



INFLUENZA HUMANA E AVIÁRIA

HUMAN AND AVIAN INFLUENZA

Denise Rossato Silva

Médica Pneumologista, Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre;
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Paulo de Tarso Roth Dalcin

Médico Pneumologista, Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul;
Professor Adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência: Rua Honório Silveira Dias 1529/901,
Bairro São João, Porto Alegre, RS,
CEP 90.540-070
E-mail: pdalcin@terra.com.br

RESUMO

Os vírus da influenza estão entre as causas mais comuns de infecções respiratórias em humanos e estão associados com alta morbidade e mortalidade, especialmente em crianças, idosos e indivíduos com doenças crônicas. Houve três pandemias de influenza durante o último século e cada uma foi causada pela emergência de um novo vírus. Nos últimos anos, vários surtos de infecção pelo vírus da influenza aviária (H5N1) têm sido relatados, aumentando a preocupação com a disseminação de uma nova e altamente fatal pandemia de influenza. Esta revisão discute a epidemiologia, patogênese, transmissão, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção da influenza humana e aviária.

PALAVRAS-CHAVE

Influenza humana. Influenza aviária. Vírus da influenza A. Vírus da influenza B.

ABSTRACT

Influenza viruses are among the most common causes of respiratory infections in humans, and are associated with high morbidity and mortality, especially in infants, the elderly and people with chronic diseases. There have been three influenza pandemics during the past century and each has been caused by the emergence of a novel virus. In recent years, several outbreaks of avian influenza virus (H5N1) infection have been reported, raising concerns of dissemination of a new and highly lethal influenza pandemic. This review discusses the epidemiology, pathogenesis, transmission, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of human and avian influenza.

KEY WORDS

Human influenza. Influenza in birds. Influenza A virus. Influenza B virus.

INFLUENZA HUMANA

Epidemiologia

A influenza é uma doença respiratória aguda e contagiosa, causada pelo vírus da influenza A ou B. Estima-se que 10% da população mundial apresenta um episódio de influenza anualmente. Mais de 200.000 pessoas nos Estados Unidos são hospitalizadas por complicações da influenza e 36.000 morrem a cada ano (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008). O vírus influenza A é um dos patógenos virais mais comumente identificados em idosos e pacientes de alto risco, hospitalizados por sintomas respiratórios agudos nos meses de inverno (FALSEY et al., 1995), acarretando custos consideráveis, devido ao aumento do número e da duração das hospitalizações (FLEMING; HARCOURT; SMITH, 2003; ZAMBOM et al., 2001).

Os vírus da influenza são membros da família de vírus Orthomyxoviridae. São subdivididos nos tipos A, B e C. As influências A e B são mais comuns e causam doença mais grave que o tipo C. A influenza A tem maior variabilidade e ainda pode ser classificada de acordo com suas glicoproteínas de superfície, a hemaglutinina e a neuraminidase (COX; SUBBARAO, 1999). Três tipos de hemaglutininas (H1-H3) e duas neuraminidases (N1-N2) são conhecidas por causar doença em humanos. Atualmente, apenas os vírus H1N1 e H3N2 têm causado surtos anuais de influenza (BEIGEL, 2008).

Devido à sua alta variabilidade e capacidade de adaptação, o vírus da influenza é capaz de causar epidemias anuais recorrentes e pandemias em uma média de três vezes por século (COX; SUBBARAO, 2000). No Brasil, verifica-se que a influenza apresenta picos de atividade entre os meses de maio a setembro (FORLEO-NETO et al., 2003).

Dois tipos de variação antigênica tornam os indivíduos suscetíveis a novas cepas virais, ape-

sar de vacinação ou infecção prévia por outros tipos de vírus influenza: as menores (antigenic drift) e as maiores (antigenic shift). O primeiro tipo pode ocorrer com os vírus da influenza A e B e deve-se a mutações pontuais nos genes da hemaglutinina e neuraminidase. Nas variações maiores, exclusivas da influenza A, ocorre o surgimento de uma nova hemaglutinina (ou uma nova hemaglutinina e uma neuraminidase), através da transmissão para o homem de subtipos de influenza que normalmente infectam aves ou porcos. Com o surgimento de um vírus com infectividade e virulência que sobrepuja a imunidade da população, a doença dissemina-se rapidamente, levando a milhões de mortes, como nas pandemias conhecidas como Gripe Espanhola (1918-1919), Asiática (1957) e de Hong Kong (1968) (COX; SUBBARAO, 1999).

