELCHIOR, 2011; BRASIL, 2009; WHO, 2009).

Na China, em janeiro de 2017 surgiu uma nova variante de baixa patogenicidade do vírus H7N9. No mês de fevereiro ocorreu uma mutação e esse vírus se tornou de alta patogenicidade. Na Rússia, no final de 2018 ocorreu um surto de H5N2. Outros surtos de H5N8, H5N1 e H5N6 continuam ocorrendo e sendo reportados no mundo todo (OIE, 2018; OFFFLU, 2017).

O vírus se tornou endêmico em aves selvagens e domésticas em muitos países, com ocasional transmissão para humanos e uma fatalidade de 50%, apesar de existir indicações de transmissão humano a humano, pode-se assumir que a maioria dos casos é resultado do contato direto com H5N1 de aves domésticas infectadas (PEETERS et al, 2017).

Há uma falta de análise epidemiológica que envolve casos globais de H5N1 em humanos entre períodos de 1997 a 2015, poucos estudos apresentaram em detalhes

a mudança na epidemiologia de casos humanos de H5N1 no Egito, comparando os casos anteriores a novembro de 2014 com os surtos mais recentes de novembro de 2014 a abril de 2015 (LAI et al, 2016).

Nas últimas décadas, foram notificados surtos de Influenza Aviária que resultam em milhares de mortes ou sacrifícios de aves de produção em vários países. Porém, as aves aquáticas e selvagens constituem reservatórios naturais do vírus da Influenza Aviária, cujas infecções inaparentes são causadas por um ou mais subtipos simultaneamente, podendo eliminar o vírus por um grande período (PINTO, 2009).

Trabalhos demonstram um total de 907 casos humanos de H5N1 no mundo todo durante o período de 18 anos, de 1 de maio de 1997 a 30 de abril de 2015, dos quais 94,6% foram confirmados, destacando a maior incidência nos últimos anos, totalizando 213 casos em 2014 a 2015 comparados a 181 casos de 2010 a 2013. Também constatou que o vírus possui sazonalidade, relacionada a estação mais fria do ano e a relação das migrações das aves (LAI et al, 2016).

BRASIL

Trabalhos indicam que há um índice de mortalidade de aves que ultrapassam de 70% podendo chegar a 100% na presença do vírus H5N1, provocando um grande choque econômico, atingindo também setores relacionados as aves (FACHINELLO e FERREIRA FILHO, 2010).

Considerando um balanço negativo para o Brasil de 50% nas exportações no cenário da Influenza Aviária, o modelo utilizado em FAO (2006) resulta na redução próxima de 10% em toda produção nacional e nos preços domésticos, 5,7% no consumo, e 20% com vendas externas. Já os preços internacionais seriam afetados positivamente em 3,4% (FACHINELLO, 2008).

O Brasil pode sair perdendo por conta dos alarmes da Influenza Aviária pois é um país que nunca teve um caso da doença. Por consequência, o papel da imprensa é de extrema importância, pois dependendo da forma em que as notícias são transmitidas ela pode prejudicar uma atividade que é muito importante para o país. Contudo, o Brasil está preparado para agir numa emergência pois tem planos de vigilância e prevenção, caso a doença alcance as granjas brasileiras será o fim para a produção nacional (VICARIVENTO et al, 2007).

PATOGENIA E TRANSMISSÃO

Todos os tipos de vírus H5N1 têm uma fila de aminoácidos básicos no sítio de clivagem da HA, e são fatais para frangos, gerando infecções sistêmicas. A HA do vírus é sintetizada como um polipeptídeo depois clivada em HA1 e HA2 por proteínas do hospedeiro. A clivagem da HA é efetiva para a infectividade do vírus, porque este acontecimento é o intercessor da fusão entre o envelope viral e a membrana endossomal (HATTA & KAWAOKA, 2002).

O vírus influenza é altamente contagioso, e entre as aves, sua transmissão pode ocorrer de formas diferentes: diretamente, por secreções do sistema digestivo e respiratório, de animal adoentado para animal saudável, e indiretamente, por roupas, calçados, equipamento, insetos, animais silvestres e aves, alimentos e água (IBIAPINA et al, 2005)

A principal via de transmissão do vírus da IA é a horizontal por secreções de aves migratórias. Também pode representar risco contaminação superficial dos ovos de lotes infectados e embalagens. A infecção pelo vírus da IA ocorre, inicialmente em células de rápida multiplicação como as do trato digestivo e respiratórios, secreções respiratórias e fezes podem conter grande carga viral, por isso a transmissão mecânica é importante. Proprietários, trabalhadores, técnicos e visitantes das granjas podem transportar fezes de lotes contaminados, por meio de calçados ou de outros materiais (veículos de transporte, cama, ração, comedouros, gaiolas), para lotes aptos (VRANJAC et al, 2006).

