

# Influenza Aviária

*Fowl Plague, Gripe Aviária*

**Última Atualização:**  
Fevereiro de 2016

## Importância

Os vírus da influenza aviária são altamente contagiosos e extremamente diversos e difundidos na população de aves. Acredita-se que pássaros silvestres em habitat aquático são os hospedeiros reservatórios naturais, mas aves domésticas e outros pássaros também podem ser infectados<sup>1-9</sup>. A maioria dos vírus causa somente uma doença leve em aves e são chamados de vírus da influenza aviária com baixa patogenicidade (LPAI). Os vírus da influenza aviária com alta patogenicidade (HPAI) podem desenvolver-se a partir de certos vírus LPAI, usualmente quando eles estão circulando nas criações de aves<sup>10</sup>. O vírus HPAI pode matar de 90-100% das criações e causar epidemias que podem se disseminar rapidamente, devastando a indústria avícola e resultando em restrições comerciais.<sup>2,11,12</sup> Em aves, a presença do vírus LPAI é capaz de evoluir para vírus HPAI e também pode afetar o comércio internacional.<sup>11</sup>

O vírus da influenza pode afetar ocasionalmente mamíferos, incluindo humanos usualmente após contato próximo com aves infectadas. Enquanto as infecções em pessoas são normalmente limitadas a conjuntivites ou doenças respiratórias leves, alguns vírus podem causar doença severa. Em particular, a linhagem Asiática do vírus H5N1 HPAI tem causado raras infecções, mas que ameaçam a vida, atualmente, um total de aproximadamente 850 laboratórios confirmaram casos desde 1997,<sup>13</sup> e o vírus H7N9 LPAI já causou mais de 600 casos graves na China desde 2013.<sup>14-16</sup> Os vírus da influenza aviária também podem infectar outras espécies de mamíferos, algumas vezes causam doenças severas e fatais.<sup>12,17-43</sup> Em casos raros, os vírus da influenza aviária podem se tornar adaptados para circular em espécies de mamíferos. Durante o século passado, alguns vírus causaram ou contribuíram para pelo menos três pandemias em humanos, contribuindo para a diversidade em vírus da influenza suína em porcos e também produziram um de dois vírus da influenza canina que agora está circulando entre os cães.<sup>1,44-57</sup>

## Etiologia

A influenza aviária resulta de infecções pelos vírus pertencentes ao gênero *vírus da influenza A* e família Orthomyxoviridae. Esses vírus também são chamados de vírus da influenza tipo A. Os vírus da influenza A são classificados em subespécies baseados em duas proteínas de superfície, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA). Os vírus que tinham um tipo HA 1 e tipo NA 2, por exemplo, teria o subtipo H1N2. Pelo menos 16 hemaglutininas (H1 a H16), e 9 neuraminidase (N1 a N9) foram encontradas em vírus de pássaros, enquanto dois tipos adicionais de HA e NA foram identificadas, até a data, somente em morcegos.<sup>2,6,12,58-60</sup> Algumas hemaglutininas como a H14 e H15, parecem ser incomuns, ou talvez são mantidas em espécies de pássaros silvestres ou estão em locais que não são usualmente coletados.<sup>7</sup>

Os vírus da influenza aviária são classificados como de vírus da influenza aviária de baixa patogenicidade (também chamados de pouco patogênicos) ou vírus da influenza aviária de alta patogenicidade (alta patogenicidade). O vírus é definido como HPAI ou LPAI pela sua habilidade em causar a doença severa em inoculação intravenosa em aves jovens no laboratório, ou por possuir certa característica genética que foi associada com uma virulência alta em vírus HPAI (por exemplo, a sequência de cortes nos locais de HA).<sup>2,58</sup> Usualmente, os vírus causam doença severa em criações de galinhas e perus, enquanto infecções de LPAI são geralmente mais leve em todas as outras espécies de aves. Com raras exceções, os vírus HPAI encontrados na natureza sempre contém a hemaglutinina H5 ou H7.<sup>10,61-63</sup> Duas exceções são vírus H10 que tecnicamente se encaixa na definição de HPAI se eles forem injetados diretamente na corrente sanguínea de galinhas, mas causam somente doença leve em pássaros que tonam-se infectados pela via respiratória (intranasal).<sup>62</sup> Outro vírus H10 também se encaixa na definição de HPAI; entretanto, esse vírus afeta os rins e apresentou alta taxa de mortalidade via inoculação intranasal em galinhas jovens.<sup>64</sup> Em laboratório, a inserção das sequências genéticas do vírus HPAI em não-H7 e vírus não-H5, criou alguns vírus que são patogênicos somente após a inoculação intravenosa, e outros (contendo H2, H4, H8 ou H14) que foram altamente virulentos após ambas as inoculações, intravenosa e intranasal.<sup>65</sup> Recentemente, um vírus H4N2 com uma



The Center for  
Food Security  
& Public Health



INSTITUTE FOR  
INTERNATIONAL  
COOPERATION IN  
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY  
College of Veterinary Medicine



INSTITUTO FEDERAL  
Catarinense

# Influenza aviária de alta patogenicidade

característica de assinatura genética de vírus HPAI foi isolado de uma criação de codornas naturalmente infectadas.<sup>66</sup> Esse vírus tinha características biológicas de vírus LPAI, com baixa virulência quando inoculado em galinhas.

Em casos raros, um vírus H5 ou H7 tinha assinatura genética que classifica ele como um vírus HPAI, mas causou doença leve em aves.<sup>67,68</sup> Esses vírus talvez foram isolados quando eles evoluíram para tornarem-se mais virulentos. Sua presença desencadeia as mesmas respostas reguladoras do que os vírus HPAI totalmente virulentos.

## Antígeno shift e drift em Vírus A da Influenza Aviária

O fragmento HA, e em menor grau o NA, são os principais alvos para a resposta imune e normalmente existe pouca ou nenhuma proteção cruzada entre diferentes tipos de HA ou NA.<sup>69-78</sup> Os vírus A da Influenza são bastante diversos e dois vírus que compartilham um subtipo podem ser apenas distantemente relacionados. A alta variabilidade é resultado de dois processos, mutação e rearranjo genético. Mutações causam mudanças graduais nas proteínas HA e NA do vírus, um processo chamado ‘drift antigênico’.<sup>79</sup> Uma vez que essas proteínas mudaram o suficiente, a resposta imune formada contra HA e NA pode não ser mais protetora.

Rearranjo genético pode causar mudanças mais rápidas. O genoma da influenza A consiste em 8 segmentos de gene individuais,<sup>76,77</sup> e quando dois vírus infectam a mesma célula, os segmentos do gene de ambos os vírus podem ser empacotados em um único novo vírion. Isso pode ocorrer sempre que dois vírus da Influenza replicam na mesma célula, sempre que os vírus estão adaptados a mesma espécie de hospedeiro (por exemplo, dois vírus diferentes de influenza aviária) ou que originalmente vieram de dois diferentes hospedeiros (por exemplo, um vírus da influenza aviária e um vírus da influenza suína). Um aspecto importante do rearranjo genético é que eles podem gerar vírus contendo um novo HA, e um novo NA, ou ambos. Tais mudanças abruptas, são chamadas de ‘shifts antigênicos’, que podem ser suficiente para o novo vírus evadir completamente a imunidade existente. Após um subtipo tornar-se estabelecido em uma espécie e circular por um longo tempo, shifts e drifts antigênicos podem produzir inúmeras variantes virais.

## Linhagens do vírus da influenza Aviária

Existem duas linhagens bem reconhecidas do vírus da influenza aviária, Eurásia e da América do Norte.<sup>7</sup> Como está implícito pelos nomes, os vírus da linhagem Eurásia circulam principalmente em pássaros na Eurásia, e a linhagem norte americana nas Américas. A quantidade de rearranjos entre essas linhagens parece ser diferente entre as regiões, em áreas com pouco rearranjo viral detectado ou em pássaros de populações silvestres, mas onde existe sobreposição das viagens migratórias entre pássaros existe significativo rearranjo, como no Alasca e Islândia.<sup>7,80-92</sup> Os vírus em pássaros selvagens (ou em porções dos vírus) são

mais propensos a serem transferidos entre os hemisférios das últimas regiões citadas. Informações limitadas da América Central e América do Sul sugerem que muitos ou a maioria dos vírus nessas regiões são intimamente relacionados com a linhagem norte-americana, mas co-circulam com alguns vírus exclusivos da América do Sul (por exemplo uma linhagem altamente diferente identificada pela primeira vez na Argentina).<sup>93-95</sup> Os vírus na Nova Zelândia e Austrália podem ser isolados geograficamente até certo ponto, embora existe também uma evidência de misturas com vírus de outras áreas.<sup>96-98</sup>

## Transferência do vírus influenza entre as espécies

Embora os vírus da Influenza A são adaptados para circular em hospedeiros específicos, eles podem ocasionalmente infectar outras espécies. Na maioria dos casos, os vírus não podem ser transmitidos eficientemente entre membros dessas espécies, e logo desaparecem.<sup>1,5,12,31,45,50,79,99-105</sup> Em raras ocasiões, entretanto, um vírus continua a circular no novo hospedeiro, seja “inteiro” ou após rearranjo com outro vírus influenza.<sup>45,46,50-55,57,102,106,107</sup> Alguns vírus da influenza A tornaram-se adaptados para circular em suínos (vírus da influenza suína), cavalos (vírus da influenza equina), humanos (vírus da influenza A em humanos) e em cães (vírus da influenza canina). Acredita-se que os antepassados desses vírus se originaram em aves, quer num passado distante ou recente.<sup>1-5,7,50,51,108</sup> Outras informações sobre a transmissão do vírus entre espécies podem ser encontradas na ficha técnica ‘Influenza’.

## Espécies Afetadas

### Pássaros selvagens

A grande maioria dos vírus LPAI são mantidos por pássaros silvestres assintomáticos, particularmente em zonas úmidas e outros habitats aquáticos, os quais acredita-se serem seus hospedeiros reservatórios naturais.<sup>1-9</sup> Algumas espécies podem manter o vírus por períodos longos, enquanto outros podem ser hospedeiros de disseminação. Infecções são particularmente comuns entre membros da ordem Anseriformes (aves aquáticas, como patos, gansos e cisnes) e duas famílias dentro da ordem Charadriiformes, os Laridae (gaivotas e andorinhas) e Scolopacidae (aves aquáticas).<sup>1-3,5-9,46,84,89,109-113</sup> Entretanto, as infecções podem ser incomuns em alguns membros dessas ordens. Dentro dos Laridae, os vírus tendem a ocorrer com mais frequência em gaivotas do que em andorinhas.<sup>9</sup> A prevalência da infecção entre aves migratórias (pernaltas) é reportada como sendo alta em algumas áreas, mas baixa em outras.<sup>92,97,109</sup> Espécies aquáticas pertencentes a outras ordens ocasionalmente tem alta taxas de infecção, e também podem estar envolvidas na epidemiologia dessa doença.<sup>9,114,115; 116 apud 115</sup> Por exemplo, as infecções entre aves marinhas parecem ser particularmente comum em airos (*Uria* spp.).<sup>117</sup>

Os subtipos de influenza mais comuns em pássaros silvestres podem diferir entre espécies e regiões e podem mudar ao longo do tempo.<sup>7,111,112,115,117-119</sup> Pássaros

# Influenza aviária de alta patogenicidade

migratórios, os quais podem voar longas distâncias, podem espalhar o vírus com outras populações nos locais de pousada, parada ou invernagem.<sup>7</sup> A diversidade dos vírus parecem ser particularmente alta entre pássaros charadriiformes.<sup>7,109</sup> Alguns subtipos de gripe aviária parecem ter uma gama limitada de hospedeiros. Exemplos incluem os vírus H13 e H16, os quais foram encontrados principalmente em gaivotas e andorinhas, e vírus H14, que foi detectado raramente e apenas em poucas espécies (por exemplo em alguns patos, patos aquáticos e uma gaivota de arenque).<sup>7,80,84,112,120-126</sup> Esses vírus podem raramente (ou nunca) ser transferidos para galinhas.

O vírus LPAI também podem infectar pássaros selvagens que vivem em terra (aves terrestres), como as aves de rapina e passeriformes, mas sobre condições normais, as infecções parecem ser incomuns nessas espécies e acredita-se que eles não sejam reservatórios importantes.<sup>8,9,127-136</sup> Altas taxas de infecção são ocasionalmente relatadas em espécies individuais e em um estudo no Vietnã, os vírus eram particularmente comuns em algumas aves terrestres que se alimentavam em bando, com uma prevalência alta em aves olhos brancos japoneses (*Zosterops japonicus*).<sup>129,135</sup> Da mesma forma um estudo na África Central e Ocidental detectou RNA do vírus da influenza em uma porcentagem excepcionalmente alta de pássaros passeriformes.<sup>137</sup>

HPAI vírus não é usualmente encontrado em aves selvagens, embora eles possam ser isolados de forma transitória perto de surtos em aves.<sup>131</sup> Exceções incluem a linhagem do vírus Asiático H5N1 e alguns dos seus recombinantes (por exemplo., o vírus H5N8), os quais foram encontrados repetidamente em pássaros silvestres, um vírus H5N3 isolado de surtos entre andorinhas na década de 1960, um vírus H7N1 que foi isolado de um lugre silvestre doente, *Carduelis spinus* e um vírus H5N2 encontrado em alguns patos e gansos silvestres assintomáticos na África.<sup>27,32,108,138-164</sup>

## Aves e mamíferos domésticos

Quando os vírus LPAI de aves silvestres são transferidos para aves domésticas, eles podem circular ineficiente e desaparecer; tornar-se adaptado ao novo hospedeiro e continuar circulando como vírus LPAI; ou se contém H5 ou H7, eles podem evoluir para o vírus HPAI.<sup>4,10,12</sup> Uma vez que o vírus foi adaptado a aves domésticas, raramente se reestabelece em aves silvestres.<sup>10</sup> Os vírus HPAI e LPAI foram encontrados em muitas aves domésticas, incluindo galinhas domésticas, aves de caça, patos, gansos, ratitas, pombos e aves de gaiolas; entretanto, algumas espécies parecem ser mais resistentes a infecções e/ou doenças que outras.<sup>2,27,72,146,147,149-151,165-190</sup> Por exemplo, existem poucos relatos de infecções em psitacídeos, e pombas parecem ser relativamente resistentes a infecção comparado com aves domésticas.

A infecção pelo vírus da influenza foi detectada ocasionalmente em numerosas espécies de mamíferos. Algumas dessas espécies incluindo gatos, cães, suínos, cavalos, burros, martas e vários mamíferos selvagens e de cativeiro.<sup>12,20-35,37,40,43,99,191-204</sup> Furões podem ser infectados experimentalmente com muitos vírus.

## Principais linhagens virais e espécies susceptíveis

Aves podem ser infectadas por diferentes LPAI e vírus HPAI, pertencentes a múltiplos subtipos, mas três linhagens virais são atualmente particularmente preocupantes. Alguns desses vírus também foram reportados em mamíferos.

### Variedade dos hospedeiros da linhagem Asiática H5N1 do vírus da gripe aviária e combinações, incluindo H5N8

A linhagem A/ganso/Guangdong/1996 ('linhagem asiática') do vírus H5N1 HPAI foi a primeira a surgir entre os frangos na China no final dos anos 90, e tornou-se generalizada e muito diversificada. Algumas variantes do H5N1 diferem na sua virulência para mamíferos e/ou pássaros.<sup>150,210,212</sup> Os vírus HPAI H5N2, H5N5, H5N6 e H5N8 resultaram da combinação entre a linhagem Asiática dos vírus H5N1 e foram reportados entre frangos na Ásia.<sup>213-219</sup> Os vírus H5N8 tornaram-se difundidos entre aves na Ásia e Europa em 2014.<sup>158,220</sup> Eles chegaram na América do Norte no final de 2014, e se combinaram com linhagem da América do Norte, vírus que produzem uma única variante de outros subtipos como H5N1 e H5N2.<sup>157,159-161,220-224</sup> (Salvo outras especificações, "os vírus da linhagem Asiática H5N1" geralmente se referem aos vírus originais que circulam no Hemisfério Oriental e não aos vírus combinados da América do Norte que contém a linhagem NA norte-americana).

Se pássaros selvagens podem manter os vírus H5 da linhagem Asiática por longos períodos (ou indefinitivamente) ou são repetidamente infectados de frangos, ainda é controverso.<sup>143,148,155,225-227</sup> Entretanto, há fortes evidências que os pássaros silvestres podem transferir os vírus H5N1 HPAI e alguns das suas combinações (por exemplo, H5N8) para novas regiões geográficas.<sup>138,139,157-160,220,227</sup>

Os vírus H5N1 HPAI da linhagem Asiática parecem ter uma gama de hospedeiros bastante variada de pássaros silvestres pertencentes a diferentes ordens, incluindo os Anseriformes e Charadriiformes.<sup>27,32,108,143-156</sup> Ambos casos clínicos e infecções assintomáticas foram descritas.<sup>27,152,155,164,228</sup> Esses vírus também podem infectar muitas espécies de mamíferos e sua variedade completa de hospedeiros provavelmente ainda não é conhecida. Eles foram encontrados em suínos, gatos, cães, burros, tigres (*Panthera tigris*), leopardos (*Panthera pardus*), leopardos-nebulosos (*Neofelis nebulos*), leões (*Panthera leo*), gatos dourados Asiáticos (*Catopuma temminckii*), marta da pedra (*Mustela foina*), guaxinim (*Nyctereutes procyonoides*), civet de palmeira de Owston (*Chrotogale owstoni*), pika-de-platô (*Ochotona curzoniae*) e martas selvagens (*Mustela vison*).<sup>12,17-37</sup> Evidências sorológicas da infecção ou exposição também foi reportadas em cavalos e guaxinins.<sup>20,229-231</sup> Infecções experimentais foram estabelecidas em gatos, cães, raposas, porcos, furões, ratos de laboratório, macacos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) e coelhos.<sup>17,27,31,34,108,151,192,212,232-240</sup> Em roedores, a susceptibilidade pode diferir entre espécies. Um grupo

## Influenza aviária de alta patogenicidade

encontrou pouco ou nenhuma evidência para infecções produtivas em ratos pretos (*Rattus rattus*) infectados experimentalmente embora eles soroconverteram. Bovinos podem ser infectados experimentalmente com vírus isolado de gatos,<sup>240</sup> mas estudos no Egito detectaram nenhum anticorpo para os vírus H5N1 em bovinos, bubalinos, ovinos ou caprinos, sugerindo que essas espécies normalmente não são infectadas.<sup>229</sup>

Algumas combinações das linhagens Asiáticas H5, como o vírus H5N2 recuperado de um cão doente na China, pode ser capaz de causar doença em mamíferos.<sup>40-42</sup> Esses vírus H5N2 podem ser transmitidos de cães infectados experimentalmente para cães, galinhas e gatos.<sup>40-42</sup> Não houve relatos de doenças causada por vírus H5N8 da linhagem Asiática em mamíferos a partir de Fevereiro de 2016, embora cães soropositivos foram detectados em algumas fazendas infectadas na Ásia.<sup>242</sup> Experimentos laboratoriais iniciais em furões e camundongos reportaram baixa a moderada virulência nessas espécies, sugerindo que a circulação atual do vírus H5N8 pode ser menos patogênica em mamíferos do que em alguns isolados H5N1.<sup>242-244</sup> A replicação do vírus H5N8 foi ineficiente em cães infectados experimentalmente, os quais desenvolveram os sinais clínicos, enquanto gatos foram mais susceptíveis a tornar-se infectados e tiveram sinais leves e transitórios.<sup>242</sup> Os ratos pretos inoculados com o vírus H5N8 não soroconverteram ou disseminaram o vírus.<sup>241</sup> Os vírus H5N6 da linhagem Asiática foram isolados de suínos aparentemente saudáveis na China.<sup>39</sup>

### Variedade de hospedeiros do vírus da influenza aviária H9N2 (LPAI) Euro-asiático

O vírus H9N2 (LPAI) da linhagem Euro-asiática é atualmente disseminado entre frangos em algumas áreas e tornou-se bastante diverso, com várias combinações, incluindo algumas que repartiram genes internos com os vírus H5N1.<sup>195,245-249</sup> Os vírus H9N2 foram detectados em aves silvestres incluindo algumas espécies terrestres.<sup>249-251</sup>

Os vírus H9N2 foram encontrados ocasionalmente em suínos e podem algumas vezes causar sinais clínicos nessa espécie.<sup>193-196,252,253</sup> Eles também foram detectados em martas de fazenda<sup>204,254</sup> e cães<sup>35,43</sup> e evidências sorológicas da infecção em gatos que moram próximo a mercados de aves vivas na China foram encontradas,<sup>255</sup> bem como em macacos performáticos em Bangladesh, e pikas-de-platô selvagens na China.<sup>202,256</sup> Cães e gatos podem ser infectados experimentalmente com alguns isolados, embora a replicação do vírus foi limitada em alguns estudos.<sup>57-259</sup> Infecções experimentais também foram estabelecidas em martas e pikas.<sup>202,204</sup> As variantes H9N2 podem diferir em sua habilidade de replicar em mamíferos e/ou causar doença.<sup>247,248,253</sup> Em um estudo, suínos infectados experimentalmente eliminaram dois isolados H9N2 que se originaram de aves; entretanto, um isolado H9N2 de aves selvagens não apresentou replicação em suínos.<sup>253</sup>

### Variedade de hospedeiros do vírus zoonótico H7N9 da influenza aviária

Um vírus H7N9 LPAI, que foi recentemente causador de sérios surtos em humanos na China, circula em frangos comerciais.<sup>14,15,260-264</sup> Esse vírus adquiriu alguns genes do vírus H9N2.<sup>261,265</sup> Tem se diferenciado consideravelmente desde sua introdução e linhagens regionais distintas agora existem.<sup>266</sup>

Entre pássaros, a infecção foi encontrada principalmente em frangos (e uma amostra ambiental de mercado de frangos, fazendas e locais similares), embora esse vírus ou seus ácidos nucléicos também foram detectados em duas pombas, um pardal assintomático (*Passer montanus*) e aves aquáticas.<sup>264,267,268</sup> Se aves silvestres desempenham um papel na disseminação desses vírus ainda é incerto.<sup>264,268,269</sup> Infecções experimentais foram estabelecidas em codornas (*Coturnix coturnix japonica*) no Japão, várias espécies de patos, gansos Embden, pombas, mandarins (*Taeniopygia guttata*), manons (*Lonchura striata domestica*), pardais de casa (*Passer domesticus*), pardais de árvore, periquitos (*Melopsittacus undulates*) e corvos selvagens (*Corvus macrorhynchos*).<sup>241,270-272</sup> Pombas e patos de Pequim foram relativamente resistentes a infecção, e codornas transmitiram o vírus eficientemente para outros pássaros, pombas e patos de Pequim não.<sup>270,272</sup> Alguns pássaros e periquitos eliminaram títulos elevados em secreções orofaríngeas em um estudo.<sup>271</sup> Outro grupo encontrou que corvos eliminaram baixos títulos de vírus H7N9, mas nenhum vírus foi recuperado de pardais, apesar da soroconversão.<sup>241</sup>

Não há relatos de doença em mamíferos a partir de Fevereiro 2016, e nenhuma evidência de infecção por H7N9 foi encontrada entre cães de rua que moram próximo a mercados de aves vivas.<sup>35</sup> Em um estudo experimental, isolados de humanos podem infectar porcos miniaturas, furrões, camundongos de laboratório e macacos cynomolgus.<sup>273-275</sup> Até o momento, não há nenhum relato de suínos infectados na China<sup>264</sup>, e uma pesquisa sorológica relatou baixa ou nenhuma evidência de exposição nessas espécies.<sup>276</sup> Nenhum vírus foi recuperado de ratos pretos infectados experimentalmente, embora eles soroconverteram.<sup>241</sup>

Os vírus H7N7 LPAI que se assemelham a estes vírus H7N9 em alguns dos seus genes também foram identificados entre frangos na China e podem ter potencial para infectar mamíferos.<sup>265</sup>

### Outros vírus da influenza reportados em mamíferos

As infecções causadas por outros vírus da influenza são reportadas esporadicamente em mamíferos. Além disso a linhagem de vírus Asiático H5 e Euro-ásia H9N2, vários subtipos (por exemplo, H4, H5N2, H6N6, H7, H10N5 e H11N2) foram isolados ocasionalmente em suínos, especialmente na Ásia e anticorpos aviários do vírus H3 também foi encontrado.<sup>99,193-195,197-201,276,277</sup> Enquanto muitas infecções com vírus da influenza são transitórias, alguns vírus da influenza suína estáveis são inteiramente de origem

aviária ou contém segmentos de genes de origem aviária.<sup>45,46,55,57,193,194,252</sup> Um vírus aviário H3N8 afetou cavalos na China por um breve período de tempo, começou em 1989, mas não persistiu por longo período.<sup>78,279</sup> Um vírus H10N4 foi responsável por uma epidemia em martas de fazenda na Europa<sup>31</sup> e infecções experimentais com o vírus da influenza H3N8, H4N6, H5N3, H7N7, H8N4 e H11N4 foi estabelecido em outras espécies.<sup>1,31</sup>

Gatos foram infectados experimentalmente com alguns vírus LPAI (H1N9, H6N4, e H7N3) de aves aquáticas (Anseriformes), bem como com os vírus H7N6 HPAI isolados de doenças humanas fatais.<sup>280-282</sup> Evidências sorológicas foram reportadas em cães,<sup>283</sup> um vírus H6N1 foi isolado de um cão com coinfeção com vírus da cinomose e cães<sup>38</sup> foram infectados experimentalmente com um vírus H6N1 LPAI.<sup>284</sup> Suínos domesticados na América do Sul apresentaram anticorpos para os vírus da influenza H5.<sup>285</sup>

Alguns estudos investigaram animais selvagens; entretanto, anticorpos para os vírus H4 e H10 foram encontrados em guaxinins nos EUA (além disso anticorpos para os vírus H1 e H3, os quais também puderam originar-se de mamíferos), e anticorpos para os vírus H3N8, possivelmente de origem aviária foram reportados de guaxinins no Japão.<sup>231,286,287</sup> Guaxinins podem ser infectados experimentalmente com o vírus aviário H4N8,<sup>286</sup> guambá (*Mephitis mephitis*) com vírus H4N6 e H3N8, e coelhos com o vírus H4N6.<sup>288,289,290</sup> apud <sup>288</sup> Um número de vírus da influenza (H3N3, H3N8, H7N7, H4N5, H4N6 e H10N7), intimamente relacionados com os vírus aviários, foram isolados de animais marinhos.<sup>1,31,203,291-293</sup> Semelhantemente, os vírus H1N3, H13N2 e H13N9 provavelmente tem origem aviária, foram isolados de baleias.<sup>1,31</sup> Anticorpos para vários subtipos, alguns mantidos somente em pássaros, também foram detectados em animais marinhos, e em alguns casos leões marinhos, morsas (*Odobenus rosmarus*) ou golfinhos.<sup>31,291,294-296</sup>

Camundongos (*Mus musculus*) e furões servem como modelos para infecções em mamíferos com o vírus da influenza, incluindo os vírus aviários da influenza.<sup>297-305</sup> A maioria das cobaias de laboratório, tiveram um gene defeituoso (Mx1) comparado com seus progenitores selvagens.<sup>306-308</sup> Entretanto, um estudo recente sugeriu que o rato selvagem *Mus musculus* também pode ser susceptível a inoculação experimental com certos vírus LPAI.<sup>306</sup> Camundongos selvagens no local de um surto de influenza aviária H5N8 em aves, tiveram evidências sorológicas de infecção com os vírus de influenza A (seja aviário ou mamífero), mas testes confirmatórios e identificação do sorotipo não puderam ser feitos devido ao baixo volume de amostras e o vírus não foi ser detectado diretamente.<sup>306</sup> Alguns outros estudos não encontraram nenhuma evidência para os vírus da influenza em ratos selvagens.<sup>309-311</sup>

## Potencial zoonótico

Os dois vírus da influenza mais comuns reportados de casos clínicos humanos foram da linhagem Asiática H5N1 vírus HPAI e recentemente H7N9 vírus LPAI na China.