Patogênese e Transmissão

O vírus da influenza invade as células epiteliais colunares do trato respiratório superior, misturando-se às secreções respiratórias. No interior destas células, ocorre replicação viral, com liberação de citocinas pró-inflamatórias e necrose celular (OTTOLINI, M. G. et al., 2005). As gotículas respiratórias > 5 m, geradas durante a tosse, espirro e fala são as responsáveis pela transmissão da influenza. A disseminação da infecção pelo contato direto também pode ocorrer. É relativamente rara a transmissão através de gotículas respiratórias 5 m (BRIDGES; KUEHNERT; HALL, 2003; BRANKSTON, et al., 2001). Uma única pessoa infectada pode transmitir a doença para um grande número de pessoas (COX; SUBBARAO, 1999).

Manifestações Clínicas

O período de incubação da influenza é de 1 a 2 dias, podendo chegar a até 4 dias. Os sintomas clássicos são febre, calafrios, mial-

gias, odinofagia e tosse não-produtiva. A febre (38-40°C) inicia-se em 24 horas e pode durar entre 1 e 5 dias. Também podem ocorrer rinorreia, cefaleia, náuseas e diarreia. Crianças podem apresentar doença respiratória indistinguível da doença causada por outros vírus respiratórios, como vírus sincicial respiratório ou parainfluenza. A influenza em crianças também pode mimetizar sepse bacteriana. Em adultos e crianças saudáveis, os sintomas começam a melhorar dentro de 2 a 5 dias, mas a doença pode durar cerca de 1 semana ou mais (COX; SUBBARAO, 1999).

A maioria dos casos é de uma doença auto-limitada (COX; SUBBARAO, 1999). Entretanto, a influenza também pode causar pneumonia e exacerbações de doenças cardíacas e pulmonares. As crianças com menos de 1 ano, os adultos com mais de 65 anos e aqueles com comorbidades ou imunossuprimidos são os que apresentam maior risco de desenvolver complicações da influenza. A incidência de complicações é significativamente maior nas infecções causadas pela influenza A (ROTHBERG; HAESSLER; BROWN, 2008).

Pneumonia é a complicação mais comum da influenza. A pneumonia por influenza (ou pneumonia viral primária) é a forma mais grave, embora seja a menos comum. Os pacientes com pneumonia por influenza geralmente têm mais de 45 anos e apresentam comorbidades cardíacas. Além dos sintomas clássicos de influenza, podem também desenvolver dispneia e cianose. As radiografias de tórax revelam infiltrados difusos que mimetizam congestão pulmonar (ROTHBERG; HAESSLER; BROWN, 2008).

Os casos de infecção por influenza podem ser complicados por pneumonia bacteriana, contribuindo para aproximadamente 25% das mortes associadas com influenza. Os principais patógenos envolvidos são *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e eventualmente outros bacilos Gram-

negativos. Quatro a quatorze dias após a resolução quase completa da infecção por influenza, ocorre o surgimento de febre, dispneia, tosse produtiva e consolidação pulmonar (ROTHBERG; HAESSLER; BROWN, 2008).

Exacerbações de doenças pulmonares crônicas podem ser causadas por patógenos virais, sendo o rinovírus e o coronavírus os mais comuns. Entretanto, o vírus da influenza é responsável por até 25% destas exacerbações (ROHDE et al., 2003).