O vírus é sensível ao calor de 56° e 60° e determinado tempo, em pH ácido. O vírus pode ser inativado por produtos químicos como agentes oxidantes, detergentes, e desinfetantes comuns, como compostos iodados e formalina. Podem sobreviver em baixas temperaturas por três meses e na água por até quatro dias em temperatura ambiente e mais de 30 dias se temperatura for 0° (ANVS, MS e OIE, 2007).

SINTOMAS

O tempo de aparecimento dos sintomas da Influenza Aviária pode variar conforme o subtipo do vírus, idade da ave, sexo e dose do vírus e a presença ou não de doenças concomitantes por exemplo Newcastle, Bronquite, Pneumovirus ou Micoplasma, em geral três dias após a infecção pelo vírus (FALCÃO,2007).

Os sintomas ocorrem devido de alterações no sistema respiratório, digestivo, nervoso e reprodutivo, causando uma queda na alimentação e produção da ave,

podendo variar de acordo com a cepa e patogenicidade do vírus (THEVENARD, 2008).

As cepas de baixa patogenicidade afetam basicamente o sistema respiratório da ave, causando emagrecimento, lacrimejamento, edema de face e cabeça, diminuição na produção de ovos, perda de peso, queda na ingestão de água e alimento e as vezes diarreia (BORZI, 2015).

De acordo com Thevenard (2008) as cepas de alta patogenicidade podem causar apatia, queda na alimentação, interrupção da postura, ovos com casca mole, deformados ou sem casca, edema e cianose de crista e barbeta, espirro, tosse, diarreia, dificuldade respiratória, secreção nasal e sinais neurológicos como dificuldade de locomoção.

Apesar da ampla quantidade de sintomas, eles ainda podem ser confundidos com outras doenças: Bronquite Infecciosa das Galinhas, Doença de Newcastle, Síndrome da Cabeça Inchada, Cólera Aviária e Coriza Infecciosa das Galinhas (FALCÃO, 2007).

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar a influenza é imprescindível a realização do isolamento viral, caracterizar o subtipo viral e determinar seu grau patogênico. (Manual Standards of Diagnostics Test and Vaccines OIE, capítulo 2.1.14 ano 1996; Código Zoosanitário Internacional, OIE, 2001), seguindo as normas do Programa Nacional de Sanidade Avícola (PNSA).

Para isolar o vírus, se usam amostras de tecidos ou secreções dos sistemas mais afetados de aves doentes, principalmente do sistema digestório e respiratório, no entanto o vírus tem grande tropismo, o que faz com que atinja qualquer tecido. (BRENTANO et al, 2005).

Outros procedimentos de diagnóstico, mais rápidos, sensíveis e específicos têm sido aprimorados e com resultados bons, tais como RT-PCR (Transcrição Reversa e Reação de Polimerase em Cadeia) e RT-PCR em tempo real (Realtime RT-PCR), que tem o princípio de detectar o genoma viral, e sequenciamento do DNA. (BRENTANO et al, 2005).

TRATAMENTO

O tratamento em aves ainda não existe, sendo necessário ter um bom controle e medidas profiláticas eficazes. Táticas de biossegurança em regiões bastante povoadas são essenciais para reduzir a disseminação da influenza e qualquer outra doença infectocontagiosa, amortizando as despesas com tratamento e melhorando a qualidade dos produtos (MARTINS, 2001)

Nos humanos o uso de antibióticos de extenso espectro deve ser administrado de forma empírica. A eficácia dos antivirais e o período após o seu uso traz, pouco ou nenhum benefício ainda são desconhecidos (CDC, 2004).

Há uma grande barreira no desenvolvimento da vacina para humanos que é a alta virulência do agente, o vírus da influenza tem mudanças frequente em sua estrutura, o que acaba dando resultado ao aparecimento de diferentes cepas circulantes a cada ano, razão pela qual a vacina contra a influenza muda anualmente (HHS, 2005).

PREVENÇÃO E CONTROLE

O maior fator de risco para transmissão da doença a uma ave saudável é uma ave infectada, o melhor a se fazer é isolar essa ave infectada de todas as aves saudáveis, através de isolamento, abate e quarentena (BORZI, 2015).

Outra forma de prevenção é adotar as medidas de biossegurança, como remover a cama, esterco e outros materiais orgânicos do galpão, lavar e desinfetar o galpão desde o chão, parede até o teto, bebedouros, cochos de ração, gaiolas no caso de aves de postura, equipamentos de manejo, veículos e os funcionários devem tomar banho ao entrar e sair do galpão, qualquer que seja o modelo de produção da granja, incinerar carcaça das aves e aplicar o método *all in all out* (todos dentro todos fora) e evitar a entrada de aves silvestre no galpão (BORZI, 2015).

