

# VIRUS INFLUENZA E O ORGANISMO HUMANO

## Influenza virus and the human organism

Bruna Furlaneto Rodrigues<sup>1</sup>  
Fernanda Farias<sup>1</sup>  
Glaucia Takara<sup>1</sup>  
Larissa Pavin<sup>1</sup>  
Lilian Sena<sup>1</sup>  
Marina Nascimento<sup>1</sup>  
Milla Pompilio<sup>1</sup>  
Cristina Paiva de Sousa<sup>2</sup>

### RESUMO

O vírus da influenza pode ser identificado com maior frequência com relação aos demais vírus respiratórios diante de surtos de gripe, porém nem sempre há uma diferença clara entre gripe e resfriado. No Brasil, como em outros países, populações de diversas faixas etárias são susceptíveis à contaminação pelo vírus influenza, devido à grande variedade de cepas influenciada pela alta capacidade de recombinação gênica. Todos os subtipos do vírus podem sofrer mudanças antigênicas, contudo, o vírus do tipo A é o que apresenta mutações e rearranjos com maior frequência. O subtipo A penetra no organismo através das mucosas do trato respiratório ou dos olhos e dissemina-se pela corrente sanguínea alcançando as células. Suas enzimas hemaglutinina e neuroaminidase reconhecem resíduos de ácidos siálicos nas glicoproteínas presentes na membrana da célula hospedeira e induzem a fusão destas glicoproteínas e incorporação do envelope viral. O RNA do vírus pode, então, ser liberado no interior da célula e, posteriormente, ser internalizado no núcleo celular. Assim, o vírion metaboliza o material celular e se multiplica, atacando outras células e enviando sinais e sintomas da gripe. Acredita-se que a principal medida para a prevenção da infecção por vírus influenza seja a vacinação. Quanto à sua eficácia, os estudos mostram que ao ocorrer coincidência entre as variantes da influenza em circulação na comunidade e aquelas contidas na vacina, a imunização previne a infecção em até 90% dos indivíduos.

Palavras-chave: Orthomyxoviridae. Influenza Humana. Influenzavirus A. Virulência .

### ABSTRACT

The *influenza* virus can be identified more frequently than other viruses in the setting of a flu epidemic, although it is not always easy to distinguish between the common cold and the flu. In Brazil, as in others countries, populations of different ages are prone to infection with *influenza*, due to the variety of strains, caused by its high

capacity of genetic recombination. All the subtypes of the virus can suffer antigenic changes; however, type A virus presents mutations and rearrangements more frequently. It attacks the organism through the respiratory tract or the eyes, and spreads through the blood to the cells. Hemagglutinin and neuroaminidase recognize residues of acid sialic in glycoproteins that are present in the membrane of the host cell, inducing the fusing of these and incorporation of the viral envelope. The RNA of the virus can then be released inside the cell and, later, internalized in the nucleus. Thus it metabolizes the cellular material and multiplies, attacking other cells and sending signals and symptoms of flu. Vaccination is considered the main preventive measure. As for effectiveness, immunization has been shown to prevent infection in up to 90% of the individuals as long as there is concordance between *influenza* variants circulating in the community and those contained in the vaccine.

**Key words:** Orthomyxoviridae. Influenza, Humans. Influenzavirus A. Virulence.

---

1-Acadêmicos de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS).

2-Professora Associada I, Doutora do Departamento de Morfologia e Patologia (CCBS-UFSCAR).  
Endereço: Washington Luís (SP-310), km 235 São Carlos - São Paulo CEP 13565-905 E-mail: prokarya@power.ufscar.br

## INTRODUÇÃO

Ao se considerar determinada população parasitária invasora do organismo humano, é interessante se observar a nidalidade (ocorrência localizada de uma zoonose) (PAVLOSKII, 1966) que é preenchida ao lado das necessidades metabólicas e tróficas.

Para causar uma doença infecciosa, um patógeno deve possuir habilidade para: i) colonizar o organismo; ii) metabolizar e multiplicar-se nos seus tecidos; iii) resistir às defesas do hospedeiro por um período de tempo e iv) infectar o mesmo.