Outras complicações importantes da influenza incluem miosite e rabdomiólise, que têm sido raramente relatadas, mais comumente em crianças (ROTHBERG; HAESSLER; BROWN, 2008). O envolvimento do sistema nervoso central também é mais comum em crianças. Complicações neurológicas incluem encefalopatia (síndrome de Reye), encefalomielite, mielite transversa, meningite asséptica, distúrbios neurológicos focais e síndrome de Guillain-Barré (STUDAHL, 2003).

Diagnóstico

Durante um surto de influenza, o diagnóstico pode ser feito com alto grau de certeza com base em critérios clínicos (MONTTO et al., 2000). Entretanto, para os casos esporádicos de influenza é necessário o diagnóstico laboratorial. Os testes rápidos são específicos (95% - 100%), mas têm sensibilidade modesta, especialmente em adultos (50% - 70%). A imunofluorescência aumenta a sensibilidade para 80%, mas é realizada em poucos laboratórios devido aos custos e tempo despendido com a técnica. A técnica de PCR tem alta sensibilidade e especificidade (quase 100%) e pode detectar os subtipos virais. Também não está amplamente disponível devido ao custo e necessidade de pessoal habilitado para a realização da técnica. Resultados de testes sorológicos para IgM e IgG, apesar de sensíveis e específicos, são

lentos (7 a 21 dias). A cultura é o padrão-ouro para o diagnóstico, podendo detectar ainda outros vírus respiratórios. Um tempo mínimo de 48 horas é necessário para demonstração de crescimento viral, podendo levar até 5 dias para identificação viral específica (BEIGEL, 2008).

Tratamento

Existem duas classes de antivirais disponíveis para o tratamento da influenza: os fármacos clássicos (amantadina e rimantadina) e os inibidores da neuraminidase (zanamivir e oseltamivir). Os primeiros são ativos apenas contra influenza A e não são mais recomendados para uso nos Estados Unidos, devido ao surgimento de resistência. Já os inibidores da neuraminidase são ativos contra influenza A e B (FIORE et al., 2008). O oseltamivir é aprovado para uso em crianças acima de 1 ano. O zanamivir é aprovado para crianças acima de 7 anos e não deve ser usado em pacientes com doença respiratória crônica (asma e DPOC), pela possibilidade de broncoespasmo e diminuição da função pulmonar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2008).

O principal benefício do tratamento é a redução em 2 a 3 dias na duração dos sintomas. Para isto, o tratamento deve ser iniciado dentro de 48 horas desde o início dos sintomas em pessoas com diagnóstico de influenza confirmado laboratorialmente. Existem poucos dados sobre a habilidade destas drogas antivirais na prevenção de complicações relacionadas à influenza (FIORE et al., 2008).

Prevenção

Existem duas estratégias disponíveis para a prevenção da influenza: a vacinação e o uso de drogas antivirais.

A imunização anual com vacina de vírus inativados tem sido a principal medida para a pre-

venção da influenza. Quando existe coincidência entre as variantes virais em circulação no ano e aquelas contidas na vacina, a infecção é prevenida em até 90% dos casos. Em idosos e portadores de doenças crônicas, o nível de anticorpos induzido é menor, mas ainda há proteção contra complicações e hospitalizações (entre 30% e 70%). De acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde, a composição da vacina é modificada a cada ano, com base nas cepas capazes de causar epidemias no ano subsequente. A vacina é uma formulação trivalente, contendo cepas de influenza A (H1N1), influenza A (H3N2) e influenza B (FIORE et al., 2008).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda e distribui gratuitamente a vacina para: todas as pessoas com mais de 60 anos de idade; indivíduos que estão recebendo tratamento por tempo prolongado com ácido acetil salicílico e, portanto, estão em risco para o desenvolvimento da síndrome de Reye; indivíduos com doença pulmonar crônica (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonite alveolar, doença respiratória resultante de exposição ocupacional ou ambiental, bronquiectasias, sarcoidose, granulomatose de Wegener, broncodisplasia, fibrose cística); indivíduos com cardiopatia crônica; indivíduos com asplenia anatômica ou funcional; indivíduos com diabetes mellitus; indivíduos com doenças de depósito (Doença de Gaucher, Doença de Niemann-Pick, Mucopolissacaridose, Glicogenose, Doença de Tay-Sachs, Doença de Sandhoff, Doença de Wilson, Síndrome de Lesch-Nyhan); indivíduos com doenças neurológicas; indivíduos com hepatopatia crônica de qualquer etiologia; indivíduos com imunossupressão (imunodeficiências congênitas, imunossupressão por câncer, terapêutica ou infecção por HIV); comunicantes domiciliares de imunodeprimidos; transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea; doadores de órgãos sólidos ou medula óssea; indivíduos com nefropatia crônica