<sup>14,15,46,108,260-264,312</sup> Não existe atualmente relato de infecções humanas causadas pela linhagem Asiática H5N8, embora quatro infecções com o vírus H5N6 foram detectados na China desde 2014.<sup>16,313-315</sup> A doença causada por outros subtipos também foi reportada esporadicamente com casos clínicos documentados causados por H9N2 (linhagem Euro-ásia), H6N1 e múltiplo H7 e H10 vírus da influenza aviária.<sup>101,108,291,316-337</sup> Se estas infecções são verdadeiramente menos comuns do que os subtipos, como o H5N1, não é claro: vírus que tende a causar doenças mais leves (por exemplo vírus H9N2) são menos comum de ser identificados do que os que causam doença severa. Pesquisas sorológicas em algumas populações altamente expostas sugerem a possibilidade de baixo nível de exposição a tipos HA encontrados em pássaros, incluindo H4, H5, H6, H7, H9, H10, H11 e H12.<sup>195,328,338-354</sup> Voluntários humanos também foram infectados com algum subtipo (por exemplo H4N8, H10N7 e H6N1), e algumas vezes desenvolvem sinais respiratórios leves e outros sintomas de influenza.<sup>328</sup> A adaptação a humanos é possível, embora rara, e algumas pandemias humanas anteriores foram causadas por vírus parcial ou totalmente aviários.<sup>1,44-46,48,49,355</sup>

## Distribuição Geográfica

Os vírus LPAI são cosmopolistas em pássaros silvestres, embora os vírus específicos diferem entre as regiões.<sup>1,7,93,96</sup> Enquanto os vírus LPAI também foram comuns entre as aves ao mesmo tempo, programas de controle em nações desenvolvidas agora geralmente excluem esses vírus de aves comerciais criadas confinadas.<sup>3</sup> Mesmo em locais onde esses programas existem, os vírus LPAI podem estar presente em aves criadas em quintais, aves silvestres, mercados de aves vivas e fontes similares.<sup>3</sup> As linhagens de vírus Euro-ásia H9N2 são atualmente difundidas entre aves em parte da Ásia e do Oriente Médio.<sup>356-359</sup> Foram detectados em pássaros selvagens na Europa, onde também causaram alguns surtos em bandos de aves e foram isolados da aves de caça.<sup>250,360,361</sup> O vírus zoonótico H7N9 LPAI causou surtos na China continental e não foi reportado em outras regiões, com exceção de casos importantes de viajantes.<sup>14,15,362,363</sup>

Os vírus HPAI são erradicados de todos os pássaros domesticados, sempre que possível, e países desenvolvidos são atualmente livres de HPAI. A linhagem da Ásia H5N1 HPAI são atualmente considerados endêmicos entre aves em algumas nações da Ásia e do Oriente Médio, com surtos ocorrendo em outros países do Hemisfério Oriental.<sup>12</sup> Os vírus H5N1 também podem ser encontrados em pássaros selvagens na Euro-ásia,<sup>27,143,145-148,150,226,227,364,365</sup> mas não foram detectados nas Américas, Austrália ou Nova Zelândia a partir de Fevereiro de 2016.<sup>27,80-86,366,367</sup> As linhagens Asiáticas HPAI H5N8 foram amplamente reportados na Ásia e Europa em 2014 e atingiram a América do Norte (a região do Pacífico Noroeste) no final de 2014.<sup>220,221</sup> Na América do Norte, esses vírus foram rearranjados com a linhagem de vírus da América do Norte para gerar vírus únicos de outros subtipos como o H5N1 e H5N2 (por exemplo, contém HA do vírus H5N8 e Na do vírus LPAI da América do

## Influenza aviária de alta patogenicidade

Norte).<sup>157,221</sup> Se os vírus H5N8 ou qualquer outro desses rearranjos irão persistir nas Américas ainda é incerto. A erradicação no mundo todo da linhagem de vírus H5 não é esperada em um futuro próximo.<sup>12,368</sup>

### Transmissão

O vírus da influenza aviária são disseminados pelas fezes e secreções respiratórias dos pássaros, embora uma quantidade relativa de vírus possa variar com os vírus específicos, hospedeiros específicos e outros fatores.<sup>1,2,58,79,369,370</sup> As fezes contém grandes quantidades de vírus em aves aquáticas, e a rota fecal-oral acredita-se ser predominante em reservatórios de aves selvagens.<sup>7,150,371,372</sup> A transmissão fecal-cloaca também pode ser possível mas a transmissão respiratória normalmente possui pouca ou nenhuma influência.<sup>7</sup> Entretanto, existem algumas exceções. Alguns vírus que foram adaptados a galinhas, como por exemplo os isolados recentes da linhagem Asiática do vírus H5N1 HPAI, podem ser encontrados em maiores quantidades em secreções respiratórias do que nas fezes, mesmo em aves aquáticas silvestres.<sup>150,172,373,374</sup> Existem relatos de alguns vírus LPAI encontrados principalmente em suabes respiratórios de aves aquáticas silvestres<sup>375</sup>, e a disseminação respiratória pode ser importante em alguns casos de aves silvestres terrestres.<sup>7,133</sup>

Uma vez que o vírus da influenza aviária entrou em uma população de aves, ele pode espalhar-se pela propriedade por ambas as rotas, fecal-oral e aerossóis, devido a proximidade das aves. Os fômites podem ser importante fonte de transmissão e mosquitos podem atuar como vetores mecânicos.<sup>2,4,376,377</sup> A possibilidade de transmissão pelo vento do vírus HPAI entre as fazendas foi sugerida em um estudo,<sup>378</sup> mas não foi conclusivamente demonstrado. O vírus da influenza aviária também foi encontrado em gema e clara de ovos de galinhas, perus e codorna, infectados com o vírus da HPAI.<sup>379-385</sup> Embora o vírus da HPAI infecte ovos, eles dificilmente choquem. Ovos quebrados podem transmitir o vírus para outros pintinhos no incubatório. Isso pode ser possível para os vírus na casca do ovo, mas as evidências atuais sugerem que é muito raro, se isso ocorrer.<sup>379,386</sup>

Por quanto tempo os pássaros continuam contaminados difere entre as espécies e varia com a severidade da infecção (aves e perus infectados com os vírus HPAI morrerem bastante cedo após a infecção). A maioria das galinhas usualmente excreta o vírus LPAI por uma semana e a minoria do bando por duas semanas mas, aves individuais de algumas espécies, incluindo aves aquáticas podem disseminar alguns vírus LPAI ou HPAI por algumas semanas no laboratório.<sup>46,132,168,387-389</sup>

### Transmissão do vírus da Influenza Aviária em mamíferos

Pessoas e outros mamíferos são usualmente infectados com os vírus da influenza aviária durante contato próximo com pássaros infectados ou seus tecidos, embora contato indireto via fômites ou outros meios também acredita-se ser possível.<sup>12,15,23,25,26,29,30,33,191,233,390-400</sup> A transmissão

respiratória é provável ser uma importante via de exposição e os olhos também podem agir como um ponto de entrada.<sup>274,303,305,401,402</sup> Algumas infecções por vírus H5N1 HPAI em animais e raros casos humanos foram relacionados com a ingestão de tecidos crus de pássaros infectados.<sup>22,23,25,26,29,30,33,233,393,398,399</sup> Gatos domésticos em um abrigo de animais foram infectados por fezes de aves contaminadas.<sup>191</sup> Experimentos com alimentação fornecem evidências que os vírus H5N1 pode entrar no corpo pela via oral em gatos, suínos, furões, ratos, hamsters e raposas e a transmissão pode ser confirmada em gatos pela inoculação direta do vírus no trato gastrointestinal.<sup>22,30,233,235,236,398,403,404</sup> Em humanos, a evidência mais forte para a transmissão oral é de duas pessoas que tornaram-se infectados com a linhagem do vírus H5N1 após comer sangue de pato não cozido.<sup>398</sup> Existem outros casos humanos onde a ingestão provavelmente ocorreu, mas rotas adicionais de exposição também haviam.<sup>399</sup>

Um experimento em furão sugere que alguns vírus podem ser transmitidos para fetos, quando eles estão com alta viremia durante infecções sistêmicas.<sup>405</sup> Antígenos virais e ácidos nucleicos também foram encontrados em fetos de uma mulher que morreu de infecção pela linhagem Asiática H5N1.<sup>406</sup> Transmissão placentar parece ser menos provável de acontecer com os vírus da influenza aviária que somente se replicam no trato respiratório.

### Transmissão de vírus da gripe aviária de hospedeiro para hospedeiro em mamíferos

Animais infectados e pessoas disseminam os vírus da influenza aviária em secreções respiratórias. A disseminação por fezes foi reportada ocasionalmente, embora sua importância ainda é incerta.<sup>407,408</sup> Alguns vírus da influenza aviária que foram detectados em fezes incluem os vírus da linhagem Asiática H5N1 em humanos e em gatos e raposas infectadas experimentalmente; os vírus H7N9 e os vírus Euro-asiáticos H9N2 em cães infectados experimentalmente.<sup>29,235-239,257,409-412</sup> A maioria dos estudos usou PCR e a presença do vírus influenza vivo em fezes foi confirmado pelo isolamento do vírus em raros casos. A fonte desses vírus é ainda incerta e pode ter sido através de fluidos respiratórios, mas a linhagem Asiática dos vírus HPAI H5N1 parece ser capaz de se replicar em tecido intestinal de humanos.<sup>413</sup> Há também relatos de vírus da linhagem Asiática H5N1 HPAI na urina de alguns mamíferos.<sup>31</sup>

Transmissão sustentada dos vírus da influenza aviária é um evento raro em mamíferos, mas a transmissão limitada de hospedeiro-hospedeiro tem causado surtos de infecções ou casos em animais (por exemplo, surtos causados por vírus H10N4 e H9N2 em martas e vírus H3N8 em cavalos).<sup>1,31,193-195,199,291,292,414</sup> H9N2 não pareceu disseminar-se facilmente entre suínos em um experimento, embora esses animais disseminaram o vírus.<sup>253</sup> A transmissão entre animal-animal da linhagem Asiática dos vírus H5N1 HPAI foi reportado entre tigres em um surto no zoológico e entre gatos, experimentalmente.<sup>26,233,235</sup> Entretanto, gatos assintomáticos infectados naturalmente, excretaram esse vírus apenas

## Influenza aviária de alta patogenicidade

esporadicamente e não houve evidências de que eles os transmitiram a outros gatos.<sup>191</sup> Em outro estudo não houve evidências da transmissão de vírus H5N1 entre um pequeno número de cães e gatos infectados experimentalmente.<sup>237</sup> Um experimento indicou que os vírus H5N1 não disseminaram-se entre suínos,<sup>17</sup> mas evidências recentes da Indonésia sugerem que a transmissão limitada entre suíno-suíno ocorreu dentro de rebanhos naturalmente infectados.<sup>415</sup> Cães infectados experimentalmente foram capazes de transmitir o vírus H5N2 da linhagem Asiática para outros cães, galinhas e gatos.<sup>40-42</sup> Em contrapartida, nenhuma transmissão entre cães foi observada do vírus H5N8 da linhagem Asiática e pouca ou nenhuma transmissão ocorreu em gatos experimentalmente infectados apesar da disseminação do vírus.<sup>242</sup>

Enquanto a maioria das pessoas infectadas não parece transmitir os vírus da influenza aviária para outros, incluindo membros familiares,<sup>316-318,321</sup> os vírus H5N1 HPAI da linhagem Asiática são capazes de ser transmitidos de pessoas para pessoa em casos raros,<sup>394-397</sup> e um vírus H7N7 HPAI foi encontrado em alguns familiares dos trabalhadores que trabalham com aves comerciais na Holanda.<sup>321,416</sup> Da mesma forma, os vírus H7N9 na China não pareceu se disseminar rapidamente entre pessoas, mas a transmissão entre humanos foi suspeitada em algumas grupos de famílias e um caso de transmissão nosocomial suspeita em um hospital.<sup>15,362,391,392,417-423</sup> Contato próximo, sem proteção, parece ser necessário para a transmissão de qualquer vírus.<sup>394-397,420,421</sup> Algumas vezes a transmissão entre pessoas pode ser difícil de distinguir da exposição a uma fonte comum do vírus (por exemplo, fômites).

Alguns autores também especularam sobre a possibilidade da transmissão do vírus entre mamíferos e pássaros em ecossistemas silvestres, baseado em evidências do Lago Qinghai, China, onde os vírus H5N1 relacionados com os encontrados anteriormente em pikas de platô silvestres<sup>192</sup> foram isolados de pássaros mortos migratórios em 2009-2010, embora esse grupo não foi encontrado em aves aquáticas nesse local em 2007.<sup>424</sup> Entretanto, não há evidências sorológicas da exposição do vírus H5 em um estudo recente em pikas de platô selvagens nessa área, apesar da evidência de exposição aos vírus H9.<sup>202</sup>

### *Sobrevivência do Vírus da Influenza no ambiente*

A transmissão fecal-oral do vírus da influenza aviária em aves pode ser facilitada pela sobrevivência prolongada em alguns ambientes. A persistência desse vírus pode ser influenciada por muitos fatores, como a quantidade inicial do vírus; temperatura e exposição ao sol; a presença de material orgânico; pH e salinidade (vírus na água); a umidade relativa (em superfícies sólidas ou em fezes); e, em alguns estudos, pela cepa viral.<sup>387,425-439</sup> Os vírus da influenza aviária sobrevivem melhor no ambiente em baixas temperaturas, e alguns estudos sugerem que eles são mais persistentes em água fresca e salobra do que em água salgada.<sup>387,388,425,426,428,430,432,434,435,439-442</sup> Alguns vírus podem sobreviver por várias semanas a vários meses ou mais em

água destilada ou água ambiental esterelizada, especialmente sob condições de frio.<sup>425,426,428-430</sup> Entretanto, a presença da flora microbiana natural pode reduzir consideravelmente sua sobrevivência em água e por algumas temperaturas, vírus podem permanecer viáveis por somente alguns dias (ou menos, em alguns ambientes) até poucas semanas.<sup>429-431,434,443</sup> Outros fatores físicos, químicos ou biológicos em ambientes aquáticos naturais também podem influenciar a persistência.<sup>429,430,442,443</sup> Ciclos de congelamento e descongelamento podem ajudar os vírus da influenza a se inativar em climas frios.<sup>433</sup>

Em fezes, algumas observações anedóticas do campo declaram que os vírus LPAI podem sobreviver por pelo menos 44 ou 105 dias, mas as condições não foram especificadas.<sup>425</sup> Sob condições laboratoriais controladas, os vírus LPAI ou HPAI persistem nas fezes de menos de 1 dia até 7 dias em temperatura de 15-35°C (59-95°F), dependendo do teor de umidade das fezes, proteção do sol e outros fatores.<sup>388,432,434,436,440,441,444</sup> A 4°C (39°F), alguns vírus sobreviveram por no mínimo 30-40 dias em dois estudos,<sup>434,440</sup> mas eles permaneceram viáveis por tempos que variam de menos de 4 dias a 13 dias em dois relatos recentes.<sup>432,441</sup> Em várias superfícies sólidas e protegidas da luz solar, foi relatado que os vírus persistiram por no mínimo 20 dias e até 32 dias a 15-30°C (59-86°F);<sup>388</sup> e por no mínimo 2 semanas a 4°C se a umidade relativa for baixa,<sup>432</sup> mas também por menos de 2 dias em superfícies porosas (bandejas de tecidos ou ovo) ou menos de 6 dias em superfícies não porosas em temperatura ambiente.<sup>445</sup> A sobrevivência foi maior em penas do que em outros objetos em dois estudos: no mínimo 6 dias a temperatura ambiente em um estudo,<sup>445</sup> e 15 dias a 20°C (68°F) e 160 dias a 4°C em outro relato.<sup>441</sup> Alguns vírus persistem por 13 dias no solo,<sup>432</sup> por mais de 50 dias (20°C) ou 6 meses (4°C) em carne de frango (pH 7),<sup>427</sup> e por 15 dias mantido em fluido alantóico a 37°C (99°F).<sup>438</sup> A exposição direta a luz solar geralmente reduz a sobrevivência o vírus.<sup>432</sup> Amostras ambientais no Camboja sugeriram que a persistência do vírus em ambientes tropicais pode ser rápida: embora o RNA dos vírus H5N1 HPAI da linhagem Asiática foi encontrada em muitas amostras incluindo poeira, lama, solo, palha, e água, o vírus vivo só pode ser isolado de uma poça de água.<sup>446</sup>

### **Desinfecção**

Os vírus da Influenza A são susceptíveis a uma grande variedade de desinfetantes incluindo hipoclorito de sódio, 60% a 95% etanol, compostos de amônia quaternária, aldeídos (guataraldeído, formaldeído), fenóis, ácidos, iodo povidine e outros agentes.<sup>79,425,447-450</sup> Os vírus da Influenza A podem ser inativados pelo calor de 56-60°C (133-140°F) por um mínimo de 60 minutos (ou altas temperaturas por curtos períodos de tempo), bem como pela radiação ionizante ou pH extremos (pH 1-3 ou pH 10-14).<sup>79,388,425,447,449</sup> Um relato recente sugeriu que os vírus da influenza A podem diferir em termoestabilidade a 50°C e que os vírus zoonóticos H7N9 na China podem ser mais estáveis do que alguns outros vírus nessa mesma temperatura.<sup>451</sup>

## Infeções em Animais

### Período de Incubação

O período de incubação em aves pode ser de algumas horas a alguns dias em pássaros individuais e até duas semanas em lotes de aves.<sup>2,3,79</sup> Um período de incubação de 21 dias, que leva em consideração a dinâmica de transmissão do vírus, é usado para uma população aviária no contexto do controle da doença.<sup>2</sup> O período de incubação para os vírus da influenza aviária em mamíferos também acredita-se ser curto e pode ser menor do que 1-2 dias em alguns casos.<sup>403</sup>

### Sinais Clínicos

#### *Influenza aviária de baixa patogenicidade*

Os vírus LPAI usualmente causam infecções subclínicas ou doenças leves em aves comerciais e outros pássaros.<sup>2,180,264,270,271</sup> A diminuição da produção de ovos, ovos deformados, diminuição da fertilidade ou capacidade de incubação dos ovos, sinais respiratórios (espirros, tosse, descarga ocular e nasal, seios infraorbitais edemaciados), letargia, diminuição da ingestão de comida e consumo de água ou leve aumento da taxa de mortalidade podem ser observados em galinhas e perus.<sup>2,3,70,383,452-460</sup> A doença pode ser exarcebada por fatores como infecções concomitantes ou idade jovem.<sup>3,58,180,461</sup> Os vírus com alta virulência também podem existir. Um vírus H10 incomumente isolado de aves aquáticas afetou os rins e houve 50% de taxa de mortalidade em algumas galinhas inoculadas intranasalmente.<sup>64</sup>

Alguns pássaros de caça (por exemplo, codorniz, faisão e perdiz) infectados com os vírus LPAI foram assintomáticos, enquanto outros tiveram sinais clínicos incluindo letargia, sinais respiratórios como sinusite, conjuntivite, diminuição na produção de ovos e diarreia.<sup>461</sup> Um estudo relatou sinais neurológicos e elevada mortalidade em galinhas da angola (*Numida meleagris*) infectadas com os vírus H7N1.<sup>461</sup> Alta mortalidade foi vista em avestruzes jovens em alguns surtos; entretanto, um vírus isolado de surtos causou somente diarreia verde em infecções experimentais em pássaros jovens.<sup>183</sup> Aves aquáticas domésticas (por exemplo patos e gansos) são normalmente infectados subclínicamente, embora eles possam apresentar sinais clínicos como sinusite.<sup>3,180</sup>

Os pássaros selvagens infectados com os vírus LPAI usualmente tem poucos ou nenhum sinal clínico,<sup>7,371</sup> mesmo durante algumas epidemias entre pássaros jovens em colônias de reprodução.<sup>114,115,121,116</sup> apud 115 Entretanto, efeitos sutis (por exemplo, diminuição de ganho de peso, efeitos comportamentais ou aumentos transitórios da temperatura corporal) podem ser descritos em alguns casos.<sup>84,462,463</sup>

Os vírus H9N2 atualmente circulam entre aves no Hemisfério Oriental e parecem ser relativamente virulentos, podem causar sinais respiratórios significantes e letargia em galinhas, incluindo os pássaros infectados experimentalmente que não são co-infectados com outros patógenos.<sup>464,465</sup> Ambas as galinhas comerciais e de postura

podem ser afetadas por esses vírus.<sup>359,464,465</sup> Embora as codornas sejam com frequência ligeiramente afetadas pela maioria dos outros vírus LPAI, sinais clínicos foram reportados em alguns surtos de H9N2 e em pássaros infectados experimentalmente.<sup>359,464,466</sup> Um vírus H9N2 causou severos sinais clínicos em codornas infectadas experimentalmente e sinais leves em aves selvagens, enquanto os pardais domésticos desenvolveram sinais respiratórios e corvos (*Corvus splendens*) tiveram sinais leves ou nenhum sinal.<sup>464</sup> Os vírus zoonóticos H7N9 LPAI na China causaram somente doença leve ou infecções assintomáticas em aves comerciais e em pássaros infectados experimentalmente incluindo aves comerciais, corvos, periquitos e a maioria dos pássaros da subordem Passeri (ordem Passeriformes: *songbirds*).<sup>241,264,267,270,271</sup> Um pardal doméstico ficou doente com letargia e fezes amolecidas e morreu durante o experimento, e um mandarim (*zebra finch*) morreu sem sinais clínicos, mas essas mortes não podem não ter sido causadas por esse vírus.

#### *Vírus HPAI em aves*

Os vírus HPAI usualmente causam doença grave em galinhas e perus, e poucos pássaros em bandos infectados tipicamente sobrevivem.<sup>1,2,165</sup> Depressão marcada, diminuição da ingestão de comida e consumo de água e outros sinais sistêmicos, respiratórios e/ou neurológicos normalmente são vistos, mas nenhum sinal é patognomônico e morte súbita pode ocorrer.<sup>2-4,10,58,79,165,166,170,383,467-470</sup> Sinais comumente reportados incluem tosse, espirros, sinusite, descargas orais e nasais sanguíneas, equimoses nas pernas e nos pés, edema e cianose da pele da cabeça, crista e barbeta (e o apêndice superior do bico nos perus), e diarreia. A produção de ovos diminui, ovos despigmentados, deformados e com casca fina podem ser produzidos. Como um vírus pode ser definido como altamente patogênico com base somente na sua composição genética, os vírus HPAI raramente podem ser encontrados em lotes de galinhas ou perus que tem os sinais leves consistentes com a gripe aviária de baixa patogenicidade.<sup>58,67</sup>

As infecções dos vírus HPAI podem ser assintomáticas em outros pássaros, incluindo outros pássaros galináceos, ao contrário das galinhas e perus.<sup>1,2,7,27,32,58,79,127,140,142,144,145,147,149,150,152,153,165-168,180,183,187-189</sup> Sinais clínicos não específicos (por exemplo, anorexia, letargia) sinais neurológicos, diarreia e morte súbita foram relatados em aves galináceas de caça, mas sinais mais leves ou mínimos foram vistos em alguns bandos.<sup>166-168,461</sup> As aves domésticas tendem a ser ligeiramente afetadas, mas sinais respiratórios (por exemplo sinusite), diarreia e opacidade da córnea podem ser observados. Casos ocasionais com sinais neurológicos e aumento da mortalidade podem ocorrer e alguns vírus da linhagem Asiática H5N1 HPAI podem causar doença aguda grave com sinais neurológicos e altas taxas de mortalidade.<sup>2,79,146,147,149-151,172,173,471-473</sup> Acredita-se que pombas também são relativamente resistentes a doença, embora há relatos de mortes esporádicas e surtos raros, com sinais clínicos que incluem sinais neurológicos, diarreia

## Influenza aviária de alta patogenicidade

esverdeada e morte súbita.<sup>10,132,474</sup> Algumas pombas que foram infectadas experimentalmente com os vírus H5N1 permaneceram assintomáticas enquanto outros tornaram-se moderadamente a gravemente doentes.<sup>10,132,474</sup>

Há informações limitadas sobre os vírus da influenza aviária em aves, mas os vírus HPAI podem não ser necessariamente mais patogênicos que os vírus LPAI nessa espécie.<sup>183,185-189</sup> Os sinais clínicos tendem a ser leves em aves adultas, e mais severos em aves jovens com menos de 6 meses de idade, que podem desenvolver sinais não específicos (como por exemplo, depressão), dispnéia, urina esverdeada, diarreia ou diarreia hemorrágica com aumento da mortalidade.<sup>183,188-190</sup> Elevada mortalidade relatada em alguns surtos em aves, pombas e outras aves relativamente resistentes podem ser causados por infecções concomitantes e outras complicações.<sup>188,474</sup>

Experimentalmente, estudos com aves silvestres infectadas e observações em aves silvestres em cativeiro e de vida livre, sugerem que algumas espécies podem ser severamente afetadas pelos vírus da linhagem Asiática H5N1 HPAI, enquanto outros podem ter sinais muito mais leves ou disseminar o vírus assintomaticamente.<sup>32,127,144,145,147,149-153,173,228,241,475-477</sup> Durante um surto de H5N1 em um centro de resgate de aves selvagens, algumas aves morreram sem sinais clínicos anteriores, enquanto outras desenvolveram anorexia, letargia extrema, diarreia verde escura, dificuldade respiratória e/ou sinais neurológicos, com morte normalmente ocorrendo em 1-2 dias.<sup>32</sup> Algumas espécies da instalação não pareciam ter sido afetadas. Sinais neurológicos, variando de leves a graves foram documentados em um número de aves silvestres experimentalmente infectadas incluindo algumas espécies de patos, gansos, gaivotas, tentilhões de casa, corvos e periquitos, bem como em aves de rapina naturalmente ou infectadas experimentalmente.<sup>149,152,173,228,241,478-483</sup> Sinais respiratórios e sinais não específicos foram relatados em escrevedeira-dos-caniços (*Emberiza schoeniclus*) infectados experimentalmente com frequência.<sup>484</sup> Outros pássaros infectados experimentalmente, como mandarins, pardais de árvores e bulbul castanho-ruivo (*Hypsipetes amaurotis*), tiveram altas taxas de mortalidade, mas apenas sinais inespecíficos de depressão e anorexia, ou morte súbita.<sup>152,241</sup> Estorninhos, tordo pálido (*Turdus pallidus*) e algumas espécies de patos foram ligeiramente afetados ou não afetados, enquanto pardais domésticos desenvolveram sinais clínicos graves em um estudo, e permaneceram assintomáticos em outro.<sup>149,152,153,484</sup>

Os vírus da linhagem Asiática H5N8 também foram associados com a morte de aves silvestres em alguns países, e esses vírus e/ou seus rearranjos foram detectados em pássaros silvestres, incluindo aves aquáticas doentes, mortas e aparentemente saudáveis e aves doentes ou mortas em vários outros ordens incluindo aves de rapina.<sup>138,139,158,161-163,221,223,485</sup> Em alguns casos os vírus parecem ter efeitos no cérebro e rins.<sup>138</sup> Infecções experimentais com um isolado de H5N8 foram assintomáticas em patos silvestres e fatais ou assintomáticas em pato-de-baikal (*Anas formosa*).<sup>486</sup> Um de quatro pardais-montês infectados experimentalmente e 2 de

4 corvos também morreram, mas os pássaros restantes não apresentaram sinais clínicos, embora às vezes eles disseminaram os vírus.<sup>241</sup> Pombas perto do surto na América do Norte não apresentaram anticorpos para os vírus H5 e a maioria das pombas infectadas experimentalmente tiveram susceptibilidade limitada a esse vírus.<sup>487</sup> A variabilidade individual também pode ser notada nesse estudo, com o vírus replicando mais prontamente em um pássaro.

Informações sobre os efeitos de outros vírus HPAI em pássaros silvestres são limitadas. Aves aquáticas silvestres infectadas com a maioria dos vírus parecem ser resistentes aos sinais clínicos.<sup>10,141,150</sup> mas um vírus H5N3 HPAI causou alta mortalidade entre as andorinhas na América do Sul na década de 1960.<sup>140,142</sup> Um lugre espontaneamente infectado com o vírus H7N1 HPAI estava doente e os mesmo vírus causaram conjuntivite, apatia e anorexia com altas taxas de mortalidade em canários em cativeiro (*Serinus canarius*) que tiveram sido expostos a esse pássaro.<sup>142</sup>

### Mamíferos infectados com o vírus H5N1 da linhagem Asiática

Os vírus H5N1 HPAI causam uma doença fatal, bem como doença leve ou infecções assintomáticas em mamíferos. Poucos casos foram descritos, pelo menos um em cada espécie. Ambas as infecções assintomáticas ou sintomáticas foram reportadas em felinos.<sup>24,25,29</sup> Um gato apresentou febre, depressão, dispnéia, convulsões e ataxia. Em poucos abrigos infectados foram encontrados animais mortos, um dos últimos gatos estava aparentemente bem até 24 horas antes da morte. Doença fatal com conjuntivite e sinais respiratórios severos foram descritos em gatos infectados experimentalmente.<sup>233,235,237,403,488</sup> Infecções assintomáticas foram relatadas em um domicílio e em um abrigo de animais que foi exposto acidentalmente a um cisne doente e infectado com o vírus H5N1.<sup>191</sup> Alguns tigres e leopardos mantidos em cativeiro morreram com sinais clínicos de dificuldade respiratória, descarga sanguinolenta, febre alta e sinais neurológicos.<sup>22,23,26,31,37</sup> Em outro surto, leões, tigres e leopardos e gatos dourados asiáticos de cativeiro apresentaram letargia e perda de apetite (sem sinais respiratórios) por 5-7 dias, mas se recuperaram.<sup>32</sup>

Um cão que alimentou-se de uma galinha infectada desenvolveu febre alta, com dor e letargia e morreu no dia seguinte.<sup>30</sup> Entretanto, evidências sorológicas e virológicas de infecção também foi encontrada em cães de rua na China durante vigilância de rotina.<sup>35</sup> A maioria dos cães infectados experimentalmente permaneceu assintomática ou teve sinais clínicos leves como febre (a qual foi transitória em alguns estudos), anorexia, conjuntivite e/ou diarreia.<sup>34,237,238</sup> Sinais respiratórios mais severos (tosse e respiração ruidosa) foram reportados em cães com uma infecção fatal por inoculação direta na traquéia.<sup>34</sup> Um estudo que infectou cães e gatos encontrou que os gatos são mais susceptíveis a desenvolver os sinais clínicos graves, enquanto cães são mais propensos a apresentar pouco ou nenhum sinal, apesar de disseminar o vírus.<sup>488</sup>

## Influenza aviária de alta patogenicidade

Infecções experimentais bem como relatos de rebanhos infectados sugerem que os suínos infectados pelo vírus H5N1 HPAI usualmente permanecem assintomáticos ou só apresentam sinais leves (por exemplo, doença respiratória leve e anorexia).<sup>17,36,229,236,415</sup> Febre, sinais respiratórios ou neurológicos, bem como morte súbita, foram reportados em um grande número de casos em outras espécies. Um vírus H5N1 foi isolado de burros durante um surto de doença respiratória no Egito e uma investigação subsequente detectou anticorpos para esses vírus em burros e cavalos saudáveis nesse país.<sup>20,229</sup> O papel do vírus H5N1 nesse surto não ficou claro, visto que os burros afetados responderam bem aos antibióticos. Doença respiratória e possível diarreia foram reportadas em guaxinim infectado pelo vírus H5N1, enquanto as civeta de palmeira em cativeiro apresentaram sinais neurológicos, com evidência de pneumonia intersticial, encefalite e hepatite na necropsia e uma marta da pedra selvagem foi encontrada com sinais neurológicos.<sup>31,33</sup>

### **Mamíferos infectados com outros vírus H5 da linhagem Asiática**

Sinais respiratórios foram vistos em um cão infectado com os vírus da linhagem H5N2 HPAI na China e esse vírus causou sinais respiratórios leves em cães infectados experimentalmente.<sup>40,42</sup> Um gato exposto a esses cães desenvolveu sinais respiratórios e conjuntivite, mas quatro outros gatos soroconverteram sem sinais clínicos.<sup>41</sup> Um estudo reportou nenhum sinal clínico e replicação ineficiente do vírus em cães inoculados com o vírus H5N8 da linhagem Asiática, enquanto gatos tiveram sinais leves e transitórios, incluindo febre e perda de peso.<sup>242</sup>

### **Mamíferos infectados com outros subtipos**

Infecções com os vírus A da influenza, aparentemente foram associados com surtos de pneumonia ou mortalidade em massa em focas.<sup>1,101,203,489,490</sup> Os sinais clínicos em alguns surtos incluem fraqueza, incordenação, dispnéia e enfisema subcutâneo no pescoço.<sup>31,291,489</sup> Foi observado uma descarga nasal branca ou sanguinolenta em alguns animais. Infecções experimentais com esses vírus foram leves ou assintomáticas, sugerindo que as co-infecções podem aumentar a severidade da doença.<sup>31</sup> Um vírus da influenza também foi isolado de uma baleia doente, a qual apresentou sinais inespecíficos incluindo emaciação extrema, dificuldade de locomoção e descamação da pele.<sup>489</sup> Se este vírus foi a causa da doença ou um achado acidental ainda é incerto.<sup>414</sup> Outros vírus foram isolados de baleias que haviam sido caçadas e não apresentavam sinais de enfermidade alguma.<sup>491</sup>

Há somente poucos relatos sobre a infecção experimental em outros mamíferos, exceto em modelos animais para doenças humanas (furões e camundongos). Um vírus H10N4 causou sinais respiratórios (espirros, tosse, e descargas nasais e oculares) e elevada mortalidade em martas durante um surto na Europa.<sup>1,31</sup> Um surto de vírus H9N2 entre martas na China foi caracterizado por sinais respiratórios leves com relatos de mortes.<sup>204</sup> Um grupo isolou

13 vírus H9N2 de cães doentes e saudáveis em um estudo na China.<sup>43</sup> Alguns desses cães apresentaram sinais clínicos que podem ser consistentes com infecções pelo vírus da influenza mas outros cães infectados tiveram sinais clínicos que provavelmente não estariam relacionados.<sup>43</sup> Cães inoculados com os vírus H9N2 desenvolveram sinais clínicos, incluindo tosse, espirros, e descarga nasal em um estudo,<sup>257</sup> mas eles permaneceram assintomáticos ou tiveram apenas uma febre leve em dois outros relatos.<sup>258,259</sup> Os gatos infectados experimentais não ficaram doentes.<sup>258</sup> Poucos ou nenhum sinal clínico foi observado em gatos inoculados com o vírus H7N7 HPAI isolado de um caso humano fatal, gatos inoculados com vários vírus LPAI de aves aquáticas ou guaxinins infectados experimentalmente com os vírus H4N8.<sup>280,281,286</sup>

Não foram relatadas infecções naturais com os vírus zoonóticos H7N9 LPAI na China, a partir de Fevereiro 2016, e inculação experimental desse vírus resultou em febre em macacos do velho mundo e infecções assintomáticas em porcos miniatura.<sup>273</sup>

### **Lesões Post Mortem [Clique para ver imagens](#)**

#### ***Influenza com baixa patogenicidade em aves***

Galinhas comerciais infectadas com vírus LPAI podem apresentar rinite, sinusite, congestão e inflamação da traquéia, mas lesões no trato respiratório inferior como pneumonia usualmente ocorre somente em aves com infecções bacterianas secundárias.<sup>2,3</sup> Lesões (por exemplo, ovário hemorrágico ou involuído) também pode ser observadas no trato reprodutivo de galinhas poedeiras, e a presença de gema na cavidade abdominal pode causar saculite e peritonite.<sup>2</sup> Um pequeno número de pássaros podem apresentar sinais de insuficiência renal aguda e deposição de urato visceral.<sup>3</sup>

#### ***Influenza com alta patogenicidade em aves***

As lesões em galinhas e perus são altamente variáveis e parecem ser encontradas em outras doenças sistêmicas aviárias.<sup>471,492</sup> Normalmente elas incluem edema e cianose da cabeça, barbela e crista; fluido em excesso (o qual pode conter sangue) nas narinas e na cavidade oral; edema e hemorragias subcutâneas difusas nos pés e patas; e petéquias nas vísceras e algumas vezes músculos.<sup>2,3,492</sup> Também pode haver outras anormalidades, incluindo hemorragias e/ou congestão em vários órgãos internos incluindo os pulmões, bem como aerossaculite severa e peritonite (causada pela gema de ovos rompidos).<sup>2</sup> Entratento, as lesões macroscópicas em alguns surtos podem não corresponder ao padrão clássico,<sup>492</sup> e os pássaros que morrem por doença super aguda podem apresentar pouca ou nenhuma lesão.<sup>2,3,492</sup>

Lesões variáveis também podem ser relatadas em outras aves galináceas.<sup>461</sup> Lesões necróticas no pâncreas (descoloração multifocal do parênquima) são comuns em codornas e perdizes infectadas com alguns vírus HPAI.<sup>461</sup> Pode haver também esplenomegalia com manchas no

# Influenza aviária de alta patogenicidade

parênquima, hemorragias nos órgãos internos e músculos esqueléticos e lesões pulmonares (consolidação, edema, congestão e hemorragias)

Entretanto, algumas lesões em galinhas e perus, como cianose, e lesões hemorrágicas em pele sem a presença de penas, não são tão proeminentes em outras aves galináceas.