Outra ferramenta no controle da Influenza Aviária é a vacinação das aves, porém não é tão fácil de ser adotada devido à variedade de subtipos do vírus da doença. O que vem sendo recomendado nos dias atuais é o uso de vacinas heterólogas, onde se utiliza a mesma cepa H do surto como vacina nas aves (PEREIRA, 2006).

Outras vacinas como as homólogas ou recombinantes não tiveram sucesso na erradicação da doença, principalmente no México e Paquistão. Devido isso, a

vacinação é indicada quando não são adotadas as medidas de biossegurança (PEREIRA, 2006).

CONCLUSÃO

A influenza aviária se considera uma doença de grande prevalência mundial, sendo os surtos recorrentes e de grande impacto na economia, pois devido seu alto poder de transmissão faz que todos os animais infectados ou em contato com esses devam ser sacrificados. Além disso tem caráter zoonótico, podendo sofrer mutações e levar a epidemias de níveis globais. O melhor método de controle é a preventiva e notificação de casos suspeitos, devendo dar atenção as medidas de biossegurança e controle sanitário, principalmente para o manejo das aves de produção e os locais de criação.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C.R.; IBIAPINA, C.C.; CHAMPS, N.A.; JUNIOR, A.C.C.T.; PICININ, I.F.M. **Gripe aviária: a ameaça do século XXI***. Belo Horizonte, J Bras Pneumol. 2009;35(5):470-479.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL. **Relatório Anual ABPA 2017**. Disponível em: < <http://abpa-br.com.br/setores/avicultura/publicacoes/relatorios-anuais>>. Acesso em: 27 mai. 2018.
- BELLEI, N.; MELCHIOR, T.B. H1N1: pandemia e perspectiva atual. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 6, p. 611-617, Dec. 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000600007&lng=en&nrm=iso>. access on 25 May 2018.
- BEER, J. **Doenças infecciosas em animais domésticos II**. São Paulo: Roca, 1988, 308p.
- BORZI, M. M. **Produção da Nucleoproteína Recombinante do Vírus da Influenza Aviária para Aplicação no Imunodiagnóstico**. Dissertação Apresentada como Parte das Exigências para Obtenção do Título de Mestre em Microbiologia Agropecuária- Universidade Estadual Paulista- UNESP. Campus de Jaboticabal. Jaboticabal, 2015.
- BRENATO, L., et al. **Influenza Aviária: panorama mundial da influenza aviária e novas propostas de diagnóstico do vírus**. Florianópolis - SC: V Seminário Internacional de Aves e Suínos – AveSui, 2005. Disponível em: <https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Repositorio/influenza_aviaria_revisao_000fy7qx78502wx5ok0pvo4k3q1j6l52.PDF>. Acesso em: 27 mai. 2018.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Cases of influenza A (H5N1) - Thailand, 2004**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53(5):100-3 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpneu/v31n5/27161.pdf>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

Development of a vaccine effective against avian influenza H5N1 infection humans. in **Wkly Epidemiol Rec**. 2004;79(4):25-6. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768304/>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

FACHINELLO, A.L. **Avaliação do impacto econômico de possíveis surtos da gripe aviária no Brasil: uma análise de equilíbrio geral computável**. Tese (Doutorado) Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba. 2008. 160 p.

FACHINELLO, A.L.; FERREIRA FILHO, J.B.S. **Gripe aviária no Brasil: uma análise econômica de equilíbrio geral**. *Rev. Econ. Sociol. Rural*[online]. 2010, vol.48, n.3, pp.539-566. ISSN 0103-2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-20032010000300003>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

FALCÃO, R. G. **Gripe Aviária: Epidemiologia**. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Vigilância Sanitária e Inspeção dos Alimentos- Centro de Ciências Biológicas. Universidade Castelo Branco. São Paulo, 2007.

FLORES, E. F. **Virologia Veterinária**. 2007 Editora da UFSM, Santa Maria, RS. 888p.

HATTA. M.; KAWAOKA. Y. The continued pandemic threat posed by avian influenza viruses in Hong Kong. **Trends Microbiol**. 2002;10(7):340-4.

IBIAPINA, C.C.; COSTA, G.A.; FARIA, A.C.; **Influenza A aviária (H5N1) - a gripe do frango**. Belo Horizonte, J Bras Pneumol. 2005; 31(5):436-44.

LAI, S.; QIN, Y.; COWLING, B.J.; REN, X.; WARDROP, N.A.; GILBERT, M.; TSANG, T.K.; WU, P.; FENG, L.; JIANG, H.; PENG, Z.; ZHENG, J.; LIAO, Q.; LI, S.; HORBY, P.T.; FARRAR, J.J.; GAO, G.F.; TATEM, A.J.; YU, H. **Global epidemiology of avian influenza A(H5N1) virus infection in humans, 1997 – 2015: a systematic review**. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(7):e108-e118. doi:10.1016/S1473-3099(16)00153-5.