ou síndrome nefrótica; profissionais de saúde; indivíduos com trissomias (BRASIL, 2008).

As drogas antivirais não devem ser usadas como substitutas da vacinação. São particularmente úteis na profilaxia da influenza em surtos hospitalares e em casas geriátricas. Amantadina e rimantadina apresentam eficácia de 70% a 90% na prevenção da infecção por influenza A e o oseltamivir tem eficácia semelhante na prevenção da influenza A e B. São indicadas, conforme o CDC (Center for Disease Control and Prevention) para: indivíduos de alto risco, vacinados após o início da circulação do vírus; indivíduos não vacinados que tenham contato com grupos de risco (exemplo: profissionais de saúde, funcionários de instituições); indivíduos infectados pelo HIV; indivíduos de alto risco que tenham contra-indicação de receber a vacina; indivíduos saudáveis que desejam evitar a infecção (FIORE et al., 2008).

INFLUENZA AVIÁRIA

Epidemiologia

As três pandemias de influenza no século passado foram causadas pelo surgimento de um novo vírus. Desde o seu aparecimento em humanos em 1997, o vírus da influenza aviária H5NI tem sofrido mudanças antigênicas (antigenic drift). Considerando-se esta constatação, e devido à incidência aumentada de casos durante a última década, surgiu a preocupação com a ameaça de uma próxima pandemia (19,20). Uma estimativa do potencial global de mortalidade relacionada a uma possível pandemia de influenza aviária é de cerca de 62 milhões de óbitos (MURRAY et al., 2007).

Os primeiros casos de doença respiratória em humanos associada com o vírus H5NI ocorreram em Hong Kong em 1997, com uma alta taxa de mortalidade. Em 2003, a doença pelo vírus H5NI reemergiu em humanos.

Desde 2004, foi registrada a transmissão esporádica da influenza aviária H5NI para mais de 350 pessoas (STOHR, 2005).

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu um sistema de estadiamento para pandemias, com 6 fases. Neste momento, nos encontramos na fase 3, em que há casos de influenza causados por um novo subtipo viral, mas não há casos de transmissão entre humanos ou esta é limitada. A última fase (fase 6) é definida como uma transmissão sustentada de um novo subtipo de vírus na população em geral (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008).

A maioria dos pacientes com infecção pelo vírus da influenza H5NI é previamente hígida e a média de idade é de 18 anos. A taxa de mortalidade global é de 61%, sendo maior na faixa etária entre 10 e 19 anos. A infecção pelo vírus H5NI pode ocorrer em qualquer época do ano, mas é mais frequente nos meses de inverno (ABDEL-GHAFAR, 2008).

Patogênese e Transmissão

O vírus da influenza aviária H5NI difere do vírus da influenza humana com relação à cinética da carga viral, disseminação viral além do trato respiratório e indução de hipercitocinemia (PEIRIS; JONG, GUAN, 2007). As células-alvo para replicação viral do H5NI são os pneumócitos tipo 2 e os macrófagos. O vírus da influenza humana costuma ligar-se a moléculas de ácido siálico que contêm receptores galactose alfa 2,6, presentes no trato respiratório superior. Já o vírus da influenza aviária prefere os receptores galactose alfa 2,3, que são comuns em aves e também no trato respiratório inferior (SHINYA et al., 2006). Os achados histopatológicos encontrados na influenza aviária são dano alveolar difuso com formação de membranas hialinas, infiltrados linfoplasmocitários intersticiais, bronquiolite com metaplasia escamosa e congestão pulmo-

nar com graus variados de hemorragia (ABDEL-GHAFAR et al., 2008). As rotas patogênicas ativadas pelo H5NI são semelhantes às aquelas ativadas pelo vírus H1NI durante a pandemia de 1918, e estão associadas com indução de citocinas e apoptose. Além disso, algumas outras características são compartilhadas entre estes dois vírus, como a evolução para uma pneumonia viral rapidamente progressiva e alta taxa de mortalidade entre adolescentes e adultos jovens (PEIRIS; JONG, GUAN, 2007).