Em avestruzes infectados com os vírus da influenza aviária, as lesões macroscópicas são usualmente hepatite e peritonite com outras lesões secundárias.<sup>188</sup> Petéquias, lesões no pâncreas (por exemplo, necrose hemorrágica multifocal), congestão e edema pulmonar e lesões macroscópicas adicionais foram reportadas em outras espécies de aves infectadas com os vírus HPAI.<sup>145,149,152,228,493</sup>

## Vírus da influenza aviária H5N1 em mamíferos

Os vírus da linhagem Asiática H5N1 HPAI podem causar lesões sistêmicas em alguns animais. Lesões macroscópicas relatadas em alguns gatos e outros felinos incluem consolidação pulmonar e/ou edema, pneumonia, lesões hemorrágicas em vários órgãos internos e em alguns casos outras lesões como necrose multifocal do fígado, hemorragia do pâncreas ou congestão cerebral, renal e esplênica.<sup>23-25,29,233,235,403</sup> Descarga nasal sanguinolenta, congestão pulmonar severa e edema e congestão do baço, rins e fígado foram reportados em um cão infectado espontaneamente.<sup>30</sup> Lesões pulmonares incluindo pneumonia intersticial foi observada em alguns suínos infectados experimentalmente,<sup>17</sup> enquanto outros tiveram lesões macroscópicas leves a mínimas.<sup>236</sup>

## Testes Diagnósticos

Os vírus da influenza aviária podem ser detectados na orofaringe, traquéia e/ou suabes cloacais de pássaros vivos, com diferentes taxas de recuperação de cada local dependendo do vírus, da espécie de pássaro e outros fatores.<sup>58,370</sup> Pequenos suabes (pediátricos) podem ser úteis em pássaros pequenos, mas fezes podem ser substituídas se as amostras cloacais não forem práticas (por exemplo, podem não ser coletados sem machucar a ave).<sup>58</sup> Um estudo recente, o qual examinou pássaros infectados experimentalmente, sugere que as penas imaturas também podem ser úteis como amostras.<sup>494</sup> As amostras de órgãos internos (por exemplo, traqueia, pulmões, sacos aéreos, intestino, baço, rins, cérebro, fígado e coração) também são testados em pássaros mortos suspeitos de ter HPAI.<sup>2,58</sup> Testes diagnósticos devem ser validados para espécies de pássaros, e alguns testes que são úteis em galinhas e perus podem ser menos confiáveis em outras espécies aviárias.<sup>58,132,185</sup>

O isolamento do vírus pode ser realizado em todas as espécies, e pode ser usado para a caracterização do vírus. Os vírus da influenza aviária são isolados em ovos embrionados e podem ser identificados como vírus da influenza A com imunodifusão em agar gel (IDAG), detecção de antígenos ELISAs ou outros ensaios imunológicos ou por um teste molecular como RT-PCR.<sup>3,58</sup> Eles podem ser subtipados com antisoro específico em testes de inibição da hemaglutinina e

neuramidase, por RT-PCR ou por análises subsequentes do genes virais HA e NA.<sup>58</sup> Os testes genéticos para identificar padrões característicos no HA (no seu local de clivagem) e/ou testes de virulência em galinhas jovens são usados para distinguir os vírus LPAI de vírus HPAI.<sup>2,58</sup>

Ensaaios com RT-PCR podem detectar vírus diretamente de amostras clínicas e a PCR em tempo real é o método de diagnóstico em muitos laboratórios.<sup>2,58,495</sup> Antígenos virais podem ser detectados com ELISAs incluindo testes rápidos.<sup>58,495</sup> Atualmente, a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) recomendou que os testes de detecção de antígeno podem ser usados para identificar somente a influenza aviária em lotes e não em aves individualmente.<sup>58</sup>

Sorologia pode ser útil para vigilância e também para demonstrar quando um lote é livre da infecção, mas não é muito útil no diagnóstico de infecções por HPAI em aves altamente suscetíveis, pois geralmente morrem antes de desenvolver anticorpos. Testes sorológicos em aves incluem IDAG, inibição da hemoaglutinação e ELISAs.<sup>58</sup> Testes IDAG e ELISAs para detectar proteínas conservadas do vírus influenza pode reconhecer todos os subtipos de influenza aviária, mas os testes HI são específicos para subtipos e podem não identificar algumas infecções. Reação cruzada entre os vírus da influenza pode ser um problema em testes sorológicos. Os testes que podem distinguir infectados de aves vacinas (DIVA testes) devem ser usados em vigilância quando a vacinação é parte do programa de controle.<sup>58,72,496</sup>

## Mamíferos

Testes como RT-PCR e isolamento viral foram usados para diagnóstico de casos clínicos em mamíferos, e testes sorológicos foram empregados para vigilância. Alguns animais infectados com vírus da influenza aviária podem não desenvolver anticorpos para o HA viral, apesar de ter anticorpos para outras proteínas virais (por exemplo, nucleotídeo viral).<sup>38,497</sup>

## Tratamento

Não há tratamento específico para infecções do vírus influenza em animais. Lotes de galinhas com o vírus HPAI são despopulados (isso normalmente é mandatório em países livre de HPAI), enquanto a disposição de lotes infectados com LPAI pode diferir, dependendo do vírus específico e do país.

## Controle

### Notificação de Doenças

Uma resposta rápida é vital para conter surtos do vírus da influenza aviária e em alguns casos, para minimizar os riscos de transmissão zoonótica. Além disso, os requisitos para a notificação nacional, os vírus HPAI e LPAI que possuem H5 ou H7 devem ser reportados para a OIE pelos países membros.<sup>498</sup> Veterinários que encontrar ou suspeitar uma doença reportável devem seguir as diretrizes específicas do país para informar as autoridades competentes (autoridades estaduais ou federais para doença em animais). Mortalidade incomum entre pássaros silvestres também

# Influenza aviária de alta patogenicidade

devem ser reportados (por exemplo, para agências estaduais ou federais). No Brasil, a influenza aviária de ser comunicada imediatamente em caso suspeito ou diagnóstico laboratorial<sup>609</sup>. Após qualquer notificação de suspeita, o serviço oficial tem como obrigação iniciar os trabalhos de investigação, no prazo máximo de 12 horas e, se necessário, desencadear todas as ações de emergência sanitária<sup>610</sup>.

## Prevenção

O risco da introdução de um vírus para a avicultura comercial ou outros pássaros pode ser reduzido com boa biossegurança e higiene, que incluem prevenir qualquer contato com outras aves silvestres ou domésticas, vetores mecânicos e fômites incluindo fontes de água.<sup>4,5,46,79,471</sup> Lotes com manejo “todos dentro/todos fora” é útil em aves comerciais e os pássaros não devem ser devolvidos à fazenda a partir de mercados de aves vivas ou outros meios de abate.<sup>4</sup> Para auxiliar na prevenção do recombinação dos vírus da influenza aviária entre humanos, as pessoas são encorajadas a evitar o contato com pássaros enquanto eles apresentam sinais da gripe.<sup>45</sup>

As vacinas para a influenza aviária incluem ambas as vacinas de vírus inteiros inativados tradicionais e vacinas vetoriais recombinantes mais recentes.<sup>500-502</sup> A maioria das vacinas são produzidas para galinhas, embora elas possam ter utilidade para o uso em perus, e sua efetividade pode diferir em outras espécies.<sup>168,503</sup> Além disso, para suprimir sinais clínicos, algumas vacinas são capazes de aumentar a resistência a infecção e diminuir a excreção e transmissão do vírus.<sup>146,168,177,178,369,504-514</sup> Entretanto, a proteção clínica não é necessariamente correlacionada com a redução da disseminação vírus e alguns pássaros podem se tornar infectados.<sup>79,515-517</sup> Assim, a vacinação pode mascarar as infecções se não for utilizado simultaneamente bons programas de vigilância.<sup>2,507,518,519</sup> A vacinação também pode realizar pressão de seleção nos vírus da influenza, que podem encorajar a emergência de isolados resistentes a vacinas.<sup>515,517,520,521</sup> Em diferentes países, as vacinas também podem ser utilizadas rotineiramente para proteger lotes de aves, como uma medida de controle adjunto durante um surto, ou para proteger espécies valiosas como pássaros em zoológicos de vírus altamente virulentos como o H5N1.<sup>58,291,518</sup> A vacinação nos EUA é restrita e requer a aprovação dos veterinários estaduais e em caso de vacinas para H5 e H7, a aprovação do USDA. A utilização de vacina contra a influenza aviária é proibida no Brasil. Entretanto, para a contenção de focos, em caráter excepcional e mediante análise do DSA/MAPA, poderá ser utilizada a vacinação na zona de proteção e vigilância, levando em consideração a concentração de aves na área afetada; característica e composição da vacina a ser utilizada; registro, aquisição e procedimentos para estoque, distribuição e controle do uso da vacina; espécies e categorias de aves que serão submetidas à vacinação. Sendo de suma importância o acompanhamento e abate controlado das aves vacinadas após comprovada a inexistência de atividade viral na região<sup>610</sup>.

Durante os surtos, os vírus HPAI são normalmente erradicados por despoamento de lotes infectados, combinados com outras medidas como controle de movimento, quarentenas e possivelmente vacinação.<sup>471</sup> O controle de insetos e roedores, a eliminação do material contaminado, e limpeza e desinfecção também são importantes.

Para mamíferos, a prevenção envolve evitar o contato próximo com pássaros infectados ou seus tecidos. Manter os animais susceptíveis em isolados poder ajudar durante surtos em pássaros.

## Morbidade e Mortalidade

### Pássaros

A exposição aos vírus da influenza aviária e o padrão de disseminação entre aves silvestres é complexo e possivelmente reflete a sua exposição a diferentes habitats, bem como gregários e outros fatores sociais e a imunidade pré-existente.<sup>9,113</sup> As taxas de infecção relatadas com os vírus LPAI variam de <1% para mais que 40%, e a taxa de soroprevalência varia de <1% a mais de 95%, tipicamente com taxas muito maiores em aves em ambientes aquáticos do que espécies terrestres.<sup>8,9,84,89,110-113,115,119,128,129,134,135,522-525</sup> Alguns estudos reportaram que as taxas de infecção são maiores em pássaros jovens do que em adultos (por exemplo, garças jovens e garças em colônias de criação ou patos jovens).<sup>84,110,114-116</sup> A prevalência dos vírus LPAI também pode ser alta durante certas estações, como nas áreas de descanso no final do verão antes da migração, quando a densidade dos pássaros são altas e os pássaros jovens “nascidos no ano” ainda não desenvolveram a imunidade.<sup>526</sup> Atualmente, a vigilância sugere que o transporte de vírus H5N1 HPAI em populações de aves silvestres sem eventos de mortalidade incomuns é raro.<sup>227,364</sup>

A prevalência do vírus da influenza em galinhas comerciais difere entre os países, mas criações comerciais de aves em países desenvolvidos são usualmente livres de ambos os vírus LPAI e HPAI.<sup>3</sup> Mesmo nessas regiões, os vírus LPAI podem estar presentes em criações de quintal, mercados de aves vivas e fontes similares.<sup>3</sup> Surtos de HPAI são incomuns sob condições normais, enquanto os surtos de LPAI tendem a ocorrer mais frequentemente. Entretanto, a presença contínua do vírus H5 HPAI da linhagem Asiática em galinhas aumenta o risco de surtos em todo o mundo. Esses vírus H5N1 tendem a reemergir durante estações frias e áreas endêmicas.<sup>527,528</sup>

A gripe aviária difere na severidade, dependendo da espécie de pássaro bem como do vírus. Os vírus LPAI usualmente causam doença leve ou infecções assintomáticas em aves incluindo galinhas e patos, mas surtos podem ser mais severos quando possuem infecções concomitantes ou outros fatores exarcebados.<sup>2,58,180</sup> A alta mortalidade é ocasionalmente vista em aves jovens infectados com os vírus LPAI ou HPAI, embora aves adultas pareçam ter enfermidade leve por ambos.<sup>10,183,185-189</sup>

Os vírus HPAI usualmente causam mortalidade elevada e em alta escala em lotes de galinhas e perus, com taxas de mortalidade e morbidade cumulativas que podem aproximar-se de 90-100%.<sup>2,12</sup> Alguns relatos sugerem que os vírus H5N8 da linhagem Asiática podem espalhar o vírus mais devagar através dos lotes de frangos do que o vírus H5N1, e que a apresentação clínica pode ser menos severa.<sup>529,530</sup> Qualquer pássaro que sobrevive a um surto de HPAI usualmente fica em condições ruins e para a postura por algumas semanas. As taxas de morbidade e mortalidade podem algumas vezes aproximar-se de 100% em outras aves domésticas ou silvestres; no entanto, a susceptibilidade varia muito e certas espécies como as aves aquáticas tendem a não ser afetadas severamente.<sup>32,132,149,152,153,165-171,175,461,484</sup> Alguns vírus H5N1 da linhagem Asiática causam doença grave mesmo em aves aquáticas e a introdução destes vírus podem ser anunciado por mortes não usuais entre pássaros silvestres (por exemplo, cisnes na Europa e recentemente corvos no Paquistão).<sup>1,32,46,144,145,147,150,154,364,365,471</sup> Milhares de aves silvestres foram mortas em alguns países, como em Lago Qinghai, na China, em 2005.<sup>531</sup> As mortes de aves silvestres também foram associadas a algumas combinações do vírus H5 da linhagem Asiática, como os vírus H5N8, na Ásia.<sup>138,139,158,161-163,221,223,485</sup>

### Mamíferos

Suíños parecem ser infectados com bastante regularidades pelo vírus da influenza aviária de aves, normalmente com menores consequências mesmo quando os vírus H5N1 HPAI pertencem a linhagem Asiática.<sup>1,5,17,19,36,39,46,99,151,193-195,197-201,253,415</sup> Baixos níveis de exposição foram reportados para H5N1, H9N2 e outros subtipos em algumas áreas endêmicas, com soroprevalência para esses vírus tipicamente variando de < 1% a 5% e ocasionalmente maior, e taxas de detecção do vírus de <1% a 7,5% em suínos durante surtos de H5N1 entre frangos.<sup>17,36,99,193-195,197-201,229,276,277,415,532</sup> Alguns estudos relatam maior soroprevalência para vírus H5N1, examinando porcos em bairros pobres onde eles são alimentados com carcaças de aves mortas e outros restos orgânicos, e em um estudo no Egito, 8 de 11 amostras positivas vieram de um único lote.<sup>36</sup>

Infecções pelo vírus H5N1 HPAI reportados em casas com gatos e grandes felinos dos zoológicos variaram de assintomáticos a fatal, enquanto gatos infectados experimentalmente exibiram doença grave com alta mortalidade.<sup>23-26,29,31,32,37,191,233,235,488</sup> Nenhum gato soropositivo foi encontrado em partes da Austrália e Alemanha onde esses vírus foram encontrados em aves silvestres, mas baixos títulos foram detectados em 8% de 25 gatos no Egito e 73% de 11 gatos em um estudo não publicado na Tailândia.<sup>18,229,533</sup> Recentemente, uma pesquisa com mais de 900 gatos saudáveis no nordeste da China reportou que aproximadamente 2% tiveram anticorpos para o vírus H5N1, usando o teste HI, mas nenhum soro reagiu em ensaios de microneutralização confirmatória.<sup>534</sup> Outra pesquisa extensa, que examinou 700 gatos de rua, descobriu

que um número muito pequeno de animais (3 gatos) reagiram ao vírus H5N1 em ambos os ensaios sorológicos e um grande número de gatos (18) tiveram anticorpos para o vírus H9N2.<sup>255</sup>

Vários vírus da influenza aviária foram reportados em cães, embora em alguns casos, havia pouca informação sobre as consequências da infecção. Enquanto, há um relato de um caso fatal de H5N1 HPAI em um cão, infecções experimentais foram leves ou assintomáticas nessas espécies, exceto quando o método de inoculação ignorou os mecanismos normais de defesa do sistema respiratório superior.<sup>30,34,237,238,488</sup> Pesquisas relatam anticorpos para o vírus H5N1 em 25% de cães durante surtos na Tailândia, 4% de 25 cães no Egito (baixos títulos) e 1% de cães de rua em mercados vivos e em propriedades com aves na China, com confirmação virológica da infecção de 2 cães na China por PCR.<sup>18,35,229</sup> Os vírus da H9N2 da linhagem Euro-asiática também foram isolados de cães,<sup>43</sup> e pesquisas na China reportaram taxas de soroprevalência para esses vírus que variaram de <5% (com evidência de infecção em 0,4% de cães por RT-PCR) para 20-45% em várias população caninas.<sup>35,43</sup> Também há evidência sorológica da exposição do vírus H10N8 em alguns cães de rua que vivem próximo a mercados avícolas, mas se esses vírus causam doença em cães não é conhecido.<sup>283</sup>

Os efeitos do vírus H5N1 HPAI da linhagem Asiática em equídeos ainda é incerto, mas pesquisas do Egito reportam que aproximadamente 25% dos burros e cavalos são soropositivos.<sup>20,229</sup> Infecções fatais com esses vírus foram reportados ocasionalmente em outras espécies como guaxinins, civeta de palmeira e marta, mas pouco é conhecido.<sup>27,28,31,33</sup> Outros vírus da influenza aviária causaram surtos em marta. Em 1984, um vírus H10N4 afetou 33 martas em fazendas na Suécia, com taxa de mortalidade próxima a 100% e taxas de mortalidade de 3%.<sup>1,31</sup> Entretanto, um surto de H9N2 entre martas na China foi relatado como leve, sem mortalidade elevada.<sup>204</sup> Martas em outras fazendas chinesas também tiveram anticorpos para os vírus H9N2.<sup>204,254</sup> A severidade da influenza em martas acreditava-se ser influenciada por co-infecções e outros fatores.<sup>1,31,100,104,535,536</sup>

## Infecções em Humanos

### Período de Incubação

A maioria das infecções em zoológicos causadas pelo vírus H5N1 HPAI da linhagem Asiática parece ter se manifestado em aproximadamente 5 dias, embora o período de incubação para alguns casos podem ser até 8 e possivelmente 17 dias.<sup>205,209</sup> Estimativas do período médio de incubação dos vírus zoonótico H7N9 variaram de 3 dias (em duas análises, que consideraram um grande número de casos) para 5-6 dias, com um intervalo de 1-13 dias.<sup>391,418,419,537,538</sup>

## Sinais Clínicos

### *Vírus H5N1 HPAI da linhagem Asiática*

A maioria das infecções com os vírus H5N1 HPAI foram graves.<sup>12,108,328</sup> Os sinais iniciais normalmente são febre alta e sinais respiratórios superiores semelhantes a gripe sazonal humana, mas alguns pacientes também podem ter hemorragias de mucosas ou sinais gastrointestinais como diarreia, vômito e dores abdominais.<sup>205,209,539</sup> Os sinais respiratórios nem sempre estão presentes no diagnóstico; dois pacientes do Vietnã tiveram encefalite aguda sem sintoma que indicaram envolvimento respiratório.<sup>540</sup> Semelhante a um paciente da Tailândia que inicialmente apresentou somente febre e diarreia.<sup>540</sup> Sinais respiratórios inferiores (por exemplo, dores no peito, dispnéia, taquipnéia) geralmente se desenvolvem logo após o início da doença.<sup>205,209</sup> Secreções respiratórias e expectoração algumas vezes apresentam-se com sangue.<sup>205</sup> A maioria dos pacientes deteriora-se rapidamente e complicações sérias incluindo insuficiência cardíaca, doença renal, encefalite e disfunção multiorgânica são comuns em estágios avançados.<sup>205,209,539</sup> Casos de doença leve foram reportados ocasionalmente, particularmente entre crianças.<sup>328,541</sup>

### *Outros vírus H5 HPAI da linhagem Asiática*

Três infecções com o vírus H5N6 HPAI da linhagem Asiática em adultos foram graves, com febre e sinais respiratórios severos em no mínimo dois pacientes.<sup>313-315</sup> Um desses dois casos foi fatal; o outro paciente requereu ventilação mecânica, mas se recuperou após o tratamento com oseltamivir e antibióticos (detalhes do terceiro caso não foi publicado).<sup>314,315</sup> Uma criança infectada com o vírus H5N6 tinha uma doença leve com recuperação imediata.<sup>313-315</sup>

### *Linhagem do vírus H9N2 LPAI da linhagem Euro-asiática*

A maioria das doenças causadas pelo vírus H9N2 foi reportada em crianças e bebês.<sup>108,328-334</sup> Esses casos foram usualmente leves e bastante similares a influenza humana, com sinais respiratórios superiores, febre, e em alguns casos sinais gastrointestinais (principalmente vômito e dor abdominal) e desidratação leve.<sup>108,328-334</sup> Todos esses pacientes, incluindo um bebê de 3 meses de idade com linfoma linfoblástico<sup>334</sup> tiveram uma recuperação sem intercorrências. Sinais respiratórios superiores de influenza também foram reportados em dois adultos, uma mulher de 35 anos de idade e um homem idoso de 75 anos de idade.<sup>330</sup> Doença respiratória grave, que progrediu a insuficiência respiratória, foi vista em uma mulher de 47 anos de idade, que teve a “doença do enxerto crônico contra hospedeiro” e bronquiolite obliterante após transplante de medula óssea e estava recebendo terapia imunodepressora.<sup>334</sup> Ela sobreviveu após o tratamento com medicamentos antivirais, antibióticos para pneumonia e cuidados de suporte, mas requereu suplementação com oxigênio por um longo período.

### *Vírus H7N9 LPAI zoonótico na China, 2013-2016*

A maioria dos casos clínicos causados pelo vírus H7N9 na China foram sérios, até o momento.<sup>14,15,260,411,542,543</sup> Os sintomas mais comuns foram febre e tosse, mas um significativo número de pacientes também apresentaram dispnéia e/ou hemoptise e pneumonia grave (frequentemente pela síndrome de dificuldade respiratória aguda e disfunção multiorgânica) desenvolvida na maioria dos casos confirmados por laboratório.<sup>412,537,544</sup> Uma minoria dos pacientes tiveram diarreia e vômito, mas congestão nasal e rinorreia não foram sinais iniciais comuns.<sup>537,545</sup> Conjuntivite (que é um sinal comum com alguns outros vírus da influenza aviária) e encefalite foram incomuns.<sup>545</sup> Na maioria dos casos, os pacientes deterioraram-se rapidamente após o início dos sinais.<sup>537,545</sup> Infecções bacterianas concomitantes foram identificadas em alguns pacientes e podem ter contribuído para o quadro clínico.<sup>412,537</sup>

Alguns casos não complicados foram caracterizados por sinais respiratórios leves do trato superior ou febre somente, especialmente em crianças.<sup>260,418,537,543,545,546</sup> No mínimo uma infecção assintomática foi reportada em um adulto<sup>411,537</sup>, e estudos sorológicos em trabalhadores com aves sugerem a possibilidade de casos leves ou assintomáticos.<sup>354,547-550</sup>

### *Outros vírus da influenza aviária*

A doença leve com conjuntivite e/ou sinais respiratórios superiores, foram reportados em um número de pessoas infectadas com vários vírus H7 LPAI ou HPAI e um vírus H10N7.<sup>101,291,319-327,336</sup> Um vírus H7N7 HPAI que causou somente sintomas respiratórios leves na maioria das pessoas, resultou em síndrome da dificuldade respiratória aguda fatal e outras complicações em uma pessoa saudável.<sup>321</sup> Seus sintomas iniciais incluem uma febre alta persistente, mas nenhum sinal de doença respiratória. O vírus isolado desse caso havia acumulado um número significativo de mutações, enquanto os vírus da maioria dos outros indivíduos infectados não, e também causaram doenças graves em furões e camundongos infectados experimentalmente.<sup>305,321</sup> Doença grave (pneumonia) também foi reportada em uma pessoa infectada com o vírus LPAI H7N2; entretanto, teve graves condições médicas subjacentes, incluindo infecção por HIV e infecção pelo complexo *Mycobacterium avium*.<sup>318</sup> Esse paciente foi hospitalizado mas se recuperou sem tratamento antiviral. Uma mulher de 20 anos de idade infectou-se com o vírus H6N1 na China e desenvolveu febre alta persistente e tosse, progredindo para a falta de ar, com evidência radiológica de doença do trato respiratório inferior.<sup>317</sup> Ela fez uma recuperação sem complicações após o tratamento com oseltamivir e antibióticos. Doença grave do trato respiratório inferior, progredindo em alguns casos para disfunção múltipla de órgãos e choque séptico, foi relatada em três pessoas com infecções H10N8 na China.<sup>316,335</sup> Dois casos foram fatais, um paciente de 73 anos de idade que teve condições de saúde subjacentes e outro com 75 anos de idade. O terceiro paciente, que tinha 55 anos de idade, recuperou-se após ventilação mecânica e

tratamento com medicamentos incluindo oseltamivir. Os outros dois pacientes também receberam oseltamivir.

## Testes Diagnósticos

Os vírus da influenza aviária podem ser detectados em amostras do trato respiratório superior e/ou inferior, dependendo do local da infecção.<sup>12,209,264</sup> RT-PCR é usualmente o teste primário para o vírus H5N1 HPAI da linhagem Asiática.<sup>209</sup> Os ensaios de RT-PCR também foram publicados para o vírus influenza H7N9 causando surtos na China.<sup>418,551,552</sup> O isolamento do vírus pode ser realizado, mas é mais lento.<sup>553,554</sup> A resistência antiviral pode ser avaliada com testes fenotípicos ou testes baseados em genes para detectar marcadores moleculares de resistência, mas esses testes estão disponíveis em um número limitado de laboratórios e leva alguns dias para serem realizados.<sup>554</sup> O teste de novos vírus da influenza geralmente é realizado por laboratórios de saúde pública estaduais ou nacionais e em alguns casos por laboratórios de referência capazes de trabalhar com agentes patogênicos perigosos humanos, como vírus H5N1 HPAI.<sup>12,209</sup>

Durante diagnóstico de rotina de influenza A, testes que identificaram a influenza A, mas não detectam as hemaglutininas em vírus humanos comuns da gripe, pode indicar um vírus novo, possivelmente zoonótico.<sup>12</sup> Kits de teste de diagnóstico rápido comercial utilizados para infecções sérias do vírus da gripe humana podem não detectar os vírus da gripe aviária.<sup>12,553-558</sup>

A sorologia é usada para estudos epidemiológicos e ocasionalmente para diagnóstico retrospectivo de um caso.<sup>390</sup> O teste de microneutralização é considerado o mais confiável para detectar anticorpos do vírus influenza aviário em humanos,<sup>209,328</sup> embora outros testes sorológicos (por exemplo, inibição da hemaglutinação) também sejam usados.<sup>554,559</sup> Nenhuma soroconversão ocorreu com alguns vírus da influenza aviária mesmo em casos virologicamente confirmados.<sup>324,327</sup> A soroconversão também pode variar com a severidade da doença (e do teste), embora adultos com doenças graves causadas pelos vírus H7N9 na China seroconverteram, os títulos foram baixos ou ausentes em alguns casos leves em crianças.<sup>560</sup>

## Tratamento

Tratamento para a influenza aviária pode variar, dependendo da severidade do caso. Além disso o tratamento sintomático pode incluir vários medicamentos, como antibióticos para tratar ou prevenir pneumonia bacteriana secundária e antivirais.<sup>561,562</sup> Dois grupos de medicamentos antivirais – os inibidores de adamantano (amantadina, rimantadina) e neuraminidase (zanamivir, oseltamivir, peramivir e laninamivir) – são efetivos contra o vírus A da influenza, mas algumas dessas drogas (peramivir e laninamivir) não são licenciadas em todos os países.<sup>78,448,553,558,563-566</sup> Efeitos secundários incluindo gastrointestinais e efeitos no SNC são possíveis, particularmente com algumas drogas.<sup>553,558</sup> Medicamentos antivirais são mais eficazes se iniciados nas primeiras 48

horas após os sinais clínicos começarem, embora eles possam ser usados em casos graves ou de alto risco identificados após esse prazo.<sup>448,553,558,563-566</sup> Oseltamivir, que é o antiviral mais utilizado, parece aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes infectados com a linhagem de vírus H5N1 e H7N9, particularmente se for administrado cedo.<sup>209,539,540,567,568</sup>

A resistência antiviral pode desenvolver-se rapidamente contra o vírus da influenza, e pode mesmo surgir durante o tratamento.<sup>1,78,558,569</sup> Atualmente, a linhagem Asiática dos vírus H5N1 HPAI é usualmente sensível ao oseltamivir e é normalmente (embora nem sempre) resistente ao adamantano.<sup>12,209,527,570</sup> Embora a resistência ao zanamivir e oseltamivir seja relatada, é atualmente incomum.<sup>12,209,527,570</sup> Da mesma forma, os vírus H7N9 LPAI são normalmente sensíveis ao oseltamivir e todos os isolados de H7N9 de humanos contêm uma mutação, sugerindo resistência a adamantano.<sup>261,362,544</sup> Vírus H7N9 resistentes a oseltamivir foram descritos.<sup>362,544</sup> Um estudo recente documentou baixos níveis de resistência à inibidores da neurominidase entre vírus da influenza aviária em pássaros silvestres.<sup>571</sup>

## Prevenção

Medidas de proteção para vírus da gripe aviária zoonótico incluem o controle da fonte do vírus (por exemplo, erradicação do vírus HPAI, interdição de mercados de aves infectadas); evitar contato com animais doentes, animais conhecidamente infectados e seus ambientes; empregar boa higiene e sanidade (por exemplo lavar as mãos) e usar equipamentos de proteção individual (EPI), onde apropriado.<sup>12,205,392</sup> Embora o EPI recomendado possa variar com a situação e o risco da doença, isso pode incluir proteção respiratória e ocular como respiradores e óculos, bem como roupas de proteção incluindo luvas.<sup>12,499,572</sup> As mãos devem ser lavadas com sabão e água antes de comer, beber, fumar e esfregar os olhos.<sup>499</sup>

Devido ao vírus HPAI ter sido encontrado em carne e/ou ovos de várias espécies aviárias,<sup>71,178,379-385,454,573-577</sup> práticas cuidadosas com o manuseio da comida são importantes com carne de frango crua ou produtos de aves de caça silvestre em áreas endêmicas, assim como todos os produtos de frango devem ser cozidos completamente antes do consumo.<sup>12,499,578</sup> Precauções sanitárias e métodos de cozimento recomendados para destruir *Salmonella* sp. e outros patógenos de aves na carne são eficiente para matar os vírus da influenza aviária.<sup>12</sup> Os ovos devem ser cozidos antes até a gema e a clara estiverem firmes.<sup>12,499</sup> Pássaros silvestres devem ser observados a distância, visto que eles podem ser infectados com alguns vírus e os caçadores não devem manipular ou comer carne de aves doentes.<sup>499</sup> As vacinas H5N1 para humanos foram desenvolvidas em caso de uma epidemia mas não são usadas de forma rotineira.<sup>12,579</sup>

Recomendações mais detalhadas para grupos específicos de risco de exposição (por exemplo pessoas que matam pássaros infectados, biólogos de campo e caçadores) foram publicadas por algumas agências nacionais, incluindo o CDC, o Departamento do interior e Centro Nacional de Saúde da Vida Silvestre e pesquisa Geológica dos Estados

## Influenza aviária de alta patogenicidade

Unidos<sup>12,499,572,580</sup> e agências internacionais como a Organização Mundial da Saúde (OMS). Em alguns casos, as recomendações incluem profilaxia com antivirais (por exemplo, para pessoas que matam pássaros infectados com os vírus da linhagem Asiática H5N1 HPAI) e/ou vacinação para influenza em humanos a fim de reduzir o risco de recombinação de vírus humanos e dos animais.<sup>12,45,540</sup> As pessoas que ficam doentes devem informar o médico de qualquer exposição com os vírus da influenza aviária.