MARTINS, Nelson Rodrigo da Silva. **Revista Brasileira de Ciência Avícola: uma revisão dos últimos dez anos**. Vol. 3. Nº. 2. Campinas, 2001. Disponível em: <https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Repositorio/influenza_aviaria_revisao_000fy7qx78502wx5ok0pvo4k3q1j6l52.PDF>. Acesso em: 27 mai. 2018.

MOTA, M.A.; LIMA, F.S.; D'ARCE, R.C.F. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA): **Estratégia do Plano Nacional de Sanidade Avícola (PNSA)**. Portaria Ministerial nº 193 de 19 de setembro de 1994. Disponível em:<https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Repositorio/influenza_aviaria_revisao_000fy7qx78502wx5ok0pvo4k3q1j6l52.PDF>, Acesso em: 27 mai. 2018.

NETWORK OF EXPERTISE ON ANIMAL INFLUENZA .**OFFLU ANNUAL REPORT 2017**.Disponível em: <http://www.offlu.net/fileadmin/home/en/publications/pdf/OFFLU_Annual_Report_2017.pdf>. Acesso em: 27 mai. 2018.

TAVARES, P.; RIBEIRO, L.S.; CRISTINA, K. **Desenvolvimento da avicultura de corte brasileira e perspectivas frente à influenza aviária.** Organizações Rurais & Agroindustriais [en línea] 2007, 9 [Fecha de consulta: 25 de mayo de 2018]
Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=87890106> ISSN 1517-3879

PEREIRA, A. L. V. **Artigo: Influenza Aviária.** Disponível em:
www.crmvsc.org.br/pesquisa_abrae.asp?id=315. Acesso em: 27 Mai. 2018.

PEETERS, B.; REEMERS, S.; DORTMANS, J.; VRIES, E.; JONG, M.; ZANDE, S.; ROTTIER, P.J.M.; HAAN, C.A.M. **Genetic versus antigenic differences among highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses: Consequences for vaccine strain selection.** *Virology* 503 (2017) 83–93

PILLO, A. L. V. **Imunodiagnóstico do Vírus de Influenza Aviária para Diagnóstico em RT-PCR em Tempo Real.** 55 f. Dissertação para obtenção do título de Mestre em Microbiologia Agropecuária- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária. UNESP- Campus de Jaboticabal. Jaboticabal, 2010.

PINTO, L.F. Gripe Aviária – **Aspectos epidemiológicos e homeopáticos.** *Brazilian Homeopathic Journal*, 11 (2): 14–19, 2009

QUINN, P. J.; MARKEY, B. K.; CARTER, M. E.; DONNELLY, W. J.; LEONARD, F. C. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas.** Porto Alegre: Artmed, 2005. 512p.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Influenza pandêmica (H1N1) 2009 - análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009.** *Boletim Eletrônico Epidemiológico*, v. 10, n. 1, p. 1-21, 2010.

THEVENARD, M. B. **Influenza Aviária.** Revisão. 40 f. Trabalho Apresentado para Cumprimento de Atividades. Curso de Especialização *Lato Sensu* em Defesa e Vigilância Sanitária Animal- Instituto Quallitas. Universidade Castelo Branco. Vitória-ES, 2008.

TRAN, T.H.; NGUYEN, T.L.; NGUYEN, T.D.; LOUNG, T.S.; PHAM, P.M.; NGUYEN, V.C. et al. **Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam.** *N Engl J Med*. 2004;350(12):1179-88. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpneu/v31n5/27161.pdf>. Acesso em: 27 mai. 2018

US Department of Health of Human Services (HHS). National Vaccine Program Office: Influenza. Washington, D.C.; [cited 2005 Jan 12]. Available from: <http://www.dhhs.gov/nvpo/pandemics/fluprint.htm>

VICARIVENTO, N.B.; PUZZI, M.B.; UEDA, F.S.; PENHA, G.A.; PINHEIRO JUNIOR, O.A.; PENA, S.B.; **Impactos da Influenza Aviária no Brasil.** Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça. 2007.

VRANJAC, A. **INFLUENZA AVIÁRIA E CASOS EM HUMANOS.** *Revista Saúde Pública*, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World now at the start of 2009 influenza pandemic. 2009.** Disponível em:

<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/>. Acesso em: 25 mai. 2018.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **OIE Situation Report for Avian Influenza.** Disponível em:

http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/OIE_AI_situation_report/OIE_SituationReport_AI_January2018_01.pdf.

YUEN, K.Y.; CHAN, P.K.S.; PEIRIS, M.; TSANG, D.N.C.; QUE, T.L.; SHORTRIDGE, K.F. et al. **Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus.** Lancet. 1998;351(9101):467-71.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpneu/v31n5/27161.pdf>>. Acesso em: 27 mai. 2018.