A principal fonte de transmissão do vírus H5NI são os pássaros, especialmente aves domésticas doentes ou mortas. A transmissão de homem para homem tem ocorrido, em profissionais da saúde e membros de uma mesma família, mas é limitada e não-sustentada (BEIGEL, 2008).

Manifestações Clínicas

As manifestações da influenza aviária variam de acordo com o subtipo viral envolvido, desde uma conjuntivite leve até pneumonia grave. O período de incubação dura de 2 a 8 dias (média de 4 dias). A maioria dos pacientes apresenta-se com febre, tosse e dispneia. Achados radiológicos incluem infiltrados intersticiais, consolidação lobar e broncogramas aéreos. Linfopenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia e aumento nos níveis de CK e de transaminases podem ocorrer. O curso clínico da infecção pelo vírus H5NI é rápido, com progressão para insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica e 68% dos pacientes desenvolvendo SARA e falência de múltiplos órgãos no período de 6 dias após o início da doença (BEIGEL, 2008; PEIRIS; JONG, GUAN, 2007).

Diagnóstico

O diagnóstico de influenza aviária requer alto índice de suspeita. Dados epidemiológicos de contatos em áreas endêmicas são úteis.

A cultura viral é o padrão-ouro para o diagnóstico. Entretanto, devido ao longo tempo necessário para o crescimento do vírus em cultura, o melhor método para o diagnóstico da infecção por influenza aviária H5NI é a detecção do RNA viral pelo método PCR. Os resultados estão disponíveis dentro de 4 a 6 horas. A acurácia diagnóstica é maior com amostras obtidas da faringe do que com swabs nasais. Amostras negativas não excluem infecção, sendo recomendadas novas coletas. Testes rápidos têm baixa sensibilidade para o diagnóstico de infecção pelo vírus H5NI (ABDEL-GHAFAR et al., 2008; PEIRIS; JONG, GUAN, 2007).

Tratamento

A primeira escolha para o tratamento da influenza aviária é o oseltamivir, devido à possibilidade de resistência de algumas cepas à amantadina e rimantadina. O tratamento precoce está associado com melhora na sobrevida. A dose e duração ótimas do tratamento com oseltamivir são incertas, mas recomendam-se doses mais altas e prolongamento do uso por 10 dias. Em áreas onde o vírus influenza H5NI pode ser suscetível à amantadina, pode associá-la com o oseltamivir, especialmente em pacientes graves (ABDEL-GHAFAR et al., 2008; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2006 e 2007a).

Prevenção

A prevenção de infecções por influenza aviária pode ser feita através da profilaxia pós-exposição, recomendações a viajantes e medidas de controle de infecção.

Contatos domiciliares de pacientes com influenza aviária devem receber profilaxia com oseltamivir. Indivíduos expostos a um caso comprovado ou possível de influenza aviária devem monitorar sua temperatura. Pessoas que viajam para regiões onde a influenza aviária

ria é endêmica nas populações de pássaros devem evitar contato com aves domésticas, inclusive visitas a supermercados onde as aves são vendidas vivas. O congelamento e refrigeração destas aves não diminuem a concentração ou virulência dos vírus encontrados na carne destes animais (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2007b)

Pacientes hospitalizados devem ser tratados com uma combinação de precauções padrão, de contato e isolamento respiratório, de preferência em quartos com pressão negativa. Para os trabalhadores da saúde são recomendados respiradores N95, aventais de mangas longas com punhos, óculos de proteção e luvas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2004).