### Morbidade e Mortalidade

#### *Influenza aviária H5N1*

Entre 1997 e Setembro de 2016, haviam quase 850 infecções humanas confirmadas em laboratório com vírus da linhagem Asiática H5N1, que geralmente ocorreram como resultado de contato próximo com aves.<sup>16</sup> Doenças causadas pelo vírus H5N1 foram raras, mas em geral, esses vírus foram encontrados em frangos comerciais (incluindo aves de fundo de quintal) por mais de uma década, resultando em altos níveis de exposição humana. Número crescente de infecções humanas foi recentemente notado no Egito, possivelmente devido a prevalência de certas cepas virais.<sup>581</sup> A maioria dos pacientes com a doença causada pelos vírus H5N1 tem sido jovens que não possuem condições predisponentes.<sup>209</sup> A taxa de mortalidade para todos os casos confirmados em laboratórios reportados à OMS foi consistentemente entre 59-60% nos últimos anos.<sup>13,16,312</sup> Da mesma forma, o compilado dos casos de H5N1 confirmados, prováveis e suspeitos documentados em todo o mundo entre 2006 e 2010 revelou que 56% desses casos foram fatais.<sup>582</sup> Entretanto, a taxa de casos fatais difere entre países e grupos de paciente.<sup>539,582-586</sup> É mais baixo em crianças do que em adultos<sup>582,586,587</sup> e em pacientes com sintomas mais leves no momento do diagnóstico.<sup>587</sup> Um estudo encontrou que a rinorreia estava ligada com a melhoria da sobrevivência, possivelmente porque era indicativo de casos leves ou doenças do trato respiratório superior.<sup>586</sup> Por outro lado, atraso no tratamento antiviral (oseltamivir) foi associado com um pior prognóstico.<sup>586</sup> A taxa de casos fatais parecem ser particularmente baixos no Egito, onde 28% dos casos confirmados, suspeitos e prováveis foram fatais entre 2006 e 2010, e a idade média dos pacientes foi 6 anos de idade.<sup>582</sup> A idade jovem, tende a ser associada com o diagnóstico precoce, bem como os fatores relacionados ao tratamento e a virulência dos vírus circulantes, podem influenciar nas taxas de sobrevivência relativamente altas.<sup>582,586,587</sup>

Anticorpos para os vírus H5N1 foram relatados em algumas populações expostas a frangos comerciais, que não tinha relatos de doença grave pelo vírus H5N1, estimulando especulações sobre a probabilidade de infecções assintomáticas ou leves.<sup>229,339,340,343,352,588-591</sup> A maioria dos estudos reportaram uma taxa de soroprevalência de 0% a 5%, com poucos relatos de altos níveis. Uma metanálise de estudos publicados antes de 2012 sugere que no geral a soroprevalência é de aproximadamente de 1-2% ou menos.<sup>229,339,340,343,344,351,352,354,588-592</sup> Fatores como a reação cruzada com os vírus da influenza humana em testes

sorológicos, ou pobre soroconversão para alguns vírus das aves, podem influenciar as estimativas de exposição, e a real prevalência de casos leves ainda é incerta e controversa. Também foram reconhecidos casos raros laboratoriais confirmados, assintomáticos ou leves.<sup>328,541,593</sup> Tratamento rápido com medicamentos antivirais podem ter contribuído em alguns casos, entretanto, uma criança teve somente sinais respiratórios superiores e teve uma recuperação complicada após tratamento somente com antibiótico.<sup>541,582,586,587</sup> Estudos prospectivos na Nigéria e áreas rurais da Tailândia documentaram casos raros de soroconversão para os vírus da influenza aviária H5, mas não conseguiram encontrar evidências virológicas de qualquer vírus da influenza aviária durante doenças semelhantes à influenza.<sup>338,340,342</sup> A ocorrência de casos mais leves deveria diminuir a taxa de casos fatais. Entretanto, é possível que alguns casos severos não foram contabilizados ou atribuídos a outras doenças; assim, o efeito líquido de qualquer caso não diagnosticado é incerto.

#### *Outros vírus da linhagem Asiática H5*

Três doenças causadas pelo vírus da linhagem Asiática H5N6 em pacientes com 49 anos de idade ou mais velhos forma severas; entretanto, uma infecção em uma criança foi moderada.<sup>313-315</sup> Um de dois casos publicados em outros adultos foi fatal; a outra pessoa se recuperou com tratamento intensivo.<sup>313,314</sup>

#### *H7N9 influenza aviária*

Aproximadamente 680 laboratórios confirmaram casos clínicos com no mínimo 275 fatalidades, que foram causadas pelo vírus H7N9 LAPI na China (ou em viajantes para a China), a partir de setembro 2015.<sup>16</sup> Eles ocorreram principalmente em três ondas até a data, o primeiro consistiu em aproximadamente 130 casos entre fevereiro e maio de 2013, o segundo de outubro 2013 a maio de 2014 e o terceiro começou no início do outono de 2015, com casos esporádicos reportados entre os surtos.<sup>14,15,260,261,263,549</sup> Esse vírus H7N9 circulou subclínicamente em frangos e as doenças humanas foram principalmente associadas com mercados de aves vivas, embora fazendas infectadas também resultaram em no mínimo um caso em humano.<sup>15,264,390-392,549,594-596</sup> Durante a primeira onda, abate de aves vivas no mercado clandestino e fechamento dos mercados com desinfecção e limpeza foram associados com declínio no número de casos humanos.<sup>392</sup> Entretanto muitos mercados de aves vivas não foram fechados, ou reabertos após serem fechados por um período curto.<sup>261</sup> Contaminação ambiental significativa com os vírus H7N9 tem sido relatado em algumas novas plantas de processamento e abate de frangos, que substituíram o mercado de aves vivas ou servem de alternativa para algumas áreas.<sup>549</sup>

Muitos dos casos clínicos conhecidos ocorreram em pacientes mais velhos.<sup>542</sup> Durante a primeira onda, 55% dos pacientes foram mais velhos do que 59 anos de idade.<sup>391</sup> Entretanto, a quantidade de homens idosos em áreas urbanas era muito grande, além de seu papel tradicional na família resultar em um aumento na exposição ao mercado de frangos

vivos. Mas homens não foram afetados significativamente mais do que mulheres em regiões rurais.<sup>391,597</sup> A maioria dos casos reportados em adultos (incluindo jovens e adultos de meia idade) foram graves, enquanto muitos casos em crianças foram moderados.<sup>15,260,264,411,537,542,543</sup> Alguns casos podem ter sido atenuados pelo tratamento imediato com oseltamivir, mas outros casos leves ocorreram em pessoas admitidas ao hospital para observação individual ou foram identificadas somente após a pessoa se recuperar.<sup>260,537,543,546</sup> Análises de casos de outubro de 2014, reportou taxas de fatalidades aproximadamente em 36% a 48% em hospitalizados, pacientes confirmados em laboratório durante o primeiro das duas ondas,<sup>15,260,264,550</sup> com risco de morte entre pacientes hospitalizados aumentando significativamente com a idade.<sup>260,550</sup> Doenças concomitantes ou causas predisponentes foram reportadas em um número significativo de pacientes (por exemplo, 45% dos casos na primeira onda), embora casos sérios e fatais também ocorreram em indivíduos saudáveis.<sup>260,264,363,391,411,418,537,542,598</sup> Tratamento tardio com medicamentos antivirais também foram sugeridos como um possível fator da alta taxa de fatalidade.<sup>537,545</sup>

A probabilidade de infecções adicionais, assintomáticas ou não diagnosticadas ainda está sendo avaliada. Na maioria dos casos, não foi encontrada evidência virológica à exposição devido contato com pacientes que desenvolveram sinais de influenza. Alguns dos casos leves conhecidos foram identificados através de alguns dos casos leves conhecidos foram identificados através da amostragem virológica nacional de pessoas com doenças semelhantes à influenza.<sup>260,264,543</sup> Entretanto, essas amostras foram coletadas de pessoas que visitaram centros de cuidados com doenças semelhantes a influenza, e alguns casos podem ter sido não diagnosticados.<sup>543</sup> Alguns estudos sorológicos iniciais não encontraram reatividade H7N9 entre trabalhadores do mercado de aves comerciais, equipe de saúde, pessoas em contatos com pacientes e outras populações.<sup>261,417,419,599-601</sup> Entretanto, várias pesquisas agora detectaram títulos de anticorpos para vírus H7N9 em até 17% de trabalhadores com aves ou trabalhadores do mercado de aves vivas, com dois estudos documentando um aumento recente em soroprevalência.<sup>354,547-549</sup> Esses estudos reportaram que as taxas de soroprevalência são baixas ( $\leq 1\%$ ) na população geral,<sup>547,548</sup> e uma pesquisa também documentou baixa soroprevalência em veterinários (2%).<sup>354</sup> Embora a reação cruzada com outros vírus H7 que podem circular em aves comerciais seja possível, essas pesquisas sugerem que infecções leves ou assintomáticas podem ocorrer entre trabalhadores de aves comerciais. Como resultado, alguns autores sugeriram que a taxa geral de letalidade em todos os casos sintomáticos podem ser tão baixo como menos de 1% até 3%, se casos mais leves forem contabilizados; entretanto, essas estimativas atualmente têm um alto grau de incerteza.<sup>260,550</sup>

### Vírus H9N2 da Influenza Aviária

Casos clínicos são causados pela linhagem Euro-asiática de vírus H9N2 principalmente relatados em

crianças.<sup>12,16,108,195,328-333</sup> A maioria dos casos, incluindo uma infecção em um bebê imunocomprometido, tem sido leve e foram seguidos por recuperação sem complicações. A doença grave foi relatada em um adulto com graves condições médicas subjacentes.<sup>334</sup> Vários estudos sorológicos encontraram um anticorpo para o vírus H9N2 em <1% para 5% de grupos de galinhas expostas em regiões endêmicas; entretanto poucos estudos reportaram altas taxas de soroprevalência: 9% dos trabalhadores rurais na Bulgária, 11% dos avicultores e 23% trabalhadores do mercado de aves vivas na China, 56% de trabalhadores do mercado de aves vivas em Hong Kong e 48% de trabalhadores com frango no Paquistão.<sup>195,338-341,343,344,347,349,354,591,602,603</sup> Uma revisão e metanálise da literatura, o qual incluiu a exposição a todos os vírus H9N2 em todo o mundo nos hemisférios oriental e ocidental (por exemplo, não somente a linhagem Euro-ásia de vírus H9N2), relatou uma soroprevalência mediana de 5%, usando o teste HI.<sup>604</sup> Para os testes com microneutralização, a taxa de soroprevalência mediana foi de 3% (variando de <1% para 9%) se os pontos de corte empregados pelos autores de cada estudo foram ajustados aos recomendados pela Organização Mundial da Saúde. Um estudo prospectivo de adultos com exposição a frangos comerciais em área rural da Tailândia reportou raros casos de soroconversão para os vírus H9, mas duas pessoas que soroconverteram não reportaram ter ficado doente e nenhum vírus da influenza aviária foi detectado em outras pessoas que tiveram doença semelhante a da gripe aviária.<sup>338</sup>

### Outros vírus da influenza aviária

Com exceção do vírus H7N9 na China, a maioria das infecções reportadas com os vírus H7 em pessoas saudáveis foram leves, sejam eles causados por vírus LPAI ou HPAI; entretanto, um vírus H7N7 HPAI causou uma doença fatal em uma pessoa saudável, enquanto afetou outros somente de forma leve.<sup>101,291,319-326</sup> Sinais leves foram reportados em trabalhadores em aviários infectados com o vírus H10N7 na Austrália,<sup>327</sup> mas vírus H10N8 causou infecção fatal em dois pacientes idosos na China e uma doença séria em uma pessoa com 55 anos de idade.<sup>316,335</sup> Uma mulher idosa com o vírus H6N1 na China teve evidências de complicação do trato respiratório inferior, mas se recuperou com tratamento.<sup>316,317</sup> A possibilidade de outras infecções não reconhecidas pode ser sugerida pela ocorrência de anticorpos contra vários subtipos, geralmente com baixa prevalência em pessoas que são expostas a galinhas ou aves aquáticas.<sup>195,328,338,340,345-353,603,605-608</sup> Susceptibilidade (e/ou soroconversão) podem diferir entre os vírus: 3,8% dos trabalhadores com aves soroconverteram durante um surto de H7N3 LPAI na Itália em 2003, mas nenhum indivíduo soropositivo foi identificado em amostras de soros coletadas durante a epidemia de H7N1 em 1999-2002.<sup>606</sup> Soroconversão rara para vírus H6, H7 e H12 foi reportado em estudos prospectivos de adultos com aves expostas no Camboja e área rural da Tailândia, mas nenhum caso clínico foi identificado.<sup>338,353</sup>

## Situação no Brasil

Segundo dados da OIE, a influenza aviária nunca ocorreu no país em animais, tanto domésticos quanto silvestres. A enfermidade é considerada exótica pelo Programa Nacional de Sanidade Avícola, requerendo vigilância permanente a sua ocorrência em aves domésticas, silvestres e exóticas. De acordo com a legislação atual, a enfermidade é exótica e deve ser comunicada imediatamente em qualquer caso suspeito ou diagnóstico laboratorial<sup>610</sup>.

Há um estudo epidemiológico, que testou 1.323 amostras de aves, sendo 981 (74,2%) da ordem Anseriformes, da qual 884 da espécie *Cairina moschata* (pato doméstico), 185 (14%) da ordem Galliformes (*Gallus gallus domesticus*, *Meleagris gallopavo* e *Numida meleagris*), 67 (5%) Sphenisciformes (*Spheniscus magellanicus*) e o restante pertencentes das ordens Charadriiformes e Passeriformes. As amostras foram colhidas em rotas de migração de aves, em Rondônia, Pará, Maranhão, Pernambuco, São Paulo e Santa Catarina. Obteve-se resultados positivos por PCR ou *GeneScan* em 7 (0,1%) de 884 amostras dos patos domésticos, uma amostra em andorinha-do-mar-comum e duas (0,2%) de 111 de galinhas domésticas; isso no estado do Pará. No estado de São Paulo, 7 amostras (0,1%) de 67 de pinguim-de-magalhães foram positivas, na região de Santos e do Guarujá<sup>611</sup>.

## Fontes da Internet

[Agência Canadense de Inspeção de Alimentos \[CFIA\]. Ficha técnica - Influenza aviária](#)

[CFIA Plano específico de risco de gripe aviária notificável](#)

[Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Gripe aviária](#)

[Departamento do interior. Apêndice H: Guia de Saúde e Segurança do Empregado para Atividades de Vigilância e Controle de Influenza Aérea em Populações de Aves Selvagens](#)

[Agência de Saúde Pública do Canadá \(PHAC\). Influenza PHAC. Folhas de dados de segurança de patógenos](#)

[O Manual da Merck](#)

[O Manual Veterinário da Merck](#)

[Departamento de Agricultura dos Estados Unidos \(USDA\) Serviço de inspeção de saúde animal e vegetal \(APHIS\).](#)

[USDA APHIS. Biossegurança para as aves](#)

[Pesquisa Geológica nos Estados Unidos \(USGS\). Centro Nacional de Saúde da Vida Selvagem. Lista de espécies afetadas pelo H5N1 \(influenza aviária\)](#)

[USGS Centro Nacional de Saúde da Vida Selvagem. Boletim de saúde da vida selvagem #05-03 \(Com recomendações para biólogos de campo, caçadores e outros em relação ao contato com aves selvagens\)](#)

[Organização Mundial da Saúde. Influenza zoonótica](#)

[Organização Mundial da Saúde Animal \(OMSA, fundada como OIE\)](#)

[Manual de Testes de Diagnóstico e Vacinas para Animais Terrestres <http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>](#)

[Código Sanitário para Animais Terrestres](#)

## Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária Dra. Anna Rovid-Spickler, especialista do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária Instituto Federal Catarinense - *Campus* Concórdia.

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2016. *Influenza Aviária*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets-pt/>.

## Referências

1. Acha PN, Szyfres B (Pan American Health Organization 309). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydiosis, rickettsioses and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Influenza; p. 155-72.
2. Swayne DE. Avian influenza. In: Foreign animal diseases. Boca Raton, FL: United States Animal Health Association; 2008. p. 137-46.
3. Swayne DE. Overview of avian influenza. In: Aiello SE, Moses MA, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2014. Available at: [http://www.merckmanuals.com/mvm/poultry/avian\\_influenza/overview\\_of\\_avian\\_influenza.html](http://www.merckmanuals.com/mvm/poultry/avian_influenza/overview_of_avian_influenza.html). Accessed 1 Nov 2015.
4. United States Department of Agriculture. Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. Highly pathogenic avian influenza. A threat to U.S. poultry [online]. USDA APHIS, VS; 2002 Feb. Available at: <http://www.aphis.usda.gov/oa/pubs/avianflu.html>. \* Accessed 30 Aug 2004.
5. Brown IH (OIE/FAO/EU International Reference Laboratory for Avian Influenza). Influenza virus infections of pigs. Part 1: swine, avian & human influenza viruses [online]. Available at: <http://www.pighealth.com/influenza.htm>. \* Accessed 31 Dec 2006.

# Influenza aviária de alta patogenicidade

6. Olsen CW, Brammer L, Easterday BC, Arden N, Belay E, Baker I, Cox NJ. Serologic evidence of H1 swine influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(8):814-9.
7. Fouchier RA, Munster VJ. Epidemiology of low pathogenic avian influenza viruses in wild birds. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):49-58.
8. Marchenko VY, Alekseev AY, Sharshov KA, Petrov VN, Silko NY, Susloparov IM, Tserennorov D, Otgonbaatar D, Savchenko IA, Shestopalov AM. Ecology of influenza virus in wild bird populations in Central Asia. *Avian Dis.* 2012;56(1):234-7.
9. Brown IH. Summary of avian influenza Activity in Europe, Asia, and Africa, 2006-2009. *Avian Dis.* 2010;54(1 Suppl):187-93.
10. Swayne DE. Understanding the complex pathobiology of high pathogenicity avian influenza viruses in birds. *Avian Dis.* 2007;51(1 Suppl):242-9.
11. World Organization for Animal Health (OIE). Terrestrial animal health code [online]. Paris: OIE; 2014. Avian influenza. Available at: [http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre\\_avian\\_influenza\\_viruses.htm](http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_avian_influenza_viruses.htm). Accessed 4 Oct 2014.
12. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Avian flu [Website online]. CDC; 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/>. Accessed 2 Nov 2015.
13. World Health Organization [WHO]. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 27 June 2014. WHO; 2014. Available at: [http://www.who.int/entity/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_27june14.pdf](http://www.who.int/entity/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_27june14.pdf). Accessed 25 Sept. 2014.
14. World Health Organization [WHO]. Confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO. Report 17 - data in WHO/HQ as of 08 April 2014. WHO; 2014. Available at [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/17\\_ReportWebH7N9Number\\_20140408.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/17_ReportWebH7N9Number_20140408.pdf). Accessed 10 Jun 2014.
15. World Health Organization [WHO]. WHO risk assessment. Human infections with avian influenza A(H7N9) virus 27 June 2014. WHO; 2014 Jun. Available at: [http://www.who.int/entity/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/riskassessment\\_h7n9\\_27june14.pdf](http://www.who.int/entity/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/riskassessment_h7n9_27june14.pdf). Accessed 25 Sept 2014.
16. World Health Organization [WHO]. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 4 September 2015. WHO; 2015 Sept. Available at: [www.who.int/entity/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_04\\_September\\_2015.pdf](http://www.who.int/entity/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_04_September_2015.pdf). Accessed 15 Nov 2015.
17. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, Webby RJ, Puthavathana P, Buranathal C, Chaisingh A, Auewarakul P, Hanh NT, Ma SK, Hui PY, Guan Y, Peiris JS, Webster RG. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J Virol.* 2005;79(16):10821-5.
18. Butler D. Thai dogs carry bird-flu virus, but will they spread it? *Nature.* 2006;439(7078):773.
19. Takano R, Nidom CA, Kiso M, Muramoto Y, Yamada S, Shinya K, Sakai-Tagawa Y, Kawaoka Y. A comparison of the pathogenicity of avian and swine H5N1 influenza viruses in Indonesia. *Arch Virol.* 2009;154(4):677-81.
20. Abdel-Moneim AS, Abdel-Ghany AE, Shany SA. Isolation and characterization of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 from donkeys. *J Biomed Sci.* 2010;17:25.
21. Amonsin A, Songserm T, Chutinimitkul S, Jam-On R, Sae-Heng N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Genetic analysis of influenza A virus (H5N1) derived from domestic cat and dog in Thailand. *Arch Virol.* 2007;152(10):1925-33.
22. Enserink M, Kaiser J. Virology. Avian flu finds new mammal hosts. *Science.* 2004;305(5689):1385.
23. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2189-91.
24. Klopfeisch R, Wolf PU, Uhl W, Gerst S, Harder T, Starick E, Vahlenkamp TW, Mettenleiter TC, Teifke JP. Distribution of lesions and antigen of highly pathogenic avian influenza virus A/Swan/Germany/R65/06 (H5N1) in domestic cats after presumptive infection by wild birds. *Vet Pathol.* 2007;44(3):261-8.
25. Songserm T, Amonsin A, Jam-On R, Sae-Heng N, Meemak N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(4):681-3.
26. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, Damrongwatanapokin S, Theamboonlers A, Payungporn S et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(5):699-701.
27. United States Geological Survey [USGS]. National Wildlife Health Center. List of species affected by H5N1 (avian influenza) [online]. USGS; 2015. Available at: [http://www.nwhc.usgs.gov/disease\\_information/avian\\_influenza/affected\\_species\\_chart.jsp](http://www.nwhc.usgs.gov/disease_information/avian_influenza/affected_species_chart.jsp). Accessed 10 Nov 2015.
28. World Health Organization [WHO]. Avian influenza – H5N1 infection found in a stone marten in Germany [online]. WHO; 2006 March. Available at: [http://www.who.int/csr/don/2006\\_03\\_09a/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2006_03_09a/en/index.html). Accessed 8 Jan 2006.
29. Yingst SL, Saad MD, Felt SA. Qinghai-like H5N1 from domestic cats, northern Iraq. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(8):1295-7.
30. Songserm T, Amonsin A, Jam-On R, Sae-Heng N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Chutinimitkul S, Thanawongnuwech R, Poovorawan Y. Fatal avian influenza A H5N1 in a dog. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1744-7.
31. Reperant LA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T. Avian influenza viruses in mammals. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):137-59.
32. Desvaux S, Marx N, Ong S, Gaidet N, Hunt M, Manuguerra JC, Sorn S, Peiris M, van der Werf S, Reynes JM. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) outbreak in captive wild birds and cats, Cambodia. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3):475-8.
33. Qi X, Li X, Rider P, Fan W, Gu H, Xu L, Yang Y, Lu S, Wang H, Liu F. Molecular characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from raccoon dogs in China. *PLoS One.* 2009;4(3):e4682.

34. Chen Y, Zhong G, Wang G, Deng G, Li Y, Shi J, Zhang Z, Guan Y, Jiang Y, Bu Z, Kawaoka Y, Chen H. Dogs are highly susceptible to H5N1 avian influenza virus. *Virology*. 2010;405(1):15-9.
35. Su S, Zhou P, Fu X, Wang L, Hong M, Lu G et al. Virological and epidemiological evidence of avian influenza virus infections among feral dogs in live poultry markets, China: A threat to human health? *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1644-6.
36. El-Sayed A, Awad W, Fayed A, Hamann HP, Zschock M. Avian influenza prevalence in pigs, Egypt. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(4):726-7.
37. He S, Shi J, Qi X, Huang G, Chen H, Lu C. Lethal infection by a novel reassortant H5N1 avian influenza A virus in a zoo-housed tiger. *Microbes Infect*. 2015;17(1):54-61.
38. Lin HT, Wang CH, Chueh LL, Su BL, Wang LC. Influenza A(H6N1) virus in dogs, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(12):2154-7.
39. Li X, Fu Y, Yang J, Guo J, He J, Guo J, Weng S, Jia Y, Liu B, Li X, Zhu Q, Chen H. Genetic and biological characterization of two novel reassortant H5N6 swine influenza viruses in mice and chickens. *Infect Genet Evol*. 2015;36:462-6.
40. Song QQ, Zhang FX, Liu JJ, Ling ZS, Zhu YL, Jiang SJ, Xie ZJ. Dog to dog transmission of a novel influenza virus (H5N2) isolated from a canine. *Vet Microbiol*. 2013;161(3-4):331-3.
41. Hai-Xia F, Yuan-Yuan L, Qian-Qian S, Zong-Shuai L, Feng-Xia Z, Yan-Li Z, Shi-Jin J, Zhi-Jing X. Interspecies transmission of canine influenza virus H5N2 to cats and chickens by close contact with experimentally infected dogs. *Vet Microbiol*. 2014;170(3-4):414-7.
42. Zhan GJ, Ling ZS, Zhu YL, Jiang SJ, Xie ZJ. Genetic characterization of a novel influenza A virus H5N2 isolated from a dog in China. *Vet Microbiol*. 2012;155(2-4):409-16.
43. Sun X, Xu X, Liu Q, Liang D, Li C, He Q, Jiang J, Cui Y, Li J, Zheng L, Guo J, Xiong Y, Yan J. Evidence of avian-like H9N2 influenza A virus among dogs in Guangxi, China. *Infect Genet Evol*. 2013;20:471-5.
44. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005;437(7060):889-93.
45. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt 9):2285-92.
46. Heinen P. Swine influenza: a zoonosis. *Vet Sci Tomorrow* [serial online]. 2003 Sept 15. Available at: <http://www.vetscite.org/publish/articles/000041/print.html>. \* Accessed 26 Aug 2004.
47. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe*. 2010;7(6):440-51.
48. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghvani J, Bhatt S, Peiris JS, Guan Y, Rambaut A. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009;459(7250):1122-5.
49. Vana G, Westover KM. Origin of the 1918 Spanish influenza virus: a comparative genomic analysis. *Mol Phylogenet Evol*. 2008;47(3):1100-10.
50. Song D, Kang B, Lee C, Jung K, Ha G, Kang D, Park S, Park B, Oh J. Transmission of avian influenza virus (H3N2) to dogs. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):741-6.
51. Song D, Lee C, Kang B, Jung K, Oh T, Kim H, Park B, Oh J. Experimental infection of dogs with avian-origin canine influenza A virus (H3N2). *Emerg Infect Dis*. 2009;15(1):56-8.
52. Zhang YB, Chen JD, Xie JX, Zhu WJ, Wei CY, Tan LK, Cao N, Chen Y, Zhang MZ, Zhang GH, Li SJ. Serologic reports of H3N2 canine influenza virus infection in dogs in Northeast China. *J Vet Med Sci*. 2013;75(8):1061-2.
53. Li S, Shi Z, Jiao P, Zhang G, Zhong Z, Tian W, Long LP, Cai Z, Zhu X, Liao M, Wan XF. Avian-origin H3N2 canine influenza A viruses in southern China. *Infect Genet Evol*. 2010;10(8):1286-8.
54. Bunpapong N, Nonthabenjawan N, Chaiwong S, Tangwangivat R, Boonyapisitsopa S, Jairak W, Tuanudom R, Prakairungnamthip D, Suradhat S, Thanawongnuwech R, Amonsin A. Genetic characterization of canine influenza A virus (H3N2) in Thailand. *Virus Genes*. 2014;48(1):56-63.
55. Brown IH. History and epidemiology of swine influenza in Europe. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;370:133-46.
56. Karasin AI, Schutten MM, Cooper LA, Smith CB, Subbarao K, Anderson GA, Carman S, Olsen CW. Genetic characterization of H3N2 influenza viruses isolated from pigs in North America, 1977-1999: evidence for wholly human and reassortant virus genotypes. *Virus Res*. 2000;68(1):71-85.
57. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine influenza viruses a North American perspective. *Adv Virus Res*. 2008;72:127-54.
58. World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris; OIE; 2015. Avian influenza. Available at: [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.03.04\\_AI.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.03.04_AI.pdf). Accessed 1 Nov 2015.
59. Tong S, Li Y, Rivaille P, Conrardy C, Castillo DA, Chen LM et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(11):4269-74.
60. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003657.
61. Soda K, Asakura S, Okamatsu M, Sakoda Y, Kida H. H9N2 influenza virus acquires intravenous pathogenicity on the introduction of a pair of di-basic amino acid residues at the cleavage site of the hemagglutinin and consecutive passages in chickens. *Virology*. 2011;8:64.
62. Wood GW, Banks J, Strong I, Parsons G, Alexander DJ. An avian influenza virus of H10 subtype that is highly pathogenic for chickens, but lacks multiple basic amino acids at the haemagglutinin cleavage site. *Avian Pathol*. 1996;25(4):799-806.
63. Gohrbandt S, Veits J, Breithaupt A, Hundt J, Teifke JP, Stech O, Mettenleiter TC, Stech J. H9 avian influenza reassortant with engineered polybasic cleavage site displays a highly pathogenic phenotype in chicken. *J Gen Virol*. 2011;92(Pt 8):1843-53.
64. Bonfante F, Fusaro A, Zanardello C, Patrono LV, De Nardi R, Maniero S, Terregino C. Lethal nephrotropism of an H10N1 avian influenza virus stands out as an atypical pathotype. *Vet Microbiol*. 2014;173(3-4):189-200.