REFERÊNCIAS

- ABDEL-GHAFAR, A. N. et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. **N Engl J Med**, v. 358, p.261-273, 2008.
- BEIGEL, J. H. Influenza. **Crit Care Med**, v. 36, n. 9, p. 2660-2666, 2008.
- BRANKSTON, G. et al. Transmission of influenza A in human beings. **Lancet Infect Dis**, v. 7, p. 257-265, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicações para uso dos Imunobiológicos Especiais nos Centros de Referência - CRIE**. Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/crie_indicacoes_271106.pdf>. Acesso em: 18 de out. 2008.
- BRIDGES, C. B.; KUEHNERT, M.J.; HALL, C. B.. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. **Clin Infect Dis**, v.37, p.1094-1101, 2003.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Influenza activity:United States and worldwide, 2007-08 season. **MMWR**, v. 57, n. 25, p. 692-697, 2008.
- COX, N. J.; SUBBARAO, K. Influenza. **Lancet**, v.354, p.1277-1282, 1999.
- COX, N.J.; SUBBARAO, K. Global epidemiology of influenza: past and present. **Annu Rev Med**, v. 51, p. 407-421, 2000.
- FALSEY, A. R. et al.. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. **J Infect Dis**, v.172, p.389-394, 1995.
- FIORE, A. E. et al. Prevention and control of influenza. **MMWR**, v. 57, p.1-60, 2008.
- FLEMING, D., HARCOURT, S.; SMITH, G. Influenza and adult hospital admissions for respiratory conditions in England 1989-2001. **Commun Dis Public Health**, v.6, p.231-237, 2003.
- FORLEO-NETO, E. et al. Influenza. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, p.267-274, 2003.
- MONTO, A. S. et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. **Arch Intern Med**, v.160, p. 3243, 2000.
- MURRAY, C. J. et al. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. **Lancet**, v.368, p.2211-15, 2007.
- OTTOLINI, M.G. et al. The cotton rat provides a useful small-animal model for the study of influenza virus pathogenesis. **J Gen Virol**, v.86, Pt 10, p. 2823-2830, 2005.
- ROHDE, G. et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-control study. **Thorax**, v. 58, p. 37-42, 2003.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Consenso para o tratamento e profilaxia da influenza (gripe) no Brasil**. Disponível em: < www.sbp.com.br>. Acesso em: 18 de out. 2008.
- STOHR, K. Avian influenza and pandemics: research needs and opportunities. **N Engl J Med**, v.352, p. 405-10, 2005.
- STUDAHL, M. Influenza virus and CNS manifestations. **J Clin Virol**, v.28, p.225-232, 2003.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Avian influenza: necessary precautions to prevent human infection of H5N1, need for virus sharing**. 2004. Disponível em: < http://www.who.int/csr/don/2004_07_16/en/>. Acesso em: 18 de out. 2008.
- _____. **WHO rapid advice guidelines on phar-**

macological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. 2006. Disponível em: < http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.6.pdf>. Acesso em: 18 de out. 2008.

_____. **Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. 2007a.** Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanagement07/pdf>. Acesso em: 18 de out. 2008.

_____. **WHO interim protocol: rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza. 2007b.** Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/draftprotocol/en/index/html>. Acesso em: 18 de out. 2008.

_____. **Pandemic preparedness.** Disponível em: < <http://www.who.int/disease/influenza/pandemic/en>>. Acesso em: 18 out. 2008.

PEIRIS, J. S. M. ; JONG, M. D.; GUAN, Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. **Clin Microbiol Rev**, v. 20, n. 2, p. 243-267, 2007.

ROTHBERG, M. B.; HAESSLER, S. D.; BROWN, R. B. Complications of viral influenza. **Am J Med**, v. 121, p.258-264, 2008.

SHINYA, K. et al.,. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. **Nature**, v. 440, p.435-8, 2006.

ZAMBOM, M. C. et al. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. **Lancet**, v. 358, p.1410-1416, 2001.

Recebido em: 29/12/2008

Aprovado em: 05/03/2009