65. Veits J, Weber S, Stech O, Breithaupt A, Graber M, Gohrbandt S, Bogs J, Hundt J, Teifke JP, Mettenleiter TC, Stech J. Avian influenza virus hemagglutinins H2, H4, H8, and H14 support a highly pathogenic phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(7):2579-84.
66. Wong SS, Yoon SW, Zanin M, Song MS, Oshansky C, Zaraket H, Sonnberg S, Rubrum A, Seiler P, Ferguson A, Krauss S, Cardona C, Webby RJ, Crossley B. Characterization of an H4N2 influenza virus from quails with a multibasic motif in the hemagglutinin cleavage site. *Virology*. 2014;468-470C:72-80.
67. Lee CW, Swayne DE, Linares JA, Senne DA, Suarez DL. H5N2 avian influenza outbreak in Texas in 2004: the first highly pathogenic strain in the United States in 20 years? *J Virol*. 2005;79(17):11412-21.
68. Pelzel AM, McCluskey BJ, Scott AE. Review of the highly pathogenic avian influenza outbreak in Texas, 2004. *J Am Vet Med Assoc*. 2006;228(12):1869-75.
69. Grebe KM, Yewdell JW, Bennink JR. Heterosubtypic immunity to influenza A virus: where do we stand? *Microbes Infect*. 2008;10(9):1024-9.
70. Swayne DE. Principles for vaccine protection in chickens and domestic waterfowl against avian influenza: emphasis on Asian H5N1 high pathogenicity avian influenza. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1081:174-81.
71. Swayne DE, Suarez DL. Current developments in avian influenza vaccines, including safety of vaccinated birds as food. *Dev Biol (Basel)*. 2007;130:123-33.
72. Marangon S, Cecchinato M, Capua I. Use of vaccination in avian influenza control and eradication. *Zoonoses Public Health*. 2008;55(1):65-72.
73. Kapczynski DR, Swayne DE. Influenza vaccines for avian species. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;333:133-52.
74. Lee CW, Saif YM. Avian influenza virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2009;32(4):301-10.
75. Sylte MJ, Suarez DL. Influenza neuraminidase as a vaccine antigen. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;333:227-41.
76. Samji T. Influenza A: understanding the viral life cycle. *Yale J Biol Med*. 2009;82(4):153-9.
77. Ma W, Richt JA. Swine influenza vaccines: current status and future perspectives. *Anim Health Res Rev*. 2010;11(1):81-96.
78. Couch RB. Orthomyxoviruses [monograph online]. In: Baron S, editor. *Medical microbiology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/>. \* Accessed 29 Dec 2006.
79. Fenner F, Bachmann PA, Gibbs EPJ, Murphy FA, Studdert MJ, White DO. *Veterinary virology*. San Diego, CA: Academic Press Inc.; 1987. Orthomyxoviridae; p. 473-84.
80. Ramey AM, Pearce JM, Ely CR, Guy LM, Irons DB, Derksen DV, Ip HS. Transmission and reassortment of avian influenza viruses at the Asian-North American interface. *Virology*. 2010;406(2):352-9.
81. Pearce JM, Ramey AM, Ip HS, Gill RE, Jr. Limited evidence of trans-hemispheric movement of avian influenza viruses among contemporary North American shorebird isolates. *Virus Res*. 2010;148(1-2):44-50.
82. Reeves AB, Pearce JM, Ramey AM, Ely CR, Schmutz JA, Flint PL, Derksen DV, Ip HS, Trust KA. Genomic analysis of avian influenza viruses from waterfowl in western Alaska, USA. *J Wildl Dis*. 2013;49(3):600-10.
83. Ramey AM, Pearce JM, Flint PL, Ip HS, Derksen DV, Franson JC, Petrula MJ, Scotton BD, Sowl KM, Wege ML, Trust KA. Intercontinental reassortment and genomic variation of low pathogenic avian influenza viruses isolated from northern pintails (*Anas acuta*) in Alaska: examining the evidence through space and time. *Virology*. 2010;401(2):179-89.
84. Krauss S, Webster RG. Avian influenza virus surveillance and wild birds: past and present. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):394-8.
85. Wille M, Robertson GJ, Whitney H, Bishop MA, Runstadler JA, Lang AS. Extensive geographic mosaicism in avian influenza viruses from gulls in the northern hemisphere. *PLoS One*. 2011;6(6):e20664.
86. Hall JS, TeSlaa JL, Nashold SW, Halpin RA, Stockwell T, Wentworth DE, Dugan V, Ip HS. Evolution of a reassortant North American gull influenza virus lineage: drift, shift and stability. *Viol J*. 2013;10:179.
87. Dusek RJ, Hallgrimsson GT, Ip HS, Jonsson JE, Sreevatsan S, Nashold SW et al. North Atlantic migratory bird flyways provide routes for intercontinental movement of avian influenza viruses. *PLoS One*. 2014;9(3):e92075.
88. Pearce JM, Ramey AM, Flint PL, Koehler AV, Fleskes JP, Franson JC, Hall JS, Derksen DV, Ip HS. Avian influenza At both ends of a migratory flyway: characterizing viral genomic diversity to optimize surveillance plans for North America. *Evol Appl*. 2009;2:457-68.
89. Tonnessen R, Kristoffersen AB, Jonassen CM, Hjortaa MJ, Hansen EF, Rimstad E, Hauge AG. Molecular and epidemiological characterization of avian influenza viruses from gulls and dabbling ducks in Norway. *Viol J*. 2013;10:112.
90. Huang Y, Wille M, Dobbin A, Walzthoni NM, Robertson GJ, Ojkic D, Whitney H, Lang AS. Genetic structure of avian influenza viruses from ducks of the Atlantic flyway of North America. *PLoS One*. 2014;9(1):e86999.
91. Ramey AM, Reeves AB, Sonsthagen SA, TeSlaa JL, Nashold S, Donnelly T, Casler B, Hall JS. Dispersal of H9N2 influenza A viruses between East Asia and North America by wild birds. *Virology*. 2015;482:79-83.
92. Hall JS, Hallgrimsson GT, Suwannanarn K, Sreevatsan S, Ip HS, Magnusdottir E, TeSlaa JL, Nashold SW, Dusek RJ. Avian influenza virus ecology in Iceland shorebirds: intercontinental reassortment and movement. *Infect Genet Evol*. 2014;28:130-6.
93. Gonzalez-Reiche AS, Perez DR. Where do avian influenza viruses meet in the Americas? *Avian Dis*. 2012;56(4 Suppl):1025-33.
94. Mathieu C, Moreno V, Pedersen J, Jeria J, Agredo M, Gutierrez C, Garcia A, Vasquez M, Avalos P, Retamal P. Avian influenza in wild birds from Chile, 2007-2009. *Virus Res*. 2015;199:42-5.
95. Nelson MI, Pollett S, Gheris B, Silva M, Simons MP, Icochea E, Gonzalez AE, Segovia K, Kasper MR, Montgomery JM, Bausch DG. The genetic diversity of influenza A viruses in wild birds in Peru. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146059.
96. Bulach D, Halpin R, Spiro D, Pomeroy L, Janies D, Boyle DB. Molecular analysis of H7 avian influenza viruses from Australia and New Zealand: genetic diversity and relationships from 1976 to 2007. *J Virol*. 2010;84(19):9957-66.

97. Curran JM, Ellis TM, Robertson ID. Surveillance of Charadriiformes in northern Australia shows species variations in exposure to avian influenza virus and suggests negligible virus prevalence. *Avian Dis.* 2014;58(2):199-204.
98. Hoque MA, Burgess GW, Cheam AL, Skerratt LF. Epidemiology of avian influenza in wild aquatic birds in a biosecurity hotspot, North Queensland, Australia. *Prev Vet Med.* 2015;118(1):169-81.
99. Yassine HM, Lee CW, Saif YM. Interspecies transmission of influenza A viruses between swine and poultry. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:227-40.
100. Tremblay D, Allard V, Doyon JF, Bellehumeur C, Spearman JG, Harel J, Gagnon CA. Emergence of a new swine H3N2 and pandemic (H1N1) 2009 influenza A virus reassortant in two Canadian animal populations, mink and swine. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4386-90.
101. Hinshaw VS, Bean WJ, Webster RG, Rehg JE, Fiorelli P, Early G, Geraci JR, St Aubin DJ. Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *J Virol.* 1984;51(3):863-5.
102. Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, Stephenson I, Gibbs EP, Chen L et al. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science.* 2005;310(5747):482-5.
103. Daly JM, Blunden AS, Macrae S, Miller J, Bowman SJ, Kolodziejek J, Nowotny N, Smith KC. Transmission of equine influenza virus to English foxhounds. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):461-4.
104. Gagnon CA, Spearman G, Hamel A, Godson DL, Fortin A, Fontaine G, Tremblay D. Characterization of a Canadian mink H3N2 influenza A virus isolate genetically related to triple reassortant swine influenza virus. *J Clin Microbiol.* 2009;47(3):796-9.
105. Patterson AR, Cooper VL, Yoon KJ, Janke BH, Gauger PC. Naturally occurring influenza infection in a ferret (*Mustela putorius furo*) colony. *J Vet Diagn Invest.* 2009;21(4):527-30.
106. Enserink M. Epidemiology. Horse flu virus jumps to dogs. *Science.* 2005;309(5744):2147.
107. Payungporn S, Crawford PC, Kouo TS, Chen LM, Pompey J, Castleman WL, Dubovi EJ, Katz JM, Donis RO. Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(6):902-8.
108. Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, Zhang L, Liu Z, Webster RG, Yu K. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10452-7.
109. Krauss S, Stallknecht DE, Negovetich NJ, Niles LJ, Webby RJ, Webster RG. Coincident ruddy turnstone migration and horseshoe crab spawning creates an ecological 'hot spot' for influenza viruses. *Proc Biol Sci.* 2010;277(1699):3373-9.
110. Tolf C, Bengtsson D, Rodrigues D, Latorre-Margalef N, Wille M, Figueiredo ME, Jankowska-Hjortaa M, Germundsson A, Duby PY, Lebarbenchon C, Gauthier-Clerc M, Olsen B, Waldenstrom J. Birds and viruses at a crossroad--surveillance of influenza A virus in Portuguese waterfowl. *PLoS One.* 2012;7(11):e49002.
111. Parmley J, Lair S, Leighton FA. Canada's inter-agency wild bird influenza survey. *Integr Zool.* 2009;4(4):409-17.
112. Germundsson A, Madslie KI, Hjortaa MJ, Handeland K, Jonassen CM. Prevalence and subtypes of influenza A viruses in wild waterfowl in Norway 2006-2007. *Acta Vet Scand.* 2010;52:28.
113. Ely CR, Hall JS, Schmutz JA, Pearce JM, Terenzi J, Sedinger JS, Ip HS. Evidence that life history characteristics of wild birds influence infection and exposure to influenza A viruses. *PLoS One.* 2013;8(3):e57614.
114. Lebarbenchon C, Sreevatsan S, Ramakrishnan MA, Poulson R, Goekjian V, Di Matteo JJ, Wilcox B, Stallknecht DE. Influenza A viruses in American white pelican (*Pelecanus erythrorhynchos*). *J Wildl Dis.* 2010;46(4):1284-9.
115. Siembieda JL, Johnson CK, Cardona C, Anchell N, Dao N, Reisen W, Boyce W. Influenza A viruses in wild birds of the Pacific flyway, 2005-2008. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010;10(8):793-800.
116. Roslaia IG, Roslaiaikov GE, Lvov DK. [Isolation of influenza A viruses and detection of antibodies in common herons (*Ardea cinera*) nesting in the lower Amur]. *Ekol Virusov.* 1975;3:138-42.
117. Wille M, Huang Y, Robertson GJ, Ryan P, Wilhelm SI, Fifield D et al. Evaluation of seabirds in Newfoundland and Labrador, Canada, as hosts of influenza A viruses. *J Wildl Dis.* 2014;50(1):98-103.
118. Piaggio AJ, Shriner SA, VanDalen KK, Franklin AB, Anderson TD, Kolokotronis SO. Molecular surveillance of low pathogenic avian influenza viruses in wild birds across the United States: inferences from the hemagglutinin gene. *PLoS One.* 2012;7(12):e50834.
119. Kang HM, Jeong OM, Kim MC, Kwon JS, Paek MR, Choi JG, Lee EK, Kim YJ, Kwon JH, Lee YJ. Surveillance of avian influenza virus in wild bird fecal samples from South Korea, 2003-2008. *J Wildl Dis.* 2010;46(3):878-88.
120. Brown J, Poulson R, Carter D, Lebarbenchon C, Pantin-Jackwood M, Spackman E, Shepherd E, Killian M, Stallknecht D. Susceptibility of avian species to North American H13 low pathogenic avian influenza viruses. *Avian Dis.* 2012;56(4 Suppl):969-75.
121. Verhagen JH, Majoor F, Lexmond P, Vuong O, Kasemir G, Lutterop D, Osterhaus AD, Fouchier RA, Kuiken T. Epidemiology of influenza A virus among black-headed gulls, the Netherlands, 2006-2010. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(1):138-41.
122. Kawaoka Y, Yamnikova S, Chambers TM, Lvov DK, Webster RG. Molecular characterization of a new hemagglutinin, subtype H14, of influenza A virus. *Virology.* 1990;179(2):759-67.
123. Nolting J, Fries AC, Slemmons RD, Courtney C, Hines N, Pedersen J. Recovery of H14 influenza A virus isolates from sea ducks in the Western Hemisphere. *PLoS Curr.* 2012;4:RRN1290.
124. Fries AC, Nolting JM, Bowman AS, Killian ML, Wentworth DE, Slemmons RD. Genomic analyses detect Eurasian-lineage H10 and additional H14 influenza A viruses recovered from waterfowl in the Central United States. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014;8(4):493-8.
125. Boyce WM, Schobel S, Dugan VG, Halpin R, Lin X, Wentworth DE, Lindsay LL, Mertens E, Plancarte M. Complete genome sequence of a reassortant H14N2 avian influenza virus from California. *Genome Announc.* 2013;1(4).

126. Fereidouni SR, Harder TC, Globig A, Starick E. Failure of productive infection of mallards (*Anas platyrhynchos*) with H16 subtype of avian influenza viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8(6):613-6.
127. Hesterberg U, Harris K, Stroud D, Guberti V, Busani L, Pittman M, Piazza V, Cook A, Brown I. Avian influenza surveillance in wild birds in the European Union in 2006. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3(1):1-14.
128. Brown JD, Luttrell MP, Berghaus RD, Kistler W, Keeler SP, Howey A, Wilcox B, Hall J, Niles L, Dey A, Knutsen G, Fritz K, Stallknecht DE. Prevalence of antibodies to type A influenza virus in wild avian species using two serologic assays. *J Wildl Dis*. 2010;46(3):896-911.
129. Thinh TV, Gilbert M, Bunpapong N, Amonsin A, Nguyen DT, Doherty PF, Jr., Huyvaert KP. Avian influenza viruses in wild land birds in northern Vietnam. *J Wildl Dis*. 2012;48(1):195-200.
130. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenstrom J, Osterhaus AD, Fouchier RA. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science*. 2006;312(5772):384-8.
131. Stallknecht DE, Brown JD. Wild birds and the epidemiology of avian influenza. *J Wildl Dis*. 2007;43 Suppl:S15-20.
132. Abolnik C. A current review of avian influenza in pigeons and doves (Columbidae). *Vet Microbiol*. 2014;170(3-4):181-96.
133. Nemeth NM, Oesterle PT, Poulson RL, Jones CA, Tompkins SM, Brown JD, Stallknecht DE. Experimental infection of European starlings (*Sturnus vulgaris*) and house sparrows (*Passer domesticus*) with pandemic 2009 H1N1 and swine H1N1 and H3N2 triple reassortant influenza vFiebig2011iruses. *J Wildl Dis*. 2013;49(2):437-40.
134. Goyal SM, Jindal N, Chander Y, Ramakrishnan MA, Redig PT, Sreevatsan S. Isolation of mixed subtypes of influenza A virus from a bald eagle (*Haliaeetus leucocephalus*). *Virology*. 2010;7:174.
135. Fuller TL, Saatchi SS, Curd EE, Toffelmier E, Thomassen HA, Buermann W, DeSante DF, Nott MP, Saracco JF, Ralph C, Alexander JD, Pollinger JP, Smith TB. Mapping the risk of avian influenza in wild birds in the US. *BMC Infect Dis*. 2010;10:187.
136. Slusher MJ, Wilcox BR, Luttrell MP, Poulson RL, Brown JD, Yabsley MJ, Stallknecht DE. Are passerine birds reservoirs for influenza A viruses? *J Wildl Dis*. 2014;50(4):792-809.
137. Fuller TL, Ducatez MF, Njabo KY, Couacy-Hymann E, Chasar A, Aplogan GL, Lao S, Awoume F, Tehou A, Langeois Q, Krauss S, Smith TB. Avian influenza surveillance in Central and West Africa, 2010-2014. *Epidemiol Infect*. 2015;143(10):2205-12.
138. Kim HR, Kwon YK, Jang I, Lee YJ, Kang HM, Lee EK, Song BM, Lee HS, Joo YS, Lee KH, Lee HK, Baek KH, Bae YC. Pathologic changes in wild birds infected with highly pathogenic avian influenza A(H5N8) viruses, South Korea, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(5):775-80.
139. Verhagen JH, van der Jeugd HP, Nolet BA, Slaterus R, Kharitonov SP, de Vries PP, Vuong O, Majoro F, Kuiken T, Fouchier RA. Wild bird surveillance around outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus in the Netherlands, 2014, within the context of global flyways. *Euro Surveill*. 2015;20(12).
140. Becker WB. The isolation and classification of Tern virus: influenza A-Tern South Africa--1961. *J Hyg (Lond)*. 1966;64(3):309-20.
141. Gaidet N, Cattoli G, Hammoumi S, Newman SH, Hagemeyer W, Takekawa JY et al. Evidence of infection by H5N2 highly pathogenic avian influenza viruses in healthy wild waterfowl. *PLoS Pathog*. 2008;4(8):e1000127.
142. Kaleta EF, Honicke A. A retrospective description of a highly pathogenic avian influenza A virus (H7N1/Carduelis/Germany/72) in a free-living siskin (*Carduelis spinus* Linnaeus, 1758) and its accidental transmission to yellow canaries (*Serinus canaria* Linnaeus, 1758). *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2005;112(1):17-9.
143. Gilbert M, Xiao X, Domenech J, Lubroth J, Martin V, Slingenbergh J. Anatidae migration in the western Palearctic and spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1650-6.
144. Nagy A, Machova J, Hornickova J, Tomci M, Nagl I, Horyna B, Holko I. Highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 in mute swans in the Czech Republic. *Vet Microbiol*. 2007;120(1-2):9-16.
145. Teifke JP, Klopffleisch R, Globig A, Starick E, Hoffmann B, Wolf PU, Beer M, Mettenleiter TC, Harder TC. Pathology of natural infections by H5N1 highly pathogenic avian influenza virus in mute (*Cygnus olor*) and whooper (*Cygnus cygnus*) swans. *Vet Pathol*. 2007;44(2):137-43.
146. Ellis TM, Leung CY, Chow MK, Bissett LA, Wong W, Guan Y, Malik Peiris JS. Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission. *Avian Pathol*. 2004;33(4):405-12.
147. Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zhang XW, Zhang XL, Zhao D, Wang G, Feng Y, Ma J, Liu W, Wang J, Gao GF. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science*. 2005;309(5738):1206.
148. Lei F, Tang S, Zhao D, Zhang X, Kou Z, Li Y, Zhang Z, Yin Z, Chen S, Li S, Zhang D, Yan B, Li T. Characterization of H5N1 influenza viruses isolated from migratory birds in Qinghai province of China in 2006. *Avian Dis*. 2007;51(2):568-72.
149. Brown JD, Stallknecht DE, Beck JR, Suarez DL, Swayne DE. Susceptibility of North American ducks and gulls to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1663-70.
150. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, Bissett L, Dyrting K, Reh JE, Poon L, Guan Y, Peiris M, Webster RG. Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J Virol*. 2004;78(9):4892-901.
151. Isoda N, Sakoda Y, Kishida N, Bai GR, Matsuda K, Umemura T, Kida H. Pathogenicity of a highly pathogenic avian influenza virus, A/chicken/Yamaguchi/7/04 (H5N1) in different species of birds and mammals. *Arch Virol*. 2006;151(7):1267-79.
152. Perkins LE, Swayne DE. Varied pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 avian influenza virus in four passerine species and budgerigars. *Vet Pathol*. 2003;40(1):14-24.
153. Boon AC, Sandbulte MR, Seiler P, Webby RJ, Songserm T, Guan Y, Webster RG. Role of terrestrial wild birds in ecology of influenza A virus (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2007;13(11):1720-4.

# Influenza aviária de alta patogenicidade

154. Khan SU, Berman L, Haider N, Gerloff N, Rahman MZ, Shu B et al. Investigating a crow die-off in January-February 2011 during the introduction of a new clade of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 into Bangladesh. *Arch Virol*. 2014;159(3):509-18.
155. Siengsan J, Chaichoune K, Phonaknguen R, Sariya L, Prompiram P, Kocharin W, Tangsudjai S, Suwanpukdee S, Wiriyarat W, Pattanarangsarn R, Robertson I, Blacksell SD, Ratanakorn P. Comparison of outbreaks of H5N1 highly pathogenic avian influenza in wild birds and poultry in Thailand. *J Wildl Dis*. 2009;45(3):740-7.
156. Chang H, Dai F, Liu Z, Yuan F, Zhao S, Xiang X, Zou F, Zeng B, Fan Y, Duan G. Seroprevalence survey of avian influenza A (H5) in wild migratory birds in Yunnan Province, Southwestern China. *Virology*. 2014;11:18.
157. U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. Update on avian influenza findings in the Pacific flyway. Available at: [http://www.aphis.usda.gov/wps/portal/?urile=wcm:path:/aphis\\_content\\_library/sa\\_our\\_focus/sa\\_animal\\_health/sa\\_animal\\_disease\\_information/sa\\_avian\\_health](http://www.aphis.usda.gov/wps/portal/?urile=wcm:path:/aphis_content_library/sa_our_focus/sa_animal_health/sa_animal_disease_information/sa_avian_health). Accessed 6 Feb 2015.
158. Shin JH, Woo C, Wang SJ, Jeong J, An JJ, Hwang JK, Jo SD, Yu SD, Choi K, Chung HM, Suh JH, Kim SH. Prevalence of avian influenza virus in wild birds before and after the HPAI H5N8 outbreak in 2014 in South Korea. *J Microbiol*. 2015;53(7):475-80.
159. Lee DH, Torchetti MK, Winker K, Ip HS, Song CS, Swayne DE. Intercontinental spread of Asian-origin H5N8 to North America through Beringia by migratory birds. *J Virol*. 2015;89(12):6521-4.
160. Pasick J, Berhane Y, Joseph T, Bowes V, Hisanaga T, Handel K, Alexandersen S. Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, 2014. *Sci Rep*. 2015;5:9484.
161. Ip HS, Torchetti MK, Crespo R, Kohrs P, DeBruyn P, Mansfield KG et al. Novel Eurasian highly pathogenic avian influenza A H5 viruses in wild birds, Washington, USA, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(5):886-90.
162. Bouwstra R, Heutink R, Bossers A, Harders F, Koch G, Elbers A. Full-genome sequence of influenza A(H5N8) virus in poultry linked to sequences of strains from Asia, the Netherlands, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(5):872-4.
163. Hill SC, Lee YJ, Song BM, Kang HM, Lee EK, Hanna A, Gilbert M, Brown IH, Pybus OG. Wild waterfowl migration and domestic duck density shape the epidemiology of highly pathogenic H5N8 influenza in the Republic of Korea. *Infect Genet Evol*. 2015;34:267-77.
164. Kwon YK, Joh SJ, Kim MC, Sung HW, Lee YJ, Choi JG, Lee EK, Kim JH. Highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the commercial domestic ducks of South Korea. *Avian Pathol*. 2005;34(4):367-70.
165. Alexander DJ, Parsons G, Manvell RJ. Experimental assessment of the pathogenicity of eight avian influenza A viruses of H5 subtype for chickens, turkeys, ducks and quail. *Avian Pathol*. 1986;15(4):647-62.
166. Perkins LE, Swayne DE. Pathobiology of A/chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1) avian influenza virus in seven gallinaceous species. *Vet Pathol*. 2001;38(2):149-64.
167. Wood JM, Webster RG, Nettles VF. Host range of A/Chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) influenza virus. *Avian Dis*. 1985;29(1):198-207.
168. van der Goot JA, van Boven M, Koch G, de Jong MC. Variable effect of vaccination against highly pathogenic avian influenza (H7N7) virus on disease and transmission in pheasants and teals. *Vaccine*. 2007;25(49):8318-25.
169. Wood GW, Parsons G, Alexander DJ. Replication of influenza A viruses of high and low pathogenicity for chickens at different sites in chickens and ducks following intranasal inoculation. *Avian Pathol*. 1995;24(3):545-51.
170. Alexander DJ, Allan WH, Parsons DG, Parsons G. The pathogenicity of four avian influenza viruses for fowls, turkeys and ducks. *Res Vet Sci*. 1978;24(2):242-7.
171. Westbury HA, Turner AJ, Kovesdy L. The pathogenicity of three Australian fowl plague viruses for chickens, turkeys and ducks. *Vet Microbiol*. 1979;4:223-34.
172. Sturm-Ramirez KM, Hulse-Post DJ, Govorkova EA, Humberd J, Seiler P, Puthavathana P et al. Are ducks contributing to the endemicity of highly pathogenic H5N1 influenza virus in Asia? *J Virol*. 2005;79(17):11269-79.
173. Yamamoto Y, Nakamura K, Kitagawa K, Ikenaga N, Yamada M, Mase M, Narita M. Severe nonpurulent encephalitis with mortality and feather lesions in call ducks (*Anas platyrhynchos* var. *domestica*) inoculated intravenously with H5N1 highly pathogenic avian influenza virus. *Avian Dis*. 2007;51(1):52-7.
174. Hulse-Post DJ, Sturm-Ramirez KM, Humberd J, Seiler P, Govorkova EA, Krauss S et al. Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(30):10682-7.
175. Kishida N, Sakoda Y, Isoda N, Matsuda K, Eto M, Sunaga Y, Umemura T, Kida H. Pathogenicity of H5 influenza viruses for ducks. *Arch Virol*. 2005;150(7):1383-92.
176. Tian G, Zhang S, Li Y, Bu Z, Liu P, Zhou J, Li C, Shi J, Yu K, Chen H. Protective efficacy in chickens, geese and ducks of an H5N1-inactivated vaccine developed by reverse genetics. *Virology*. 2005;341(1):153-62.
177. Webster RG, Webby RJ, Hoffmann E, Rodenberg J, Kumar M, Chu HJ, Seiler P, Krauss S, Songserm T. The immunogenicity and efficacy against H5N1 challenge of reverse genetics-derived H5N3 influenza vaccine in ducks and chickens. *Virology*. 2006;351(2):303-11.
178. Beato MS, Toffan A, De Nardi R., Cristalli A, Terregino C, Cattoli G, Capua I. A conventional, inactivated oil emulsion vaccine suppresses shedding and prevents viral meat colonisation in commercial (Pekin) ducks challenged with HPAI H5N1. *Vaccine*. 2007;25(20):4064-72.
179. Middleton D, Bingham J, Selleck P, Lowther S, Gleeson L, Lehrbach P, Robinson S, Rodenberg J, Kumar M, Andrew M. Efficacy of inactivated vaccines against H5N1 avian influenza infection in ducks. *Virology*. 2007;359(1):66-71.
180. Alexander DY. A review of avian influenza [monograph online]. Available at: [http://www.esvv.unizh.ch/gent\\_abstracts/Alexander.html](http://www.esvv.unizh.ch/gent_abstracts/Alexander.html). \* Accessed 30 Aug 2004.
181. Promed Mail. Avian influenza, ostriches - South Africa. Aug 7, 2004. Archive Number 20040807.2176. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.

# Influenza aviária de alta patogenicidade

182. Promed Mail. Avian influenza, ostriches – South Africa (H5N2)(03): OIE. July 18, 2006. Archive Number 20060718.1970. Available at: <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
183. Manvell RJ, English C, Jorgensen PH, Brown IH. Pathogenesis of H7 influenza A viruses isolated from ostriches in the homologous host infected experimentally. *Avian Dis.* 2003;47(3 Suppl):1150-3.
184. Shinde PV, Koratkar SS, Pawar SD, Kale SD, Rawankar AS, Mishra AC. Serologic evidence of avian influenza H9N2 and paramyxovirus type 1 infection in emus (*Dromaius novaehollandiae*) in India. *Avian Dis.* 2012;56(1):257-60.
185. Toffan A, Olivier A, Mancin M, Tuttoilmondo V, Facco D, Capua I, Terregino C. Evaluation of different serological tests for the detection of antibodies against highly pathogenic avian influenza in experimentally infected ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Pathol.* 2010;39(1):11-5.
186. Olivier AJ. Ecology and epidemiology of avian influenza in ostriches. *Dev Biol (Basel).* 2006;124:51-7.
187. Capua I, Mutinelli F, Terregino C, Cattoli G, Manvell RJ, Burlini F. Highly pathogenic avian influenza (H7N1) in ostriches farmed in Italy. *Vet Rec.* 2000;146(12):356.
188. Abolnik C, Olivier AJ, Grewar J, Gers S, Romito M. Molecular analysis of the 2011 HPAI H5N2 outbreak in ostriches, South Africa. *Avian Dis.* 2012;56(4 Suppl):865-79.
189. Howerth EW, Olivier A, Franca M, Stallknecht DE, Gers S. Pathobiology of highly pathogenic avian influenza virus H5N2 infection in juvenile ostriches from South Africa. *Avian Dis.* 2012;56(4 Suppl):966-8.
190. Ismail MM, El-Sabagh IM, Al-Ankari AR. Characterization and phylogenetic analysis of a highly pathogenic avian influenza H5N1 virus isolated from diseased ostriches (*Struthio camelus*) in the Kingdom of Saudi Arabia. *Avian Dis.* 2014;58(2):309-12.
191. Leschnik M, Weikel J, Mostl K, Revilla-Fernandez S, Wodak E, Bago Z, Vanek E, Benetka V, Hess M, Thalhammer JG. Subclinical infection with avian influenza A (H5N1) virus in cats. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(2):243-7.
192. Zhou J, Sun W, Wang J, Guo J, Yin W, Wu N, Li L, Yan Y, Liao M, Huang Y, Luo K, Jiang X, Chen H. Characterization of the H5N1 highly pathogenic avian influenza virus derived from wild pikas in China. *J Virol.* 2009;83(17):8957-64.
193. Choi YK, Pascua PN, Song MS. Swine influenza viruses: an Asian perspective. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:147-72.
194. Zhu H, Webby R, Lam TT, Smith DK, Peiris JS, Guan Y. History of swine influenza viruses in Asia. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:57-68.
195. Cong YL, Pu J, Liu QF, Wang S, Zhang GZ, Zhang XL, Fan WX, Brown EG, Liu JH. Antigenic and genetic characterization of H9N2 swine influenza viruses in China. *J Gen Virol.* 2007;88(Pt 7):2035-41.
196. Monne I, Cattoli G, Mazzacan E, Amarin NM, Al Maaitah HM, Al-Natour MQ, Capua I. Genetic comparison of H9N2 AI viruses isolated in Jordan in 2003. *Avian Dis.* 2007;51(1 Suppl):451-4.
197. Wang N, Zou W, Yang Y, Guo X, Hua Y, Zhang Q, Zhao Z, Jin M. Complete genome sequence of an H10N5 avian influenza virus isolated from pigs in central China. *J Virol.* 2012;86(24):13865-6.
198. Zhang G, Kong W, Qi W, Long LP, Cao Z, Huang L, Qi H, Cao N, Wang W, Zhao F, Ning Z, Liao M, Wan XF. Identification of an H6N6 swine influenza virus in southern China. *Infect Genet Evol.* 2011;11(5):1174-7.
199. Lee JH, Pascua PN, Song MS, Baek YH, Kim CJ, Choi HW, Sung MH, Webby RJ, Webster RG, Poo H, Choi YK. Isolation and genetic characterization of H5N2 influenza viruses from pigs in Korea. *J Virol.* 2009;83(9):4205-15.
200. Zhao G, Chen C, Huang J, Wang Y, Peng D, Liu X. Characterisation of one H6N6 influenza virus isolated from swine in China. *Res Vet Sci.* 2013;95(2):434-6.
201. He L, Zhao G, Zhong L, Liu Q, Duan Z, Gu M, Wang X, Liu X, Liu X. Isolation and characterization of two H5N1 influenza viruses from swine in Jiangsu Province of China. *Arch Virol.* 2013;158(12):2531-41.
202. Yu Z, Cheng K, Sun W, Xin Y, Cai J, Ma R et al. Lowly pathogenic avian influenza (H9N2) infection in Plateau pika (*Ochotona curzoniae*), Qinghai Lake, China. *Vet Microbiol.* 2014;173(1-2):132-5.
203. Zohari S, Neimanis A, Harkonen T, Moraes C, Valarcher JF. Avian influenza A(H10N7) virus involvement in mass mortality of harbour seals (*Phoca vitulina*) in Sweden, March through October 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(46).
204. Peng L, Chen C, Kai-yi H, Feng-Xia Z, Yan-Li Z, Zong-Shuai L, Xing-xiao Z, Shi-Jin J, Zhi-Jing X. Molecular characterization of H9N2 influenza virus isolated from mink and its pathogenesis in mink. *Vet Microbiol.* 2015;176(1-2):88-96.
205. World Health Organization [WHO]. Avian influenza (“bird flu”) fact sheet [online]. WHO; 2014 Mar. Available at: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/#humans](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/#humans). Accessed 13 June 2014.
206. Eagles D, Siregar ES, Dung DH, Weaver J, Wong F, Daniels P. H5N1 highly pathogenic avian influenza in Southeast Asia. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):341-8.
207. Smith GJ, Fan XH, Wang J, Li KS, Qin K, Zhang JX, Vijaykrishna D, Cheung CL, Huang K, Rayner JM, Peiris JS, Chen H, Webster RG, Guan Y. Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(45):16936-41.
208. Guan Y, Smith GJ, Webby R, Webster RG. Molecular epidemiology of H5N1 avian influenza. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):39-47.
209. Uyeki TM. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis.* 2009;49(2):279-90.
210. Kim JK, Seiler P, Forrest HL, Khalenkov AM, Franks J, Kumar M, Karesh WB, Gilbert M, Sodnomdarjaa R, Douangneun B, Govorkova EA, Webster RG. Pathogenicity and vaccine efficacy of different clades of Asian H5N1 avian influenza A viruses in domestic ducks. *J Virol.* 2008;82(22):11374-82.

211. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Continuing progress towards a unified nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: divergence of clade 2.2 viruses. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;3(2):59-62.
212. Govorkova EA, Rehg JE, Krauss S, Yen HL, Guan Y, Peiris M, Nguyen TD, Hanh TH, Puthavathana P, Long HT, Buranathai C, Lim W, Webster RG, Hoffmann E. Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *J Virol*. 2005;79(4):2191-8.
213. Zhao K, Gu M, Zhong L, Duan Z, Zhang Y, Zhu Y, Zhao G, Zhao M, Chen Z, Hu S, Liu W, Liu X, Peng D, Liu X. Characterization of three H5N5 and one H5N8 highly pathogenic avian influenza viruses in China. *Vet Microbiol*. 2013;163(3-4):351-7.
214. Gu M, Liu W, Cao Y, Peng D, Wang X, Wan H, Zhao G, Xu Q, Zhang W, Song Q, Li Y, Liu X. Novel reassortant highly pathogenic avian influenza (H5N5) viruses in domestic ducks, China. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(6):1060-3.
215. Zou W, Guo X, Li S, Yang Y, Jin M. Complete genome sequence of a novel natural recombinant H5N5 influenza virus from ducks in central China. *J Virol*. 2012;86(24):13878.
216. Zhao G, Gu X, Lu X, Pan J, Duan Z, Zhao K et al. Novel reassortant highly pathogenic H5N2 avian influenza viruses in poultry in China. *PLoS One*. 2012;7(9):e46183.
217. Nishi T, Okamoto M, Sakurai K, Chu HD, Thanh LP, Van Nguyen L, Van Hoang N, Thi DN, Sakoda Y, Kida H. Genetic analysis of an H5N2 highly pathogenic avian influenza virus isolated from a chicken in a live bird market in Northern Vietnam in 2012. *J Vet Med Sci*. 2014;76(1):85-7.
218. Liu CG, Liu M, Liu F, Lv R, Liu DF, Qu LD, Zhang Y. Emerging multiple reassortant H5N5 avian influenza viruses in ducks, China, 2008. *Vet Microbiol*. 2013;167(3-4):296-306.
219. Bi Y, Mei K, Shi W, Liu D, Yu X, Gao Z, Zhao L, Gao GF, Chen J, Chen Q. Two novel reassortants of avian influenza A (H5N6) virus in China. *J Gen Virol*. 2015;96(Pt 5):975-81.
220. European Food Safety Authority (EFSA). Highly pathogenic avian influenza A subtype H5N8. *EFSA J*. 2014;12(12):3941.
221. Jung MA, Nelson DI. Outbreaks of avian influenza A (H5N2), (H5N8), and (H5N1) among birds--United States, December 2014-January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(4):111.
222. Clement T, Kutish GF, Nezworski J, Scaria J, Nelson E, Christopher-Hennings J, Diel DG. Complete genome sequence of a highly pathogenic avian influenza virus (H5N2) associated with an outbreak in commercial chickens, Iowa, USA, 2015. *Genome Announc*. 2015;3(3).
223. Torchetti MK, Killian ML, Dusek RJ, Pedersen JC, Hines N, Bodenstern B, White CL, Ip HS. Novel H5 clade 2.3.4.4 reassortant (H5N1) virus from a green-winged Teal in Washington, USA. *Genome Announc*. 2015;3(2).
224. World Organization for Animal Health [OIE]. Summary of immediate notifications and follow-ups--2015. Highly pathogenic avian influenza. World Animal Health Information Database (WAHID) Interface [database online]. Available at: [http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Diseaseinformat ion/Immsummary](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformat ion/Immsummary). Accessed 7 Jul 2015.
225. Weber TP, Stilianakis NI. Ecologic immunology of avian influenza (H5N1) in migratory birds. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1139-43.
226. Feare CJ. Role of wild birds in the spread of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 and implications for global surveillance. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):201-12.
227. Beato MS, Capua I. Transboundary spread of highly pathogenic avian influenza through poultry commodities and wild birds: a review. *Rev Sci Tech*. 2011;30(1):51-61.
228. Kwon YK, Thomas C, Swayne DE. Variability in pathobiology of South Korean H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus infection for 5 species of migratory waterfowl. *Vet Pathol*. 2010;47(3):495-506.
229. El-Sayed A, Prince A, Fawzy A, Nadra E, Abdou MI, Omar L, Fayed A, Salem M. Sero-prevalence of avian influenza in animals and human in Egypt. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(11):524-9.
230. Horimoto T, Maeda K, Murakami S, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Sashika M, Ito T, Suzuki K, Yokoyama M, Kawaoaka Y. Highly pathogenic avian influenza virus infection in feral raccoons, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(4):714-7.
231. Yamaguchi E, Sashika M, Fujii K, Kobayashi K, Bui VN, Ogawa H, Imai K. Prevalence of multiple subtypes of influenza A virus in Japanese wild raccoons. *Virus Res*. 2014;189:8-13.
232. Guan Y, Peiris JS, Lipatov AS, Ellis TM, Dyrting KC, Krauss S, Zhang LJ, Webster RG, Shortridge KF. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(13):8950-5.
233. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science*. 2004;306(5694):241.
234. Perkins LE, Swayne DE. Comparative susceptibility of selected avian and mammalian species to a Hong Kong-origin H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):956-67.
235. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol*. 2006;168(1):176-83.
236. Lipatov AS, Kwon YK, Sarmento LV, Lager KM, Spackman E, Suarez DL, Swayne DE. Domestic pigs have low susceptibility to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *PLoS Pathog*. 2008;4(7):e1000102.
237. Giese M, Harder TC, Teifke JP, Klopffleisch R, Breithaupt A, Mettenleiter TC, Vahlenkamp TW. Experimental infection and natural contact exposure of dogs with avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):308-10.
238. Maas R, Tacke M, Ruuls L, Koch G, van Rooij E, Stockhofe-Zurwieden N. Avian influenza (H5N1) susceptibility and receptors in dogs. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1219-21.
239. Reperant LA, van Amerongen G, van de Bildt MW, Rimmelzwaan GF, Dobson AP, Osterhaus AD, Kuiken T. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) infection in red foxes fed infected bird carcasses. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(12):1835-41.
240. Kalthoff D, Hoffmann B, Harder T, Durban M, Beer M. Experimental infection of cattle with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1132-4.

241. Hiono T, Okamatsu M, Yamamoto N, Ogasawara K, Endo M, Kuribayashi S et al. Experimental infection of highly and low pathogenic avian influenza viruses to chickens, ducks, tree sparrows, jungle crows, and black rats for the evaluation of their roles in virus transmission. *Vet Microbiol.* 2016;182:108-15.
242. Kim YI, Pascua PN, Kwon HI, Lim GJ, Kim EH, Yoon SW et al. Pathobiological features of a novel, highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus. *Emerg Microbes Infect.* 2014;3(10):e75.
243. Richard M, Herfst S, van den Brand JM, Lexmond P, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Koopmans M, Kuiken T, Fouchier RA. Low virulence and lack of airborne transmission of the Dutch highly pathogenic avian influenza virus H5N8 in ferrets. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129827.
244. Pulit-Penalosa JA, Sun X, Creager HM, Zeng H, Belser JA, Maines TR, Tumpey TM. Pathogenesis and transmission of novel HPAI H5N2 and H5N8 avian influenza viruses in ferrets and mice. *J Virol.* 2015;89(20):10286-93.
245. Ge FF, Zhou JP, Liu J, Wang J, Zhang WY, Sheng LP, Xu F, Ju HB, Sun QY, Liu PH. Genetic evolution of H9 subtype influenza viruses from live poultry markets in Shanghai, China. *J Clin Microbiol.* 2009;47(10):3294-300.
246. Zhang P, Tang Y, Liu X, Liu W, Zhang X, Liu H, Peng D, Gao S, Wu Y, Zhang L, Lu S, Liu X. A novel genotype H9N2 influenza virus possessing human H5N1 internal genomes has been circulating in poultry in eastern China since 1998. *J Virol.* 2009;83(17):8428-38.
247. Bi Y, Lu L, Li J, Yin Y, Zhang Y, Gao H, Qin Z, Zeshan B, Liu J, Sun L, Liu W. Novel genetic reassortants in H9N2 influenza A viruses and their diverse pathogenicity to mice. *Virol J.* 2011;8:505.
248. Fusaro A, Monne I, Salviato A, Valastro V, Schivo A, Amarin NM et al. Phylogeography and evolutionary history of reassortant H9N2 viruses with potential human health implications. *J Virol.* 2011;85(16):8413-21.
249. Dong G, Xu C, Wang C, Wu B, Luo J, Zhang H, Nolte DL, DeLiberto TJ, Duan M, Ji G, He H. Reassortant H9N2 influenza viruses containing H5N1-like PB1 genes isolated from black-billed magpies in Southern China. *PLoS One.* 2011;6(9):e25808.
250. Lindh E, Ek-Kommonen C, Vaananen VM, Vaheri A, Vapalahti O, Huovilainen A. Molecular epidemiology of H9N2 influenza viruses in northern Europe. *Vet Microbiol.* 2014;172(3-4):548-54.
251. Body MH, Alrarawahi AH, Alhubsy SS, Saravanan N, Rajmony S, Mansoor MK. Characterization of low pathogenic avian influenza virus subtype H9N2 isolated from free-living mynah birds (*Acridotheres tristis*) in the Sultanate of Oman. *Avian Dis.* 2015;59(2):329-34.
252. Vijaykrishna D, Smith GJ, Pybus OG, Zhu H, Bhatt S, Poon LL et al. Long-term evolution and transmission dynamics of swine influenza A virus. *Nature.* 2011;473(7348):519-22.
253. Wang J, Wu M, Hong W, Fan X, Chen R, Zheng Z, Zeng Y, Huang R, Zhang Y, Lam TT, Smith DK, Zhu H, Guan Y. Infectivity and transmissibility of avian H9N2 influenza viruses in pigs. *J Virol.* 2016;90(7):3506-14.
254. Zhang C, Xuan Y, Shan H, Yang H, Wang J, Wang K, Li G, Qiao J. Avian influenza virus H9N2 infections in farmed minks. *Virol J.* 2015;12(1):180.
255. Zhou H, He SY, Sun L, He H, Ji F, Sun Y, Jia K, Ning Z, Wang H, Yuan L, Zhou P, Zhang G, Li S. Serological evidence of avian influenza virus and canine influenza virus infections among stray cats in live poultry markets, China. *Vet Microbiol.* 2015;175(2-4):369-73.
256. Karlsson EA, Engel GA, Feeroz MM, San S, Rompis A, Lee BP, Shaw E, Oh G, Schillaci MA, Grant R, Heidrich J, Schultz-Cherry S, Jones-Engel L. Influenza virus infection in nonhuman primates. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(10):1672-5.
257. Amirsalehy H, Nili H, Mohammadi A. Can dogs carry the global pandemic candidate avian influenza virus H9N2? *Aust Vet J.* 2012;90(9):341-5.
258. Zhang K, Zhang Z, Yu Z, Li L, Cheng K, Wang T, Huang G, Yang S, Zhao Y, Feng N, Fu J, Qin C, Gao Y, Xia X. Domestic cats and dogs are susceptible to H9N2 avian influenza virus. *Virus Res.* 2013;175(1):52-7.
259. Zhou P, Wang L, Huang S, Fu C, He H, Hong M, Su S, Li S. Beagle dogs have low susceptibility to BJ94-like H9N2 avian influenza virus. *Infect Genet Evol.* 2015;31:216-20.
260. Yu H, Cowling BJ, Feng L, Lau EH, Liao Q, Tsang TK et al. Human infection with avian influenza A H7N9 virus: an assessment of clinical severity. *Lancet.* 2013;382(9887):138-45.
261. Liu T, Bi Z, Wang X, Li Z, Ding S, Bi Z et al. One family cluster of avian influenza A(H7N9) virus infection in Shandong, China. *BMC Infect Dis.* 2014;14:98.
262. Yang P, Pang X, Deng Y, Ma C, Zhang D, Sun Y et al. Surveillance for avian influenza A(H7N9), Beijing, China, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(12):2041-3.
263. Meng Z, Han R, Hu Y, Yuan Z, Jiang S, Zhang X, Xu J. Possible pandemic threat from new reassortment of influenza A(H7N9) virus in China. *Euro Surveill.* 2014;19(6).
264. To KK, Chan JF, Chen H, Li L, Yuen KY. The emergence of influenza A H7N9 in human beings 16 years after influenza A H5N1: a tale of two cities. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):809-21.
265. Lam TT, Wang J, Shen Y, Zhou B, Duan L, Cheung CL et al. The genesis and source of the H7N9 influenza viruses causing human infections in China. *Nature.* 2013;502(7470):241-4.
266. Lam TT, Zhou B, Wang J, Chai Y, Shen Y, Chen X et al. Dissemination, divergence and establishment of H7N9 influenza viruses in China. *Nature.* 2015;522(7554):102-5.
267. Zhao B, Zhang X, Zhu W, Teng Z, Yu X, Gao Y, Wu D, Pei E, Yuan Z, Yang L, Wang D, Shu Y, Wu F. Novel avian influenza A(H7N9) virus in tree sparrow, Shanghai, China, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):850-3.
268. Ling F, Chen E, Liu Q, Miao Z, Gong Z. Hypothesis on the source, transmission and characteristics of infection of avian influenza A (H7N9) virus - based on analysis of field epidemiological investigation and gene sequence analysis. *Zoonoses Public Health.* 2014.
269. Lebarbenchon C, Brown JD, Stallknecht DE. Evolution of influenza A virus H7 and N9 subtypes, eastern Asia. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(10):1635-8.
270. Pantin-Jackwood MJ, Miller PJ, Spackman E, Swayne DE, Susta L, Costa-Hurtado M, Suarez DL. Role of poultry in the spread of novel H7N9 influenza virus in China. *J Virol.* 2014;88(10):5381-90.

# Influenza aviária de alta patogenicidade

271. Jones JC, Sonnberg S, Kocer ZA, Shanmuganatham K, Seiler P, Shu Y, Zhu H, Guan Y, Peiris M, Webby RJ, Webster RG. Possible role of songbirds and parakeets in transmission of influenza A(H7N9) virus to humans. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(3):380-5.
272. Liu Y, Yang Z, Wang X, Chen J, Yao J, Song Y, Lin J, Han C, Duan H, Zhao J, Pan J, Xie J. Pigeons are resistant to experimental infection with H7N9 avian influenza virus. *Avian Pathol*. 2015;44(5):342-6.
273. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature*. 2013;501(7468):551-5.
274. Belser JA, Gustin KM, Pearce MB, Maines TR, Zeng H, Pappas C, Sun X, Carney PJ, Villanueva JM, Stevens J, Katz JM, Tumpey TM. Pathogenesis and transmission of avian influenza A (H7N9) virus in ferrets and mice. *Nature*. 2013;501(7468):556-9.
275. Xu L, Bao L, Deng W, Zhu H, Chen T, Lv Q et al. The mouse and ferret models for studying the novel avian-origin human influenza A (H7N9) virus. *Virology*. 2013;10:253.
276. Zhou P, Hong M, Merrill MM, He H, Sun L, Zhang G. Serological report of influenza A (H7N9) infections among pigs in southern China. *BMC Vet Res*. 2014;10(1):203.
277. Su S, Qi W, Chen J, Zhu W, Huang Z, Xie J, Zhang G. Seroepidemiological evidence of avian influenza A virus transmission to pigs in southern China. *J Clin Microbiol*. 2013;51(2):601-2.
278. Daly JM, Cullinane. Influenza infections [online]. In: Lekeux P, editor. *Equine respiratory diseases*. Ithaca NY: International Veterinary Information Service 189; 2013. Available at: [http://www.ivi.org/special\\_books/Lekeux/daly/chapter.asp?LA=1](http://www.ivi.org/special_books/Lekeux/daly/chapter.asp?LA=1). Accessed 16 June 2014.
279. Rooney, JR. *Equine pathology*. Ames, IA: Iowa State University Press; 1996. Influenza; p. 36-8.
280. van Riel D, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, Osterhaus AD, Kuiken T. Highly pathogenic avian influenza virus H7N7 isolated from a fatal human case causes respiratory disease in cats but does not spread systemically. *Am J Pathol*. 2010;177(5):2185-90.
281. Driskell EA, Jones CA, Berghaus RD, Stallknecht DE, Howerth EW, Tompkins SM. Domestic cats are susceptible to infection with low pathogenic avian influenza viruses from shorebirds. *Vet Pathol*. 2013;50(1):39-45.
282. Hinshaw VS, Webster RG, Easterday BC, Bean WJ, Jr. Replication of avian influenza A viruses in mammals. *Infect Immun*. 1981;34(2):354-61.
283. Su S, Qi W, Zhou P, Xiao C, Yan Z, Cui J, Jia K, Zhang G, Gray GC, Liao M, Li S. First evidence of H10N8 Avian influenza virus infections among feral dogs in live poultry markets in Guangdong province, China. *Clin Infect Dis*. 2014;59(5):748-50.
284. Cheng K, Yu Z, Gao Y, Xia X, He H, Hua Y, Chai H. Experimental infection of dogs with H6N1 avian influenza A virus. *Arch Virol*. 2014;159(9):2275-82.
285. Leyva-Grado VH, Mubareka S, Krammer F, Cardenas WB, Palese P. Influenza virus infection in guinea pigs raised as livestock, Ecuador. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(7):1135-8.
286. Hall JS, Bentler KT, Landolt G, Elmore SA, Minnis RB, Campbell TA, Barras SC, Root JJ, Pilon J, Pablonia K, Driscoll C, Slate D, Sullivan H, McLean RG. Influenza infection in wild raccoons. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(12):1842-8.
287. Roberts NM, Henzler DJ, Clark L. Serologic evidence of avian influenza (H4N6) exposure in a wild-caught raccoon. *Avian Dis*. 2009;53(3):455-7.
288. Root JJ, Shriner SA, Bentler KT, Gidlewski T, Mooers NL, Ellis JW, Spraker TR, VanDalen KK, Sullivan HJ, Franklin AB. Extended viral shedding of a low pathogenic avian influenza virus by striped skunks (*Mephitis mephitis*). *PLoS One*. 2014;9(1):e70639.
289. Root JJ, Shriner SA, Bentler KT, Gidlewski T, Mooers NL, Spraker TR, VanDalen KK, Sullivan HJ, Franklin AB. Shedding of a low pathogenic avian influenza virus in a common synanthropic mammal--the cottontail rabbit. *PLoS One*. 2014;9(8):e102513.
290. Bailey CF. Experimental infection of raccoon, skunk, and thirteen-lined ground squirrels with avian-derived influenza A viruses. Thesis, University of Minnesota; 1983.
291. White VC. A review of influenza viruses in seals and the implications for public health. *US Army Med Dep J*. 2013;45-50.
292. Anthony SJ, St Leger JA, Puglianes K, Ip HS, Chan JM, Carpenter ZW et al. Emergence of fatal avian influenza in New England harbor seals. *MBio*. 2012;3(4):e00166-12.
293. Bodewes R, Zohari S, Krog JS, Hall MD, Harder TC, Bestebroer TM et al. Spatiotemporal analysis of the genetic diversity of seal influenza A(H10N7) virus, northwestern Europe. *J Virol*. 2016.
294. Blanc A, Ruchansky D, Clara M, Achaval F, Le Bas A, Arbiza J. Serologic evidence of influenza A and B viruses in South American fur seals (*Arctocephalus australis*). *J Wildl Dis*. 2009;45(2):519-21.
295. Ohishi K, Ninomiya A, Kida H, Park CH, Maruyama T, Arai T, Katsumata E, Tobayama T, Boltunov AN, Khuraskin LS, Miyazaki N. Serological evidence of transmission of human influenza A and B viruses to Caspian seals (*Phoca caspica*). *Microbiol Immunol*. 2002;46(9):639-44.
296. Nielsen O, Clavijo A, Boughen JA. Serologic evidence of influenza A infection in marine mammals of arctic Canada. *J Wildl Dis*. 2001;37(4):820-5.
297. Driskell EA, Jones CA, Stallknecht DE, Howerth EW, Tompkins SM. Avian influenza virus isolates from wild birds replicate and cause disease in a mouse model of infection. *Virology*. 2010;399(2):280-9.
298. Bui VN, Ogawa H, Xininigen, Karibe K, Matsuo K, Awad SS et al. H4N8 subtype Avian influenza virus isolated from shorebirds contains a unique PB1 gene and causes severe respiratory disease in mice. *Virology*. 2012;423(1):77-88.
299. Nam JH, Kim EH, Song D, Choi YK, Kim JK, Poo H. Emergence of mammalian species-infectious and -pathogenic avian influenza H6N5 virus with no evidence of adaptation. *J Virol*. 2011;85(24):13271-7.
300. Driskell EA, Pickens JA, Humberd-Smith J, Gordy JT, Bradley KC, Steinhauer DA, Berghaus RD, Stallknecht DE, Howerth EW, Tompkins SM. Low pathogenic avian influenza isolates from wild birds replicate and transmit via contact in ferrets without prior adaptation. *PLoS One*. 2012;7(6):e38067.

# Influenza aviária de alta patogenicidade

301. Song H, Wan H, Araya Y, Perez DR. Partial direct contact transmission in ferrets of a mallard H7N3 influenza virus with typical avian-like receptor specificity. *Virology*. 2009;14(6):126.
302. Marois P, Boudreault A, DiFranco E, Pavilanis V. Response of ferrets and monkeys to intranasal infection with human, equine and avian influenza viruses. *Can J Comp Med*. 1971;35(1):71-6.
303. Aamir UB, Naeem K, Ahmed Z, Obert CA, Franks J, Krauss S, Seiler P, Webster RG. Zoonotic potential of highly pathogenic avian H7N3 influenza viruses from Pakistan. *Virology*. 2009;390(2):212-20.
304. Gillim-Ross L, Santos C, Chen Z, Aspelund A, Yang CF, Ye D, Jin H, Kemble G, Subbarao K. Avian influenza H6 viruses productively infect and cause illness in mice and ferrets. *J Virol*. 2008;82(21):10854-63.
305. Belser JA, Lu X, Maines TR, Smith C, Li Y, Donis RO, Katz JM, Tumpey TM. Pathogenesis of avian influenza (H7) virus infection in mice and ferrets: enhanced virulence of Eurasian H7N7 viruses isolated from humans. *J Virol*. 2007;81(20):11139-47.
306. Shriner SA, VanDalen KK, Mooers NL, Ellis JW, Sullivan HJ, Root JJ, Pelzel AM, Franklin AB. Low-pathogenic avian influenza viruses in wild house mice. *PLoS One*. 2012;7(6):e39206.
307. Jin HK, Yamashita T, Ochiai K, Haller O, Watanabe T. Characterization and expression of the Mx1 gene in wild mouse species. *Biochem Genet*. 1998;36(9-10):311-22.
308. Tumpey TM, Szretter KJ, Van Hoeven N, Katz JM, Kochs G, Haller O, Garcia-Sastre A, Staeheli P. The Mx1 gene protects mice against the pandemic 1918 and highly lethal human H5N1 influenza viruses. *J Virol*. 2007;81(19):10818-21.
309. Nettles VF, Wood JM, Webster RG. Wildlife surveillance associated with an outbreak of lethal H5N2 avian influenza in domestic poultry. *Avian Dis*. 1985;29(3):733-41.
310. Henzler DJ, Kradel DC, Davison S, Ziegler AF, Singletary D, DeBok P, Castro AE, Lu H, Eckroade R, Swayne D, Lagoda W, Schmucker B, Nesselrodt A. Epidemiology, production losses, and control measures associated with an outbreak of avian influenza subtype H7N2 in Pennsylvania (1996-98). *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):1022-36.
311. Shortridge KF, Gao P, Guan Y, Ito T, Kawaoka Y, Markwell D, Takada A, Webster RG. Interspecies transmission of influenza viruses: H5N1 virus and a Hong Kong SAR perspective. *Vet Microbiol*. 2000;74(1-2):141-7.
312. World Health Organization [WHO]. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO [online]. WHO;29 Aug 2013. Available at: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/H5N1\\_cumulative\\_table\\_archives/en/index.html](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/index.html). Accessed 27 Sept 2013.
313. Chen T, Zhang R. Symptoms seem to be mild in children infected with avian influenza A (H5N6) and other subtypes. *J Infect*. 2015;71(6):702-3.
314. Pan M, Gao R, Lv Q, Huang S, Zhou Z, Yang L et al. Human infection with a novel highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus: Virological and clinical findings. *J Infect*. 2016;72(1):52-9.
315. Yang ZF, Mok CK, Peiris JS, Zhong NS. Human infection with a novel avian influenza A(H5N6) virus. *N Engl J Med*. 2015;373(5):487-9.
316. Chen H, Yuan H, Gao R, Zhang J, Wang D, Xiong Y et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *Lancet*. 2014;383(9918):714-21.
317. Wei SH, Yang JR, Wu HS, Chang MC, Lin JS, Lin CY et al. Human infection with avian influenza A H6N1 virus: an epidemiological analysis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(10):771-8.
318. Ostrowsky B, Huang A, Terry W, Anton D, Brunagel B, Traynor L, Abid S, Johnson G, Kacica M, Katz J, Edwards L, Lindstrom S, Klimov A, Uyeki TM. Low pathogenic avian influenza A (H7N2) virus infection in immunocompromised adult, New York, USA, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(7):1128-31.
319. Update: influenza Activity--United States and worldwide, 2003-04 season, and composition of the 2004-05 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(25):547-52.
320. Edwards LE, Terebuh P, Adija A, et al. Serological diagnosis of human infection with avian influenza A (H7N2) virus [Abstract 60, Session 44]. Presented at the International Conference on Emerging Infectious Diseases 2004, Atlanta, Georgia, February 22--March 3, 2004.
321. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD. Avian influenza A virus (H7N9) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(5):1356-61.
322. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, Larder A, Petric M, Lees W et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2196-9.
323. Skowronski DM, Tweed SA, Petric M, Booth T, Li Y, Tam T. Human illness and isolation of low-pathogenicity avian influenza virus of the H7N3 subtype in British Columbia, Canada. *J Infect Dis*. 2006;193(6):899-900.
324. Eames KT, Webb C, Thomas K, Smith J, Salmon R, Temple JM. Assessing the role of contact tracing in a suspected H7N2 influenza A outbreak in humans in Wales. *BMC Infect Dis*. 2010;10:141.
325. Lopez-Martinez I, Balish A, Barrera-Badillo G, Jones J, Nunez-Garcia TE, Jang Y et al. Highly pathogenic avian influenza A(H7N3) virus in poultry workers, Mexico, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9).
326. Avian influenza A/(H7N2) outbreak in the United Kingdom. *Euro Surveill*. 2007;12(5):E070531.
327. Arzey GG, Kirkland PD, Arzey KE, Frost M, Maywood P, Conaty S, Hurt AC, Deng YM, Iannello P, Barr I, Dwyer DE, Ratnamohan M, McPhie K, Selleck P. Influenza virus A (H10N7) in chickens and poultry abattoir workers, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(5):814-6.
328. Malik Peiris J. Avian influenza viruses in humans. *Rev Sci Tech*. 2008;28(1):161-74.
329. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK, Shortridge KF. Human infection with influenza H9N2. *Lancet*. 1999;354(9182):916-7.
330. Guo Y, Li J, Cheng X, Wang M, Zhou Y, Li C, et al. Discovery of men infected by avian influenza A (H9N2) virus. *Chin J Exp Clin Virol*. 1999;13:105e8.

331. Guo Y, Xie J, Wang M, Dang J, Guo J, Zhang Y, et al. A strain of influenza A H9N2 virus repeatedly isolated from human population in China. *Chin J Exp Clin Virol*. 2000;14:209e12.
332. Butt KM, Smith GJ, Chen H, Zhang LJ, Leung YH, Xu KM, Lim W, Webster RG, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5760-7.
333. ProMed Mail. PRO/AH/EDR> Avian influenza, human (124): H9N2 China (HK). Dec 24, 2009. Archive Number 20091224.4328. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 28 Dec 2009.
334. Cheng VC, Chan JF, Wen X, Wu WL, Que TL, Chen H, Chan KH, Yuen KY. Infection of immunocompromised patients by avian H9N2 influenza A virus. *J Infect*. 2011;62(5):394-9.
335. Zhang W, Wan J, Qian K, Liu X, Xiao Z, Sun J et al. Clinical characteristics of human infection with a novel avian-origin influenza A(H10N8) virus. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(18):3238-42.
336. Abdelwhab EM, Veits J, Mettenleiter TC. Prevalence and control of H7 avian influenza viruses in birds and humans. *Epidemiol Infect*. 2014;142(5):896-920.
337. Freidl GS, Meijer A, de Bruin E, De Nardi M, Munoz O, Capua I et al. Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Euro Surveill*. 2014;19(18).
338. Krueger WS, Khuntirat B, Yoon IK, Blair PJ, Chittaganpitch M, Putnam SD, Supawat K, Gibbons RV, Bhuddari D, Pattamadilok S, Sawanpanyalert P, Heil GL, Gray GC. Prospective study of avian influenza virus infections among rural Thai villagers. *PLoS One*. 2013;8(8):e72196.
339. Chen Y, Zheng Q, Yang K, Zeng F, Lau SY, Wu WL, Huang S, Zhang J, Chen H, Xia N. Serological survey of antibodies to influenza A viruses in a group of people without a history of influenza vaccination. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(9):1347-9.
340. Khuntirat BP, Yoon IK, Blair PJ, Krueger WS, Chittaganpitch M, Putnam SD, Supawat K, Gibbons RV, Pattamadilok S, Sawanpanyalert P, Heil GL, Friary JA, Capuano AW, Gray GC. Evidence for subclinical avian influenza virus infections among rural Thai villagers. *Clin Infect Dis*. 2011;53(8):e107-e116.
341. Coman A, Maftei DN, Krueger WS, Heil GL, Friary JA, Chereches RM, Sirlincan E, Briar P, Dragnea C, Kasler I, Gray GC. Serological evidence for avian H9N2 influenza virus infections among Romanian agriculture workers. *J Infect Public Health*. 2013;6(6):438-47.
342. Okoye J, Eze D, Krueger WS, Heil GL, Friary JA, Gray GC. Serologic evidence of avian influenza virus infections among Nigerian agricultural workers. *J Med Virol*. 2013;85(4):670-6.
343. Uyeki TM, Nguyen DC, Rowe T, Lu X, Hu-Primmer J, Huynh LP, Hang NL, Katz JM. Seroprevalence of antibodies to avian influenza A (H5) and A (H9) viruses among market poultry workers, Hanoi, Vietnam, 2001. *PLoS One*. 2012;7(8):e43948.
344. Pawar S, Chakrabarti A, Cherian S, Pande S, Nanaware M, Raut S, Pal B, Jadhav S, Kode S, Koratkar S, Thite V, Mishra A. An avian influenza A(H11N1) virus from a wild aquatic bird revealing a unique Eurasian-American genetic reassortment. *Virus Genes*. 2010;41(1):14-22.
345. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, Setterquist SF, Alavanja MC, Lynch CF. Evidence for avian influenza A infections among Iowa's agricultural workers. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008;2(2):61-9.
346. Gill JS, Webby R, Gilchrist MJ, Gray GC. Avian influenza among waterfowl hunters and wildlife professionals. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1284-6.
347. Jia N, de Vlas SJ, Liu YX, Zhang JS, Zhan L, Dang RL, Ma YH, Wang XJ, Liu T, Yang GP, Wen QL, Richardus JH, Lu S, Cao WC. Serological reports of human infections of H7 and H9 avian influenza viruses in northern China. *J Clin Virol*. 2009;44(3):225-9.
348. Kayali G, Ortiz EJ, Chorazy ML, Gray GC. Evidence of previous avian influenza infection among US turkey workers. *Zoonoses Public Health*. 2010;57(4):265-72.
349. Wang M, Fu CX, Zheng BJ. Antibodies against H5 and H9 avian influenza among poultry workers in China. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2583-4.
350. Di Trani L, Porru S, Bonfanti L, Cordioli P, Cesana BM, Boni A, Di Carlo AS, Arici C, Donatelli I, Tomao P, Vonesch N, De Marco MA. Serosurvey against H5 and H7 avian influenza viruses in Italian poultry workers. *Avian Dis*. 2012;56(4 Suppl):1068-71.
351. Kayali G, Barbour E, Dbaibo G, Tabet C, Saade M, Shaib HA, deBeauchamp J, Webby RJ. Evidence of infection with H4 and H11 avian influenza viruses among Lebanese chicken growers. *PLoS One*. 2011;6(10):e26818.
352. Huo X, Zu R, Qi X, Qin Y, Li L, Tang F, Hu Z, Zhu F. Seroprevalence of avian influenza A (H5N1) virus among poultry workers in Jiangsu Province, China: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:93.
353. Gray GC, Krueger WS, Chum C, Putnam SD, Wierzbica TF, Heil GL, Anderson BD, Yasuda CY, Williams M, Kasper MR, Saphonn V, Blair PJ. Little evidence of subclinical avian influenza virus infections among rural villagers in Cambodia. *PLoS One*. 2014;9(5):e97097.
354. Chen J, Ma J, White SK, Cao Z, Zhen Y, He S, Zhu W, Ke C, Zhang Y, Su S, Zhang G. Live poultry market workers are susceptible to both avian and swine influenza viruses, Guangdong Province, China. *Vet Microbiol*. 2015;181(3-4):230-5.
355. Komadina N, McVernon J, Hall R, Leder K. A historical perspective of influenza A(H1N2) virus. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(1):6-12.
356. Xu KM, Smith GJ, Bahl J, Duan L, Tai H, Vijaykrishna D, Wang J, Zhang JX, Li KS, Fan XH, Webster RG, Chen H, Peiris JS, Guan Y. The genesis and evolution of H9N2 influenza viruses in poultry from southern China, 2000 to 2005. *J Virol*. 2007;81(19):10389-401.
357. Negovetich NJ, Feeroz MM, Jones-Engel L, Walker D, Alam SM, Hasan K et al. Live bird markets of Bangladesh: H9N2 viruses and the near absence of highly pathogenic H5N1 influenza. *PLoS One*. 2011;6(4):e19311.

358. Monne I, Hussein HA, Fusaro A, Valastro V, Hamoud MM, Khalefa RA, Dardir SN, Radwan MI, Capua I, Cattoli G. H9N2 influenza A virus circulates in H5N1 endemically infected poultry population in Egypt. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(3):240-3.
359. Nili H, Asasi K. Natural cases and an experimental study of H9N2 avian influenza in commercial broiler chickens of Iran. *Avian Pathol*. 2002;31:247-52.
360. Baumer A, Feldmann J, Renzullo S, Muller M, Thur B, Hofmann MA. Epidemiology of avian influenza virus in wild birds in Switzerland between 2006 and 2009. *Avian Dis*. 2010;54(2):875-84.
361. Globig A, Baumer A, Revilla-Fernandez S, Beer M, Wodak E, Fink M et al. Ducks as sentinels for avian influenza in wild birds. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(10):1633-6.
362. Lin PH, Chao TL, Kuo SW, Wang JT, Hung CC, Lin HC et al. Virological, serological, and antiviral studies in an imported human case of avian influenza A(H7N9) virus in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):242-6.
363. To KK, Song W, Lau SY, Que TL, Lung DC, Hung IF, Chen H, Yuen KY. Unique reassortant of influenza A(H7N9) virus associated with severe disease emerging in Hong Kong. *J Infect*. 2014;69(1):60-8.
364. Gilbert M, Jambal L, Karesh WB, Fine A, Shiilegdamba E, Dulam P et al. Highly pathogenic avian influenza virus among wild birds in Mongolia. *PLoS One*. 2012;7(9):e44097.
365. Sharshov K, Silko N, Sousloparov I, Zaykovskaya A, Shestopalov A, Drozdov I. Avian influenza (H5N1) outbreak among wild birds, Russia, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):349-51.
366. Dusek RJ, Bortner JB, DeLiberto TJ, Hoskins J, Franson JC, Bales BD, Yparraguirre D, Swafford SR, Ip HS. Surveillance for high pathogenicity avian influenza virus in wild birds in the Pacific Flyway of the United States, 2006-2007. *Avian Dis*. 2009;53(2):222-30.
367. Langstaff IG, McKenzie JS, Stanislawek WL, Reed CE, Poland R, Cork SC. Surveillance for highly pathogenic avian influenza in migratory shorebirds at the terminus of the East Asian-Australasian Flyway. *N Z Vet J*. 2009;57(3):160-5.
368. Sims LD. Progress in control of H5N1 highly pathogenic avian influenza and the future for eradication. *Avian Dis*. 2012;56(4 Suppl):829-35.
369. Tumpey TM, Kapczynski DR, Swayne DE. Comparative susceptibility of chickens and turkeys to avian influenza A H7N2 virus infection and protective efficacy of a commercial avian influenza H7N2 virus vaccine. *Avian Dis*. 2004;48(1):167-76.
370. Killian ML. Avian influenza virus sample types, collection, and handling. *Methods Mol Biol*. 2014;1161:83-91.
371. Hofle U, van de Bildt MW, Leijten LM, van Amerongen G, Verhagen JH, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Tissue tropism and pathology of natural influenza virus infection in black-headed gulls (*Chroicocephalus ridibundus*). *Avian Pathol*. 2012;41(6):547-53.
372. Magor KE. Immunoglobulin genetics and antibody responses to influenza in ducks. *Dev Comp Immunol*. 2011;35(9):1008-16.
373. Pantin-Jackwood MJ, Suarez DL. Vaccination of domestic ducks against H5N1 HPAI: a review. *Virus Res*. 2013;178(1):21-34.
374. Antarasena C, Sirimujalin R, Prommuang P, Blacksell SD, Promkuntod N, Prommuang P. Tissue tropism of a Thailand strain of high-pathogenicity avian influenza virus (H5N1) in tissues of naturally infected native chickens (*Gallus gallus*), Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) and ducks (*Anas* spp.). *Avian Pathol*. 2006;35(3):250-3.
375. Krauss S, Pryor SP, Raven G, Danner A, Kayali G, Webby RJ, Webster RG. Respiratory tract versus cloacal sampling of migratory ducks for influenza A viruses: are both ends relevant? *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(1):93-6.
376. Wanaratana S, Panyim S, Pakpinyo S. The potential of house flies to act as a vector of avian influenza subtype H5N1 under experimental conditions. *Med Vet Entomol*. 2011;25(1):58-63.
377. Nielsen AA, Skovgard H, Stockmarr A, Handberg KJ, Jorgensen PH. Persistence of low-pathogenic avian influenza H5N7 and H7N1 subtypes in house flies (Diptera: Muscidae). *J Med Entomol*. 2011;48(3):608-14.
378. Ypma RJ, Jonges M, Bataille A, Stegeman A, Koch G, van Boven M, Koopmans M, van Ballegooijen WM, Wallinga J. Genetic data provide evidence for wind-mediated transmission of highly pathogenic avian influenza. *J Infect Dis*. 2013;207(5):730-5.
379. Cappucci DT, Johnson DC, Brugh M, Smith TM, Jackson CF, Pearson JE, Senne DA. Isolation of avian influenza virus (subtype H5N2) from chicken eggs during a natural outbreak. *Avian Dis*. 1985;29:1195-200.
380. Moses HE, Brandley CA, Jones EE. The isolation and identification of fowl plague virus. *Am J Vet Res*. 1948;9:314-28.
381. Promkuntod N, Antarasena C, Prommuang P, Prommuang P. Isolation of avian influenza virus A subtype H5N1 from internal contents (albumen and allantoic fluid) of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) eggs and oviduct during a natural outbreak. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1081:171-3.
382. Beard CW, Brugh M, Johnson DC. Laboratory studies with the Pennsylvania avian influenza viruses (H5N2). In: *Proceedings of the 88th Annual Conference of the United States Animal Health Association [USAHA]*. Fort Worth, TX: USAHA; 1984. p. 462-73.
383. Bean WJ, Kawaoka Y, Wood JM, Pearson JE, Webster RG. Characterization of virulent and avirulent A/chicken/Pennsylvania/83 influenza A viruses: potential role of defective interfering RNAs in nature. *J Virol*. 1985;54(1):151-60.
384. Narayan O, Lang G, Rouse BT. A new influenza A virus infection in turkeys. IV. Experimental susceptibility of domestic birds to virus strain turkey-Ontario 7732-1966. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1969;26(1):149-65.
385. Kilany WH, Arafa A, Erfan AM, Ahmed MS, Nawar AA, Selim AA, Khoulosy SG, Hassan MK, Aly MM, Hafez HM, Abdelwhab EM. Isolation of highly pathogenic avian influenza H5N1 from table eggs after vaccinal break in commercial layer flock. *Avian Dis*. 2010;54(3):1115-9.
386. Spickler AR, Trampel DW, Roth JA. The onset of virus shedding and clinical signs in chickens infected with high-pathogenicity and low-pathogenicity avian influenza viruses. *Avian Pathol*. 2008;37:555-77.
387. Stallknecht DE, Brown JD. Tenacity of avian influenza viruses. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):59-67.

388. Lu H, Castro AE, Pennick K, Liu J, Yang Q, Dunn P, Weinstock D, Henzler D. Survival of avian influenza virus H7N2 in SPF chickens and their environments. *Avian Dis.* 2003;47(3 Suppl):1015-21.
389. Humberd J, Guan Y, Webster RG. Comparison of the replication of influenza A viruses in Chinese ring-necked pheasants and chukar partridges. *J Virol.* 2006;80(5):2151-61.
390. Shi J, Xie J, He Z, Hu Y, He Y, Huang Q, Leng B, He W, Sheng Y, Li F, Song Y, Bai C, Gu Y, Jie Z. A detailed epidemiological and clinical description of 6 human cases of avian-origin influenza A (H7N9) virus infection in Shanghai. *PLoS One.* 2013;8(10):e77651.
391. Cowling BJ, Jin L, Lau EH, Liao Q, Wu P, Jiang H et al. Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: a population-based study of laboratory-confirmed cases. *Lancet.* 2013;382(9887):129-37.
392. Murhekar M, Arima Y, Horby P, Vandemaerle KA, Vong S, Zijian F, Lee CK, Li A. Avian influenza A(H7N9) and the closure of live bird markets. *Western Pac Surveill Response J.* 2013;4(2):4-7.
393. Zhang J, Geng X, Ma Y, Ruan S, Xu S, Liu L, Xu H, Yang G, Wang C, Liu C, Han X, Yu Q, Cheng H, Li Z. Fatal avian influenza (H5N1) infection in human, China. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(11):1799-801.
394. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005;352(4):333-40.
395. Liao Q, Bai T, Zhou L, Vong S, Guo J, Lv W et al. Seroprevalence of antibodies to highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus among close contacts exposed to H5N1 cases, China, 2005-2008. *PLoS One.* 2013;8(8):e71765.
396. Human cases of avian influenza A (H5N1) in North-West Frontier Province, Pakistan, October-November 2007. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83(40):359-64.
397. Wang H, Feng Z, Shu Y, Yu H, Zhou L, Zu R et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *Lancet.* 2008;371(9622):1427-34.
398. Lipatov AS, Kwon YK, Pantin-Jackwood MJ, Swayne DE. Pathogenesis of H5N1 influenza virus infections in mice and ferret models differs according to respiratory tract or digestive system exposure. *J Infect Dis.* 2009;199(5):717-25.
399. ProMed Mail. PRO/AH/EDR> Avian influenza, human - Thailand (06). Sept. 9, 2004. Archive Number 20040909.2513. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 8 Dec 2009.
400. Vong S, Ly S, Van Kerkhove MD, Achenbach J, Holl D, Buchy P, Sorn S, Seng H, Uyeki TM, Sok T, Katz JM. Risk factors associated with subclinical human infection with avian influenza A (H5N1) virus--Cambodia, 2006. *J Infect Dis.* 2009;199(12):1744-52.
401. Belser JA, Wadford DA, Xu J, Katz JM, Tumpey TM. Ocular infection of mice with influenza A (H7) viruses: a site of primary replication and spread to the respiratory tract. *J Virol.* 2009;83(14):7075-84.
402. Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of N95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis.* 2011;204(2):193-9.
403. Vahlenkamp TW, Teifke JP, Harder TC, Beer M, Mettenleiter TC. Systemic influenza virus H5N1 infection in cats after gastrointestinal exposure. *Influenza Other Respir Viruses.* 2010;4(6):379-86.
404. Shinya K, Makino A, Tanaka H, Hatta M, Watanabe T, Le MQ, Imai H, Kawaoka Y. Systemic dissemination of H5N1 influenza A viruses in ferrets and hamsters after direct intragastric inoculation. *J Virol.* 2011;85(10):4673-8.
405. Sweet C, Smith H. Pathogenicity of influenza virus. *Microbiol Rev.* 1980;44(2):303-30.
406. Gu J, Xie Z, Gao Z, Liu J, Korteweg C, Ye J et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet.* 2007;370:1137-45.
407. Dilantika C, Sedyaningsih ER, Kasper MR, Agtini M, Listiyaningsih E, Uyeki TM, Burgess TH, Blair PJ, Putnam SD. Influenza virus infection among pediatric patients reporting diarrhea and influenza-like illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10:3.
408. Chan MC, Lee N, Chan PK, To KF, Wong RY, Ho WS, Ngai KL, Sung JJ. Seasonal influenza A virus in feces of hospitalized adults. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(11):2038-42.
409. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, Tran TH, Do QH, Farrar J. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med.* 2005;352(7):686-91.
410. Buchy P, Mardy S, Vong S, Toyoda T, Aubin JT, Miller M et al. Influenza A/H5N1 virus infection in humans in Cambodia. *J Clin Virol.* 2007;39(3):164-8.
411. Song R, Pang X, Yang P, Shu Y, Zhang Y, Wang Q et al. Surveillance of the first case of human avian influenza A (H7N9) virus in Beijing, China. *Infection.* 2014;42(1):127-33.
412. Yu L, Wang Z, Chen Y, Ding W, Jia H, Chan JF et al. Clinical, virological, and histopathological manifestations of fatal human infections by avian influenza A(H7N9) virus. *Clin Infect Dis.* 2013;57(10):1449-57.
413. Shu Y, Li CK, Li Z, Gao R, Liang Q, Zhang Y et al. Avian influenza A(H5N1) viruses can directly infect and replicate in human gut tissues. *J Infect Dis.* 2010;201(8):1173-7.
414. Goldstein T, Mena I, Anthony SJ, Medina R, Robinson PW, Greig DJ, Costa DP, Lipkin WI, Garcia-Sastre A, Boyce WM. Pandemic H1N1 influenza isolated from free-ranging northern elephant seals in 2010 off the central California coast. *PLoS One.* 2013;8(5):e62259.
415. Nidom CA, Takano R, Yamada S, Sakai-Tagawa Y, Daulay S, Aswadi D, Suzuki T, Suzuki Y, Shinya K, Iwatsuki-Horimoto K, Muramoto Y, Kawaoka Y. Influenza A (H5N1) viruses from pigs, Indonesia. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(10):1515-23.
416. Abbott A. Human fatality adds fresh impetus to fight against bird flu. *Nature.* 2003;423(6935):5.
417. Hsieh SM, Huang YS, Chang SY, Lin PH, Chang SC. Serological survey in close contacts with a confirmed case of H7N9 influenza in Taiwan. *J Infect.* 2013;67(5):494-5.

418. Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med*. 2014;370(6):520-32.
419. Qi X, Qian YH, Bao CJ, Guo XL, Cui LB, Tang FY et al. Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in eastern China, 2013: epidemiological investigation. *BMJ*. 2013;347:f4752.
420. Hu J, Zhu Y, Zhao B, Li J, Liu L, Gu K, Zhang W, Su H, Teng Z, Tang S, Yuan Z, Feng Z, Wu F. Limited human-to-human transmission of avian influenza A(H7N9) virus, Shanghai, China, March to April 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(25).
421. Xiao XC, Li KB, Chen ZQ, Di B, Yang ZC, Yuan J, Luo HB, Ye SL, Liu H, Lu JY, Nie Z, Tang XP, Wang M, Zheng BJ. Transmission of avian influenza A(H7N9) virus from father to child: a report of limited person-to-person transmission, Guangzhou, China, January 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(25).
422. Fang CF, Ma MJ, Zhan BD, Lai SM, Hu Y, Yang XX et al. Nosocomial transmission of avian influenza A (H7N9) virus in China: epidemiological investigation. *BMJ*. 2015;351:h5765.
423. Li H, Lin M, Tang Z, Lin X, Tan Y, Chen M, Zhong H, Liu H, Bi F, Lin J, Zhou S, Huang Z. [Investigation of a family clustering of human infection with avian influenza A (H7N9) virus in Nanning, Guangxi]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015;36(5):481-3.
424. Hu X, Liu D, Wang M, Yang L, Wang M, Zhu Q, Li L, Gao GF. Clade 2.3.2 avian influenza virus (H5N1), Qinghai Lake region, China, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(3):560-2.
425. De Benedictis P, Beato MS, Capua I. Inactivation of avian influenza viruses by chemical agents and physical conditions: a review. *Zoonoses Public Health*. 2007;54(2):51-68.
426. Brown JD, Swayne DE, Cooper RJ, Burns RE, Stallknecht DE. Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. *Avian Dis*. 2007;51(1 Suppl):285-9.
427. Beato MS, Mancin M, Bertoli E, Buratin A, Terregino C, Capua I. Infectivity of H7 LP and HP influenza viruses at different temperatures and pH and persistence of H7 HP virus in poultry meat at refrigeration temperature. *Virology*. 2012;433(2):522-7.
428. Davidson I, Nagar S, Haddas R, Ben-Shabat M, Golender N, Lapin E, Altory A, Simanov L, Ribshtein I, Panshin A, Perk S. Avian influenza virus H9N2 survival at different temperatures and pHs. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):725-8.
429. Nielsen AA, Jensen TH, Stockmarr A, Jorgensen PH. Persistence of low-pathogenic H5N7 and H7N1 avian influenza subtypes in filtered natural waters. *Vet Microbiol*. 2013;166(3-4):419-28.
430. Domanska-Blicharz K, Minta Z, Smietanka K, Marche S, van den Berg T. H5N1 high pathogenicity avian influenza virus survival in different types of water. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):734-7.
431. Nazir J, Haumacher R, Ike A, Stumpf P, Bohm R, Marschang RE. Long-term study on tenacity of avian influenza viruses in water (distilled water, normal saline, and surface water) at different temperatures. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):720-4.
432. Wood JP, Choi YW, Chappie DJ, Rogers JV, Kaye JZ. Environmental persistence of a highly pathogenic avian influenza (H5N1) virus. *Environ Sci Technol*. 2010;44(19):7515-20.
433. Stallknecht DE, Goekjian VH, Wilcox BR, Poulson RL, Brown JD. Avian influenza virus in aquatic habitats: what do we need to learn? *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):461-5.
434. Webster RG, Yakhno M, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology*. 1978;84(2):268-78.
435. Brown JD, Goekjian G, Poulson R, Valeika S, Stallknecht DE. Avian influenza virus in water: infectivity is dependent on pH, salinity and temperature. *Vet Microbiol*. 2009;136(1-2):20-6.
436. Songserm T, Jam-On R, Sae-Heng N, Meemak N. Survival and stability of HPAI H5N1 in different environments and susceptibility to disinfectants. *Dev Biol (Basel)*. 2006;124:254.
437. Paek MR, Lee YJ, Yoon H, Kang HM, Kim MC, Choi JG, Jeong OM, Kwon JS, Moon OK, Lee SJ, Kwon JH. Survival rate of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses at different temperatures. *Poult Sci*. 2010;89(8):1647-50.
438. Terregino C, Beato MS, Bertoli E, Mancin M, Capua I. Unexpected heat resistance of Italian low-pathogenicity and high-pathogenicity avian influenza A viruses of H7 subtype to prolonged exposure at 37 degrees C. *Avian Pathol*. 2009;38(6):519-22.
439. Brown J, Stallknecht D, Lebarbenchon C, Swayne D. Survivability of Eurasian H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses in water varies between strains. *Avian Dis*. 2014;58(3):453-7.
440. Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y, Gao P, Ito T, Kawaoka Y et al. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology*. 1998;252(2):331-42.
441. Yamamoto Y, Nakamura K, Yamada M, Mase M. Persistence of avian influenza virus (H5N1) in feathers detached from bodies of infected domestic ducks. *Appl Environ Microbiol*. 2010;76(16):5496-9.
442. Nazir J, Haumacher R, Ike AC, Marschang RE. Persistence of avian influenza viruses in lake sediment, duck feces, and duck meat. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(14):4981-5.
443. Horm VS, Gutierrez RA, Nicholls JM, Buchy P. Highly pathogenic influenza A(H5N1) virus survival in complex artificial aquatic biotopes. *PLoS One*. 2012;7(4):e34160.
444. Chumpolbanchorn K, Suemanotham N, Siripara N, Puyati B, Chaichoune K. The effect of temperature and UV light on infectivity of avian influenza virus (H5N1, Thai field strain) in chicken fecal manure. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37(1):102-5.
445. Tiwari A, Patnayak DP, Chander Y, Parsad M, Goyal SM. Survival of two avian respiratory viruses on porous and nonporous surfaces. *Avian Dis*. 2006;50(2):284-7.
446. Horm SV, Gutierrez RA, Sorn S, Buchy P. Environment: a potential source of animal and human infection with influenza A (H5N1) virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(6):442-8.
447. International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV]. *Virus Taxonomy: 2014 Release*. EC 46, Montreal, Canada, July 2014, Email ratification 2015 (MSL #29)]. *Orthomyxoviridae* [online]. ICTV; 2014. Available at: <http://www.ictvonline.org/>. Accessed 29 Feb 2016.

## Influenza aviária de alta patogenicidade

448. Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheet – Influenza A virus type A. Pathogen Regulation Directorate, Public Health Agency of Canada; 2012 Feb. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-a-eng.php>. Accessed 16 June 2014.
449. Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheet – Influenza A virus subtypes H5, H7 and H9. Pathogen Regulation Directorate, Public Health Agency of Canada; 2012 Apr. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-grippe-a-eng.php>. Accessed 16 June 2014
450. Ardans AA. Equine influenza. In: Hirsch DC, Zee YC, editors. Veterinary microbiology. Malden, MA: Blackwell Science; 1999. p. 398-9.
451. Nian QG, Jiang T, Zhang Y, Deng YQ, Li J, Qin ED, Qin CF. High thermostability of the newly emerged influenza A (H7N9) virus. *J Infect*. 2016;72(3):393-4.
452. Johnson DC, Maxfield BG. An occurrence of avian influenza virus infection in laying chickens. *Avian Dis*. 1976;20(2):422-4.
453. Alexander DJ, Stuart JC. Isolation of an influenza A virus from domestic fowl in Great Britain. *Vet Rec*. 1982;111(18):416.
454. Hooper PT, Russell GW, Selleck PW, Stanislawek WL. Observations on the relationship in chickens between the virulence of some avian influenza viruses and their pathogenicity for various organs. *Avian Dis*. 1995;39(3):458-64.
455. Ziegler AF, Davison S, Acland H, Eckroade RJ. Characteristics of H7N2 (nonpathogenic) avian influenza virus infections in commercial layers, in Pennsylvania, 1997-98. *Avian Dis*. 1999;43(1):142-9.
456. Kinde H, Read DH, Daft BM, Hammarlund M, Moore J, Uzal F, Mukai J, Woolcock P. The occurrence of avian influenza A subtype H6N2 in commercial layer flocks in Southern California (2000-02): clinicopathologic findings. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):1214-8.
457. Mutinelli F, Capua I, Terregino C, Cattoli G. Clinical, gross, and microscopic findings in different avian species naturally infected during the H7N1 low- and high-pathogenicity avian influenza epidemics in Italy during 1999 and 2000. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):844-8.
458. Nili H, Asasi K. Avian influenza (H9N2) outbreak in Iran. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):828-31.
459. Bowes VA, Ritchie SJ, Byrne S, Sojony K, Bidulka JJ, Robinson JH. Virus characterization, clinical presentation, and pathology associated with H7N3 avian influenza in British Columbia broiler breeder chickens in 2004. *Avian Dis*. 2004;48(4):928-34.
460. Lu H, Castro AE. Evaluation of the infectivity, length of infection, and immune response of a low-pathogenicity H7N2 avian influenza virus in specific-pathogen-free chickens. *Avian Dis*. 2004;48(2):263-70.
461. Bertran K, Dolz R, Majo N. Pathobiology of avian influenza virus infection in minor gallinaceous species: a review. *Avian Pathol*. 2014;43(1):9-25.
462. Jourdain E, Gunnarsson G, Wahlgren J, Latorre-Margalef N, Brojer C, Sahlin S, Svensson L, Waldenstrom J, Lundkvist A, Olsen B. Influenza virus in a natural host, the mallard: experimental infection data. *PLoS One*. 2010;5(1):e8935.
463. van Gils JA, Munster VJ, Radersma R, Liefhebber D, Fouchier RA, Klaassen M. Hampered foraging and migratory performance in swans infected with low-pathogenic avian influenza A virus. *PLoS One*. 2007;2(1):e184.
464. Iqbal M, Yaqub T, Mukhtar N, Shabbir MZ, McCauley JW. Infectivity and transmissibility of H9N2 avian influenza virus in chickens and wild terrestrial birds. *Vet Res*. 2013;44:100.
465. Pazani J, Marandi MV, Ashrafihelan J, Marjanmehr SH, Ghods F. Pathological studies of A/Chicken/Tehran/ZMT-173/99 (H9N2) influenza virus in commercial broiler chickens of Iran. *Int J Poultry Sci*. 2008;7:502-10.
466. Ebrahimi SM, Ziapour S, Tebianian M, Dabaghian M, Mohammadi M. Study of infection with an Iranian field-isolated H9N2 avian influenza virus in vaccinated and unvaccinated Japanese quail. *Avian Dis*. 2011;55(2):195-200.
467. Forman AJ, Parsonson IM, Doughty WJ. The pathogenicity of an avian influenza virus isolated in Victoria. *Aust Vet J*. 1986;63(9):294-6.
468. Elbers AR, Fabri TH, de Vries TS, de Wit JJ, Pijpers A, Koch G. The highly pathogenic avian influenza A (H7N7) virus epidemic in The Netherlands in 2003--lessons learned from the first five outbreaks. *Avian Dis*. 2004;48(3):691-705.
469. Nakatani H, Nakamura K, Yamamoto Y, Yamada M, Yamamoto Y. Epidemiology, pathology, and immunohistochemistry of layer hens naturally affected with H5N1 highly pathogenic avian influenza in Japan. *Avian Dis*. 2005;49(3):436-41.
470. Tsukamoto K, Imada T, Tanimura N, Okamoto M, Mase M, Mizuhara T, Swayne D, Yamaguchi S. Impact of different husbandry conditions on contact and airborne transmission of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus to chickens. *Avian Dis*. 2007;51(1):129-32.
471. Beard CW. Avian influenza. In: Foreign animal diseases. Richmond, VA: United States Animal Health Association; 1998. p. 71-80.
472. Capua I, Mutinelli F. Mortality in Muscovy ducks (*Cairina moschata*) and domestic geese (*Anser anser var. domestica*) associated with natural infection with a highly pathogenic avian influenza virus of H7N1 subtype. *Avian Pathol*. 2001;30(2):179-83.
473. Yamamoto Y, Nakamura K, Yamada M, Mase M. Corneal opacity in domestic ducks experimentally infected with H5N1 highly pathogenic avian influenza virus. *Vet Pathol*. 2015;53(1):65-76.
474. Mansour SM, ElBakrey RM, Ali H, Knudsen DE, Eid AA. Natural infection with highly pathogenic avian influenza virus H5N1 in domestic pigeons (*Columba livia*) in Egypt. *Avian Pathol*. 2014;43(4):319-24.
475. Kalthoff D, Breithaupt A, Teifke JP, Globig A, Harder T, Mettenleiter TC, Beer M. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in experimentally infected adult mute swans. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1267-70.
476. Keawcharoen J, van Riel D, van Amerongen G, Bestebroer T, Beyer WE, van Lavieren R, Osterhaus AD, Fouchier RA, Kuiken T. Wild ducks as long-distance vectors of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2008;14(4):600-7.
477. Komar N, Olsen B. Avian influenza virus (H5N1) mortality surveillance. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1176-8.

478. Ramis A, van Amerongen G, van de Bildt M, Leijten L, Vanderstichel R, Osterhaus A, Kuiken T. Experimental infection of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 in black-headed gulls (*Chroicocephalus ridibundus*). *Vet Res*. 2014;45(1):84.
479. van den Brand JM, Krone O, Wolf PU, van de Bildt MW, van Amerongen G, Osterhaus AD, Kuiken T. Host-specific exposure and fatal neurologic disease in wild raptors from highly pathogenic avian influenza virus H5N1 during the 2006 outbreak in Germany. *Vet Res*. 2015;46:24.
480. Hall JS, Ip HS, Franson JC, Meteyer C, Nashold S, TeSlaa JL, French J, Redig P, Brand C. Experimental infection of a North American raptor, American Kestrel (*Falco sparverius*), with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *PLoS One*. 2009;4(10):e7555.
481. Marinova-Petkova A, Georgiev G, Seiler P, Darnell D, Franks J, Krauss S, Webby RJ, Webster RG. Spread of influenza virus A (H5N1) clade 2.3.2.1 to Bulgaria in common buzzards. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(10):1596-602.
482. Shivakoti S, Ito H, Otsuki K, Ito T. Characterization of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus isolated from a mountain hawk eagle in Japan. *J Vet Med Sci*. 2010;72(4):459-63.
483. Naguib MM, Kinne J, Chen H, Chan KH, Joseph S, Wong PC, Woo PC, Wernery R, Beer M, Wernery U, Harder TC. Outbreaks of highly pathogenic avian influenza H5N1 clade 2.3.2.1c in hunting falcons and kept wild birds in Dubai implicate intercontinental virus spread. *J Gen Virol*. 2015;96(11):3212.
484. Fujimoto Y, Usui T, Ito H, Ono E, Ito T. Susceptibility of wild passerines to subtype H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *Avian Pathol*. 2015;44(4):243-7.
485. Jeong J, Kang HM, Lee EK, Song BM, Kwon YK, Kim HR et al. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N8) in domestic poultry and its relationship with migratory birds in South Korea during 2014. *Vet Microbiol*. 2014;173(3-4):249-57.
486. Kang HM, Lee EK, Song BM, Jeong J, Choi JG, Jeong J, Moon OK, Yoon H, Cho Y, Kang YM, Lee HS, Lee YJ. Novel reassortant influenza A(H5N8) viruses among inoculated domestic and wild ducks, South Korea, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):298-304.
487. Shriner SA, Root JJ, Mooers NL, Ellis JW, Stopak SR, Sullivan HJ, VanDalen KK, Franklin AB. Susceptibility of rock doves to low-pathogenic avian influenza A viruses. *Arch Virol*. 2016 Mar;161(3):715-20.
488. Kim HM, Park EH, Yum J, Kim HS, Seo SH. Greater virulence of highly pathogenic H5N1 influenza virus in cats than in dogs. *Arch Virol*. 2015;160(1):305-13.
489. Stoskopf MK. Viral diseases of marine mammals: Influenza virus. In: Kahn CM, Line S, Aiello SE, editors. *The Merck veterinary manual* [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2015. Available at: [http://www.merckvetmanual.com/mvm/exotic\\_and\\_laboratory\\_animals/marine\\_mammals/viral\\_diseases\\_of\\_marine\\_mammals.html](http://www.merckvetmanual.com/mvm/exotic_and_laboratory_animals/marine_mammals/viral_diseases_of_marine_mammals.html). Accessed 6 Dec 2015.
490. Groth M, Lange J, Kanrai P, Pleschka S, Scholtissek C, Krumbholz A, Platzer M, Sauerbrei A, Zell R. The genome of an influenza virus from a pilot whale: Relation to influenza viruses of gulls and marine mammals. *Infect Genet Evol*. 2014;24:183-6.
491. Lvov DK, Zdanov VM, Sazonov AA, Braude NA, Vladimirtceva EA, Agafonova LV et al. Comparison of influenza viruses isolated from man and from whales. *Bull World Health Organ*. 1978;56(6):923-30.
492. Elbers AR, Kamps B, Koch G. Performance of gross lesions at postmortem for the detection of outbreaks during the avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003. *Avian Pathol*. 2004;33(4):418-22.
493. Ogawa S, Yamamoto Y, Yamada M, Mase M, Nakamura K. Pathology of whooper swans (*Cygnus cygnus*) infected with H5N1 avian influenza virus in Akita, Japan, in 2008. *J Vet Med Sci*. 2009;71(10):1377-80.
494. Nuradji H, Bingham J, Lowther S, Wibawa H, Colling A, Long NT, Meers J. A comparative evaluation of feathers, oropharyngeal swabs, and cloacal swabs for the detection of H5N1 highly pathogenic avian influenza infection in experimentally infected chickens and ducks. *J Vet Diagn Invest*. 2015;27(6):704-15.
495. Suarez DL, Das A, Ellis E. Review of rapid molecular diagnostic tools for avian influenza virus. *Avian Dis*. 2007;51(1 Suppl):201-8.
496. Capua I, Marangon S. The use of vaccination as an option for the control of avian influenza. *Avian Pathol*. 2003;32(4):335-43.
497. Solorzano A, Foni E, Cordoba L, Baratelli M, Razzuoli E, Bilato D et al. Cross-species infectivity of H3N8 influenza virus in an experimental infection in swine. *J Virol*. 2015;89(22):11190-202.
498. World Organization for Animal Health (OIE). Terrestrial animal health code [online]. Paris: OIE; 2014. Avian influenza. Available at: [http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre\\_avian\\_influenza\\_viruses.htm](http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_avian_influenza_viruses.htm). Accessed 4 Oct 2014.
499. United States Geological Survey [USGS]. National Wildlife Health Center. Wildlife health bulletin #05-03 [online]. USGS; 2005 Aug. Available at: [http://www.nwhc.usgs.gov/publications/wildlife\\_health\\_bulletins/WHB\\_05\\_03.jsp](http://www.nwhc.usgs.gov/publications/wildlife_health_bulletins/WHB_05_03.jsp). Accessed 25 Jan 2007.
500. Bouma A, Chen H, Erasmus B, Jones P, Marangon S, Domenech J [OIE Ad Hoc Group on AI Vaccination Guidelines]. Vaccination: a tool for the control of avian influenza. Proceedings of a meeting. March 20-22, 2007. Verona, Italy. *Dev Biol (Basel)*. 2007;130:3-167. Available at: [http://www.oie.int/eng/info\\_ev/Other%20Files/A\\_Guidelines%20on%20AI%20vaccination.pdf](http://www.oie.int/eng/info_ev/Other%20Files/A_Guidelines%20on%20AI%20vaccination.pdf). Accessed Dec 3 2010.e
501. Villarreal C. Avian influenza in Mexico. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):261-5.
502. Chen H. Avian influenza vaccination: the experience in China. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):267-74.
503. Koch G, Steensels M, van den Berg T. Vaccination of birds other than chickens and turkeys against avian influenza. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):307-18.
504. Maas R, Tacken M, van Zoelen D, Oei H. Dose response effects of avian influenza (H7N7) vaccination of chickens: serology, clinical protection and reduction of virus excretion. *Vaccine*. 2009;27(27):3592-7.
505. Swayne DE, Lee CW, Spackman E. Inactivated North American and European H5N2 avian influenza virus vaccines protect chickens from Asian H5N1 high pathogenicity avian influenza virus. *Avian Pathol*. 2006;35(2):141-6.

# Influenza aviária de alta patogenicidade

506. Bouma A, Claassen I, Natih K, Klinkenberg D, Donnelly CA, Koch G, van Boven M. Estimation of transmission parameters of H5N1 avian influenza virus in chickens. *PLoS Pathog.* 2009;5(1):e1000281.
507. van der Goot JA, Koch G, de Jong MC, van Boven M. Quantification of the effect of vaccination on transmission of avian influenza (H7N7) in chickens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(50):18141-6.
508. Poetri ON, Bouma A, Murtini S, Claassen I, Koch G, Soejoedono RD, Stegeman JA, van Boven M. An inactivated H5N2 vaccine reduces transmission of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus among native chickens. *Vaccine.* 2009;27(21):2864-9.
509. Bublot M, Pritchard N, Cruz JS, Mickle TR, Selleck P, Swayne DE. Efficacy of a fowlpox-vectored avian influenza H5 vaccine against Asian H5N1 highly pathogenic avian influenza virus challenge. *Avian Dis.* 2007;51(1 Suppl):498-500.
510. Rudolf M, Poppel M, Frohlich A, Breithaupt A, Teifke J, Blohm U, Mettenleiter T, Beer M, Harder T. Longitudinal 2 years field study of conventional vaccination against highly pathogenic avian influenza H5N1 in layer hens. *Vaccine.* 2010;28(42):6832-40.
511. Bos ME, Nielen M, Koch G, Stegeman A, de Jong MC. Effect of H7N1 vaccination on highly pathogenic avian influenza H7N7 virus transmission in turkeys. *Vaccine.* 2008;26(50):6322-8.
512. Capua I, Terregino C, Cattoli G, Toffan A. Increased resistance of vaccinated turkeys to experimental infection with an H7N3 low-pathogenicity avian influenza virus. *Avian Pathol.* 2004;33(2):158-63.
513. Karunakaran D, Newman JA, Halvorson DA, Abraham A. Evaluation of inactivated influenza vaccines in market turkeys. *Avian Dis.* 1987;31(3):498-503.
514. van der Goot JA, van Boven M, Stegeman A, van de Water SG, de Jong MC, Koch G. Transmission of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in Pekin ducks is significantly reduced by a genetically distant H5N2 vaccine. *Virology.* 2008;382(1):91-7.
515. Lee CW, Senne DA, Suarez DL. Effect of vaccine use in the evolution of Mexican lineage H5N2 avian influenza virus. *J Virol.* 2004;78(15):8372-81.
516. Jadhao SJ, Lee CW, Sylte M, Suarez DL. Comparative efficacy of North American and antigenically matched reverse genetics derived H5N9 DIVA marker vaccines against highly pathogenic Asian H5N1 avian influenza viruses in chickens. *Vaccine.* 2009;27(44):6247-60.
517. Eggert D, Thomas C, Spackman E, Pritchard N, Rojo F, Bublot M, Swayne DE. Characterization and efficacy determination of commercially available Central American H5N2 avian influenza vaccines for poultry. *Vaccine.* 2010;28(29):4609-15.
518. Capua I, Marangon S. Control of avian influenza in poultry. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(9):1319-24.
519. Suarez DL. Overview of avian influenza DIVA test strategies. *Biologicals.* 2005;33(4):221-6.
520. Tian G, Zeng X, Li Y, Shi J, Chen H. Protective efficacy of the H5 inactivated vaccine against different highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses isolated in China and Vietnam. *Avian Dis.* 2010;54(1 Suppl):287-9.
521. Promed Mail. PRO/AH> Avian influenza (46): Viet Nam, vaccine efficacy, RFI. Archive Number 20110527.1628. 2011. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Jan 2012.
522. Verhagen JH, Munster VJ, Majoor F, Lexmond P, Vuong O, Stumpel JB, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Schutten M, Slaterus R, Fouchier RA. Avian influenza A virus in wild birds in highly urbanized areas. *PLoS One.* 2012;7(6):e38256.
523. Kirunda H, Erima B, Tumushabe A, Kiconco J, Tugume T, Mulei S et al. Prevalence of influenza A viruses in livestock and free-living waterfowl in Uganda. *BMC Vet Res.* 2014;10:50.
524. De Marco MA, Foni E, Campitelli L, Delogu M, Raffini E, Chiapponi C, Barigazzi G, Cordioli P, Di Trani L, Donatelli I. Influenza virus circulation in wild aquatic birds in Italy during H5N2 and H7N1 poultry epidemic periods (1998 to 2000). *Avian Pathol.* 2005;34(6):480-5.
525. Harris MT, Brown JD, Goekjian VH, Luttrell MP, Poulson RL, Wilcox BR, Swayne DE, Stallknecht DE. Canada geese and the epidemiology of avian influenza viruses. *J Wildl Dis.* 2010;46(3):981-7.
526. Nallar R, Papp Z, Epp T, Leighton FA, Swafford SR, DeLiberto TJ, Dusek RJ, Ip HS, Hall J, Berhane Y, Gibbs SE, Soos C. Demographic and spatiotemporal patterns of avian influenza infection at the continental scale, and in relation to annual life cycle of a migratory host. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130662.
527. Normile D, Enserink M. With change in the seasons, bird flu returns. *Science.* 2007;315:448.
528. Mathur MB, Patel RB, Gould M, Uyeki TM, Bhattacharya J, Xiao Y, Gillaspie Y, Chae C, Khazeni N. Seasonal patterns in human A (H5N1) virus infection: Analysis of global cases. *PLoS One.* 2014;9(9):e106171.
529. Bae YJ, Lee SB, Min KC, Mo JS, Jeon EO, Koo BS, Kwon HI, Choi YK, Kim JJ, Kim JN, Mo IP. Pathological evaluation of natural cases of a highly pathogenic avian influenza virus, subtype H5N8, in broiler breeders and commercial layers in South Korea. *Avian Dis.* 2015;59(1):175-82.
530. Lee DH, Kwon JH, Noh JY, Park JK, Yuk SS, Erdene-Ochir TO, Lee JB, Park SY, Choi IS, Lee SW, Song CS. Pathogenicity of the Korean H5N8 highly pathogenic avian influenza virus in commercial domestic poultry species. *Avian Pathol.* 2016;1-11.
531. Chen H, Li Y, Li Z, Shi J, Shinya K, Deng G, Qi Q, Tian G, Fan S, Zhao H, Sun Y, Kawakita Y. Properties and dissemination of H5N1 viruses isolated during an influenza outbreak in migratory waterfowl in western China. *J Virol.* 2006;80(12):5976-83.
532. Yuan Z, Zhu W, Chen Y, Zhou P, Cao Z, Xie J, Zhang C, Ke C, Qi W, Su S, Zhang G. Serological surveillance of H5 and H9 avian influenza A viral infections among pigs in southern China. *Microb Pathog.* 2013;64:39-42.
533. Marschall J, Schulz B, Harder Priv-Doz TC, Vahlenkamp Priv-Doz TW, Huebner J, Huisinga E, Hartmann K. Prevalence of influenza A H5N1 virus in cats from areas with occurrence of highly pathogenic avian influenza in birds. *J Feline Med Surg.* 2008;10(4):355-8.

534. Sun L, Zhou P, He S, Luo Y, Jia K, Fu C, Sun Y, He H, Tu L, Ning Z, Yuan Z, Wang H, Li S, Yuan L. Sparse serological evidence of H5N1 avian influenza virus infections in domestic cats, northeastern China. *Microb Pathog*. 2015;82:27-30.
535. Akerstedt J, Valheim M, Germundsson A, Moldal T, Lie KI, Falk M, Hungnes O. Pneumonia caused by influenza A H1N1 2009 virus in farmed American mink (*Neovison vison*). *Vet Rec*. 2012;170(14):362.
536. Yoon KJ, Schwartz K, Sun D, Zhang J, Hildebrandt H. Naturally occurring influenza A virus subtype H1N2 infection in a Midwest United States mink (*Mustela vison*) ranch. *J Vet Diagn Invest*. 2012;24(2):388-91.
537. Gao HN, Lu HZ, Cao B, Du B, Shang H, Gan JH et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2277-85.
538. Virlogeux V, Li M, Tsang TK, Feng L, Fang VJ, Jiang H, Wu P, Zheng J, Lau EH, Cao Y, Qin Y, Liao Q, Yu H, Cowling BJ. Estimating the distribution of the incubation periods of human avian influenza A(H7N9) virus infections. *Am J Epidemiol*. 2015;182(8):723-9.
539. Liem NT, Tung CV, Hien ND, Hien TT, Chau NQ, Long HT, Hien NT, Mai IQ, Taylor WR, Wertheim H, Farrar J, Khang DD, Horby P. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1639-46.
540. World Health Organization [WHO]. Avian influenza (“bird flu”) fact sheet [online]. WHO; 2006 Feb. Available at: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/index.html#humans](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html#humans). \* Accessed 1 Aug 2007.
541. Brooks WA, Alamgir AS, Sultana R, Islam MS, Rahman M, Fry AM et al. Avian influenza virus A (H5N1), detected through routine surveillance, in child, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(8):1311-3.
542. Flu Trackers. H7N9 case list from Flu Trackers. 2014. Available at: <http://www.flutracker.com/forum/showpost.php?p=489904>. Accessed 19 Nov 2015.
543. Ip DK, Liao Q, Wu P, Gao Z, Cao B, Feng L et al. Detection of mild to moderate influenza A/H7N9 infection by China's national sentinel surveillance system for influenza-like illness: case series. *BMJ*. 2013;346:f3693.
544. Hu Y, Lu S, Song Z, Wang W, Hao P, Li J et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet*. 2013;381(9885):2273-9.
545. World Health Organization [WHO]. China–WHO joint mission on human infection with avian influenza A (H7N9) virus. 18–24 April 2013. Mission report. Geneva: WHO.. Available at: [http://www.who.int/influenza/human.../influenza\\_h7n9/China\\_H7N9JointMissionReport2013.pdf](http://www.who.int/influenza/human.../influenza_h7n9/China_H7N9JointMissionReport2013.pdf). Accessed 2 May 2014.
546. Lv H, Han J, Zhang P, Lu Y, Wen D, Cai J, Liu S, Sun J, Yu Z, Zhang H, Gong Z, Chen E, Chen Z. Mild illness in avian influenza A(H7N9) virus-infected poultry worker, Huzhou, China, April 2013. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1885-8.
547. Yang S, Chen Y, Cui D, Yao H, Lou J, Huo Z et al. Avian-origin influenza A(H7N9) infection in influenza A(H7N9)-affected areas of China: a serological study. *J Infect Dis*. 2014;209(2):265-9.
548. Wang X, Fang S, Lu X, Xu C, Cowling BJ, Tang X et al. Seroprevalence to avian influenza A(H7N9) virus among poultry workers and the general population in southern China: A longitudinal study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):e76-e83.
549. He F, Chen EF, Li FD, Wang XY, Wang XX, Lin JF. Human infection and environmental contamination with avian influenza A (H7N9) Virus in Zhejiang Province, China: risk trend across the three waves of infection. *BMC Public Health*. 2015;15(1):931.
550. Feng L, Wu JT, Liu X, Yang P, Tsang TK, Jiang H et al. Clinical severity of human infections with avian influenza A(H7N9) virus, China, 2013/14. *Euro Surveill*. 2014;19(49).
551. Kalthoff D, Bogs J, Harder T, Grund C, Pohlmann A, Beer M, Hoffmann B. Nucleic acid-based detection of influenza A virus subtypes H7 and N9 with a special emphasis on the avian H7N9 virus. *Euro Surveill*. 2014;19(10).
552. Hackett H, Bialasiewicz S, Jacob K, Bletchly C, Harrower B, Nimmo GR, Nissen MD, Sloots TP, Whitley DM. Screening for H7N9 influenza A by matrix gene-based real-time reverse-transcription PCR. *J Virol Methods*. 2014;195:123-5.
553. Marzoratti L, Iannella HA, Gomez VF, Figueroa SB. Recent advances in the diagnosis and treatment of influenza pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(3):275-83.
554. Kumar S, Henrickson KJ. Update on influenza diagnostics: lessons from the novel H1N1 influenza A pandemic. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):344-61.
555. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for influenza A (H3N2)v virus and updated case count--United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(32):619-21.
556. Erlikh IV, Abraham S, Kondamudi VK. Management of influenza. *Am Fam Physician*. 2010;82(9):1087-95.
557. St George K. Diagnosis of influenza virus. *Methods Mol Biol*. 2012;865:53-69.
558. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Seasonal Influenza. Information for health care professionals [Website online]. CDC; 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>. Accessed 3 Nov 2015.
559. Klimov A, Balish A, Veguilla V, Sun H, Schiffer J, Lu X, Katz JM, Hancock K. Influenza virus titration, antigenic characterization, and serological methods for antibody detection. *Methods Mol Biol*. 2012;865:25-51.
560. Dong L, Bo H, Bai T, Gao R, Dong J, Zhang Y et al. A Combination of serological assays to detect human antibodies to the avian influenza A H7N9 virus. *PLoS One*. 2014;9(4):e95612.
561. Kumar A. Pandemic H1N1 influenza. *J Thorac Dis*. 2011;3(4):262-70.
562. Dunning J, Baillie JK, Cao B, Hayden FG. Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(12):1259-70.
563. Lamb S, McElroy T. Bronson alerts public to newly emerging canine flu. Florida Department of Agriculture and Consumer Services; 2005 Sept. Available at: <http://doacs.state.fl.us/press/2005/09202005.html>. \* Accessed 27 Sept 2005.

# Influenza aviária de alta patogenicidade

564. National Institute of Allergy and Infectious Diseases 279, National Institutes of Health 279. Flu drugs [online]. NIAID, NIH; 2003 Feb. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/fludrugs.htm>. \* Accessed 11 Nov 2006.
565. Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheet – Influenza virus (B and C). Pathogen Regulation Directorate, Public Health Agency of Canada; 2012 Apr. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-grippe-b-c-eng.php>. Accessed 16 June 2014.
566. Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis*. 2011;11:134.
567. Yu H, Hua RH, Zhang Q, Liu TQ, Liu HL, Li GX, Tong GZ. Genetic evolution of swine influenza A (H3N2) viruses in China from 1970 to 2006. *J Clin Microbiol*. 2008;46(3):1067-75.
568. Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH, Lee V, Samaan G, Harun S, Soni E, Septiawati C, Setiawati T, Sariwati E, Wandra T. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet*. 2008;372(9640):744-9.
569. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(RR-10):1-42.
570. Govorkova EA, Baranovich T, Seiler P, Armstrong J, Burnham A, Guan Y, Peiris M, Webby RJ, Webster RG. Antiviral resistance among highly pathogenic influenza A (H5N1) viruses isolated worldwide in 2002-2012 shows need for continued monitoring. *Antiviral Res*. 2013;98(2):297-304.
571. Orozovic G, Orozovic K, Lennerstrand J, Olsen B. Detection of resistance mutations to antivirals oseltamivir and zanamivir in avian influenza A viruses isolated from wild birds. *PLoS One*. 2011;6(1):e16028.
572. Department of the Interior [DOI]. Appendix H: Employee health and safety guidance for avian influenza surveillance and control activities in wild bird populations [online]. DOI; 2007. Available at: <http://www.doi.gov/emergency/pandemicflu/appendix-h.cfm>. Accessed 16 Jun 2014.
573. Tumpey TM, Suarez DL, Perkins LE, Senne DA, Lee JG, Lee YJ, Mo IP, Sung HW, Swayne DE. Characterization of a highly pathogenic H5N1 avian influenza A virus isolated from duck meat. *J Virol*. 2002;76(12):6344-55.
574. Swayne DE, Beck JR. Experimental study to determine if low-pathogenicity and high-pathogenicity avian influenza viruses can be present in chicken breast and thigh meat following intranasal virus inoculation. *Avian Dis*. 2005;49(1):81-5.
575. Brown CC, Olander HJ, Senne DA. A pathogenesis study of highly pathogenic avian influenza virus H5N2 in chickens, using immunohistochemistry. *J Comp Pathol*. 1992;107(3):341-8.
576. Mo IP, Brugh M, Fletcher OJ, Rowland GN, Swayne DE. Comparative pathology of chickens experimentally inoculated with avian influenza viruses of low and high pathogenicity. *Avian Dis*. 1997;41(1):125-36.
577. Mase M, Eto M, Tanimura N, Imai K, Tsukamoto K, Horimoto T, Kawaoka Y, Yamaguchi S. Isolation of a genotypically unique H5N1 influenza virus from duck meat imported into Japan from China. *Virology*. 2005;339:101-9.
578. Hsu JL, Liu KE, Huang MH, Lee HJ. Consumer knowledge and risk perceptions of avian influenza. *Poult Sci*. 2008;87(8):1526-34.
579. United States Food and Drug Administration 296. FDA approves first U.S. vaccine for humans against the avian influenza virus H5N1. Press release P07-68. FDA; 2007 Apr. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01611.html>. \* Accessed 31 Jul 2007.
580. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Questions and answers. 2009 H1N1 flu (“swine flu”). CDC; 2009 Nov. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/>. \* Accessed 17 Nov 2009.
581. Arafa AS, Naguib MM, Luttermann C, Selim AA, Kilany WH, Hagag N et al. Emergence of a novel cluster of influenza A(H5N1) virus clade 2.2.1.2 with putative human health impact in Egypt, 2014/15. *Euro Surveill*. 2015;20(13):2-8.
582. Fiebig L, Soyka J, Buda S, Buchholz U, Dehnert M, Haas W. Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. *Euro Surveill*. 2011;16(32).
583. Le MT, Wertheim HF, Nguyen HD, Taylor W, Hoang PV, Vuong CD et al. Influenza A H5N1 clade 2.3.4 virus with a different antiviral susceptibility profile replaced clade 1 virus in humans in northern Vietnam. *PLoS One*. 2008;3(10):e3339.
584. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasonondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soeroso S, Uyeki TM. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med*. 2008;358(3):261-73.
585. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, Ng TK, Chan KH, Lai ST, Lim WL, Yuen KY, Guan Y. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet*. 2004;363(9409):617-9.
586. Oner AF, Dogan N, Gasimov V, Adisasmito W, Coker R, Chan PK, Lee N, Tsang O, Hanshaoworakul W, Zaman M, Bamgboye E, Swenson A, Toovey S, Dreyer NA. H5N1 avian influenza in children. *Clin Infect Dis*. 2012;55(1):26-32.
587. Kandeel A, Manoncourt S, Abd el Kareem E, Mohamed Ahmed AN, El-Refaie S, Essmat H, Tjaden J, de Mattos CC, Earhart KC, Marfin AA, El-Sayed N. Zoonotic transmission of avian influenza virus (H5N1), Egypt, 2006-2009. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(7):1101-7.
588. Wang TT, Parides MK, Palese P. Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science*. 2012;335(6075):1463.
589. Kwon D, Lee JY, Choi W, Choi JH, Chung YS, Lee NJ, Cheong HM, Katz JM, Oh HB, Cho H, Kang C. Avian influenza A (H5N1) virus antibodies in poultry cullers, South Korea, 2003-2004. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(6):986-8.
590. Schultsz C, Nguyen VD, Hai IT, Do QH, Peiris JS, Lim W et al. Prevalence of antibodies against avian influenza A (H5N1) virus among cullers and poultry workers in Ho Chi Minh City, 2005. *PLoS One*. 2009;4(11):e7948.

## Influenza aviária de alta patogenicidade

591. To KK, Hung IF, Lui YM, Mok FK, Chan AS, Li PT, Wong TL, Ho DT, Chan JF, Chan KH, Yuen KY. Ongoing transmission of avian influenza A viruses in Hong Kong despite very comprehensive poultry control measures: A prospective seroepidemiology study. *J Infect.* 2016;72(2):207-13.
592. Dung TC, Dinh PN, Nam VS, Tan LM, Hang NK, Thanh IT, Mai IQ. Seroprevalence survey of avian influenza A(H5N1) among live poultry market workers in northern Viet Nam, 2011. *Western Pac Surveill Response J.* 2014;5(4):21-6.
593. Le MQ, Horby P, Fox A, Nguyen HT, Le Nguyen HK, Hoang PM, Nguyen KC, de Jong MD, Jeeninga RE, Rogier van Doorn H, Farrar J, Wertheim HF. Subclinical avian influenza A(H5N1) virus infection in human, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(10):1674-7.
594. World Health Organization [WHO]. WHO risk assessment. Human infections with avian influenza A(H7N9) virus. WHO; 2014 Feb. Available at: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/). Accessed 20 Jun 2014.
595. He L, Wu Q, Jiang K, Duan Z, Liu J, Xu H, Cui Z, Gu M, Wang X, Liu X, Liu X. Differences in transmissibility and pathogenicity of reassortants between H9N2 and 2009 pandemic H1N1 influenza A viruses from humans and swine. *Arch Virol.* 2014;159(7):1743-54.
596. Fan M, Huang B, Wang A, Deng L, Wu D, Lu X et al. Human influenza A(H7N9) virus infection associated with poultry farm, northeastern China. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(11):1902-5.
597. Arima Y, Vong S. Human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China: preliminary assessments of the age and sex distribution. *Western Pac Surveill Response J.* 2013;4(2):1-3.
598. Liu S, Sun J, Cai J, Miao Z, Lu M, Qin S, Wang X, Lv H, Yu Z, Amer S, Chai C. Epidemiological, clinical and viral characteristics of fatal cases of human avian influenza A (H7N9) virus in Zhejiang Province, China. *J Infect.* 2013;67(6):595-605.
599. Guo L, Zhang X, Ren L, Yu X, Chen L, Zhou H et al. Human antibody responses to avian influenza A(H7N9) virus, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(2):192-200.
600. Xu W, Lu L, Shen B, Li J, Xu J, Jiang S. Serological investigation of subclinical influenza A(H7H9) infection among healthcare and non-healthcare workers in Zhejiang Province, China. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):919-21.
601. Wang W, Peng H, Zhao P, Qi Z, Zhao X, Wang Y, Wang C, Hang X, Ke J. Cross-reactive antibody responses to the novel avian influenza A H7N9 virus in Shanghai adults. *J Infect.* 2014.
602. Zhou P, Zhu W, Gu H, Fu X, Wang L, Zheng Y, He S, Ke C, Wang H, Yuan Z, Ning Z, Qi W, Li S, Zhang G. Avian influenza H9N2 seroprevalence among swine farm residents in China. *J Med Virol.* 2014;86(4):597-600.
603. Ahad A, Thornton RN, Rabbani M, Yaqub T, Younus M, Muhammad K, Mahmood A, Shabbir MZ, Kashem MA, Islam MZ, Mangtani P, Burgess GW, Tun HM, Hoque MA. Risk factors for H7 and H9 infection in commercial poultry farm workers in provinces within Pakistan. *Prev Vet Med.* 2014;117(3-4):610-4.
604. Khan SU, Anderson BD, Heil GL, Liang S, Gray GC. A systematic review and meta-analysis of the seroprevalence of influenza A(H9N2) infection among humans. *J Infect Dis.* 2015;212(4):562-9.
605. Khurelbaatar N, Krueger WS, Heil GL, Darmaa B, Ulziimaa D, Tserennorov D, Baterdene A, Anderson BD, Gray GC. Sparse evidence for equine or avian influenza virus infections among Mongolian adults with animal exposures. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013.
606. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, Aguilera JF, Zambon M, Donatelli I. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis.* 2005;192(8):1318-22.
607. Shafir SC, Fuller T, Smith TB, Rimoin AW. A national study of individuals who handle migratory birds for evidence of avian and swine-origin influenza virus infections. *J Clin Virol.* 2012;54(4):364-7.
608. Qi W, Su S, Xiao C, Zhou P, Li H, Ke C, Gray GC, Zhang G, Liao M. Antibodies against H10N8 avian influenza virus among animal workers in Guangdong Province before November 30, 2013, when the first human H10N8 case was recognized. *BMC Med.* 2014;12:205.
609. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n.50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/Listadedoencasanimaisde-notificacaoobligatoria.pdf>. Acesso 5 Jun 2019.
610. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Influenza Aviária. Manual de Procedimentos. 2006. Disponível em: [https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Repositorio/influenza-aviaria\\_000fy7h08yd02wx5ok0pvo4k3eztqzx6.pdf](https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Repositorio/influenza-aviaria_000fy7h08yd02wx5ok0pvo4k3eztqzx6.pdf). Acesso 5 Jun 2019.
611. Golono MA. Epidemiologia e caracterização molecular de vírus da influenza em aves residentes e migratórias no Brasil [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2009. 102 p. Disponível em: [http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-11022010-104048/publico/MiguelAugustoGolono\\_Doutorado.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-11022010-104048/publico/MiguelAugustoGolono_Doutorado.pdf). Acesso 5 Jun 2019.

\* Links extintos a partir de 2015