Quando um parasita coloniza um hospedeiro e, por conseguinte, uma infecção é estabelecida, o hospedeiro reage por meio da mobilização de seus mecanismos de defesa. Desta forma o organismo humano pode lançar mão de três sistemas adaptativos que permitem o convívio com os microrganismos infectantes: os sistemas imunitário, nervoso e endócrino.

O desenvolvimento parasitário e, conseqüentemente, a impossibilidade de sobrevivência do parasita fora do hospedeiro, desencadeou adaptações evolutivas que puderam promover uma sobrevivência prolongada no mundo exterior, como partículas virais e, assim, maximizar as chances de um contato bem sucedido com o hospedeiro (FORATTINI, 2002).

Os vírus podem invadir muitos organismos vivos e são parasitas intracelulares obrigatórios por possuírem poucos recursos necessários para seu metabolismo (RNA mensageiro e ribossomos, por exemplo). São geralmente causadores de doenças infecciosas. As proteínas da superfície viral participam do reconhecimento específico na resposta imune, o que faz cessar a infecção. Os genes que codificam estas proteínas são altamente mutagênicos e é devido a estas mutações que os vírus são capazes de “driblar” o sistema imune, que passa a não mais reconhecer e atacar as proteínas da progênie viral mutante. Um exemplo claro de vírus altamente mutante é o vírus da gripe (influenza), que acomete indivíduos fazendo com que desenvolvam a doença mais de uma vez durante sua vida.

O estudo e compreensão da gripe aviária nos seus aspectos clínicos e a migração do vírus influenza são os temas abordados neste artigo. São ilustradas as primeiras epidemias, tipos de manifestação da doença e fatores de virulência do patógeno, a relação do vírus com uma célula eucarionte, sinais, sintomas, diagnóstico microbiológico/ laboratorial e, por fim, medidas preventivas contra a doença.

A abordagem foi baseada na literatura atualizada demonstrando características gerais e as relações desenvolvidas entre o vírus e o organismo humano.

## HISTÓRICO

No ano 492 a.C., epidemias de doenças com sintomas semelhantes à influenza foram descritas por Hipócrates as quais se repetiram também durante a Idade Média. Na América, a primeira descrição dos sintomas característicos da influenza ocorreu em 1552 (GARCIA-GARCIA; RAMOS, 2006). Com a evolução das viagens comerciais, ocorreu a primeira pandemia de influenza na Ásia em 1580, disseminando-se então pela

Europa e em seguida pelas Américas. Entre as 22 endemias registradas desde o séc. XVIII, a gripe espanhola ocorrida entre 1918-1919 foi a que teve maior impacto matando mais de 20 milhões de pessoas.

A etiologia viral da influenza foi comprovada em 1933, e os três sorotipos que infectavam seres humanos foram identificados apenas no ano de 1950. Neste mesmo ano, evidenciou-se que a cepa responsável pelo episódio de 1918-1919 pertencia à variedade antigênica particular do subtipo A (H1N1). Em 1957, com o surgimento do subtipo A (H2N2), a influenza atingiu a China e, em 1968, em Hong Kong, apareceu o subtipo A (H3N2), provocando uma pandemia moderadamente grave. Também foi relatado um evento de influenza de menores proporções na Rússia, no ano de 1977, não considerado uma pandemia verdadeira (CARREIRO, 2001).

O vírus da influenza A é o primeiro vírus para o qual foi desenvolvida uma quimioterapia sistêmica antiviral. Em 1960, constatou-se que a amantadina (usada para o tratamento do Mal de Parkinson), diminuía eficazmente a gravidade e duração da infecção por influenza tipo A.

Segundo FORLEO NETO et al (2003), as pandemias ocorrem de forma irregular, geralmente com 30 a 40 anos de intervalo. Desde o séc.XVI descreveram-se ao menos 30 episódios pandêmicos.

## EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, como no resto do mundo, devido à grande variedade de cepas do vírus influenza ocasionada pela sua alta capacidade de recombinação genética, populações de diversas faixas etárias estão susceptíveis ao seu contágio. Suas conseqüências são, no entanto, mais graves nos grupos de risco, como subnutridos, crianças (mais evidente em menores de 2 anos), idosos (principalmente maiores de 65 anos), pacientes com enfermidades crônicas, com destaque (no) para o sistema cárdio-respiratório, e mulheres grávidas. Uma das características da infecção respiratória pelo vírus influenza é a sua prevalência em determinados meses do ano, mais especificamente nos meses mais frios (OLIVEIRA, 2004). De acordo com Forleo Neto et al (2003), somente nos países da Europa, somados ao Japão e Estados Unidos, mais de cem milhões de pessoas são atingidas pelo vírus nesta estação do ano. Esta característica sazonal da infecção por

influenza tem uma implicação muito importante na profilaxia da gripe por meio de vacinas. Mais que isso, as vacinas devem ser compostas a tempo de serem produzidas, passarem por um controle, serem testadas e só então distribuídas de forma segura antes do inverno. Esta medida visa prevenir possíveis casos e surtos da doença justamente no período em que apresenta maior incidência.

A determinação da variedade a qual uma população é mais sensível é importante para o monitoramento da extensão epidemiológica e para a seleção de imunógenos mais adequados para estes indivíduos. A Organização Mundial de Saúde recomenda as cepas que devem compor a vacina contra a gripe, porém ressalta a importância da avaliação dos subtipos incidentes em determinada população para obter maior eficácia.

Em estudo realizado com 200 estudantes de faixa etária entre 19 e 25 anos da Universidade de São Paulo para levantamento sorológico de diferentes cepas de influenza tipos A e B concluiu-se que ambos os tipos deste vírus apresentam alta imunogenicidade, indicando considerável prevalência sorológica do vírus da influenza na cidade de São Paulo (MANCINI; ESPINDOLA, 1991).

Embora algumas linhagens, como a H5N1, possam ser transmitidas de animais para humanos, o vírus ainda não conseguiu se propagar de pessoa para pessoa. Mesmo assim, as conseqüências são catastróficas pelo alto índice de morbidade e mortalidade.

Até 20 de fevereiro de 2006 foram registrados 170 casos de infecção nos países asiáticos com 92 mortes. Outras cepas, como H5, H7 e H9, ocasionam infecções de menor impacto em humanos (GARCIA-GARCIA; RAMOS, 2006).

Os reservatórios naturais são as aves migratórias, principalmente as espécies Anseriforme (patos, por exemplo), Passeriformes (gansos) e da ordem Charadriiforme (gaivotas). Para a maioria delas o vírus não causa transtornos clínicos.

Em análise filogenética do mesmo subtipo de vírus encontrado em aves migratórias que circulam entre os continentes europeu, asiático e americano demonstrou-se que as migrações longitudinais são mais importantes que as migrações intercontinentais na difusão global do vírus. Nos patos silvestres, os vírus se replicam primeiramente nas células do trato gastrointestinal, sendo excretados em grande número via fezes.

Conseqüentemente, há contaminação de solo e água de lagos. Aves domésticas que fazem uso dessa água e estão diretamente em contato com este solo por busca de alimento são infectadas, constituindo assim uma eficiente rota de transmissão (GARCIA-GARCIA; RAMOS, 2006).

## VIRULÊNCIA

O vírus da influenza, pertencente à família Orthomyxoviridae, é do tipo envelopado e apresenta oito fragmentos diferentes de RNA em sua composição (CARREIRO, 2001).

De acordo com a capacidade de reação sorológica de suas glicoproteínas de superfície é possível distingui-lo em três tipos: A, B e C (JOFRÉ et al, 2005). Os tipos A e B apresentam tanto hemaglutinina (HA) como neuroaminidase (NA) em seu envelope. Já o tipo C possui apenas a hemaglutinina-esterase de fusão (BARBOSA et al, 1997). A literatura descreve 15 subtipos de HA e nove subtipos de NA para o vírus da influenza A presentes em aves silvestres, reservatórios naturais destes antígenos. Destes, sabe-se que H1, H2, H3, N1 e N2 têm habilidade para infectar o homem (JOFRÉ *et al.*, 2005).

O reconhecimento e ataque às células do corpo humano, bem como a aglutinação de eritrócitos, são realizados através das hemaglutininas (CARREIRO, 2001). Em contrapartida, a liberação das novas partículas virais formadas ocorre pela lise das células infectadas por ação das neuroaminidases (JOFRÉ *et al.*, 2005).

Todos os tipos de vírus da influenza podem sofrer mudanças antigênicas, contudo o vírus do tipo A é o que sofre mutações e rearranjos com maior frequência. Tais eventos podem ser pontuais ou menores e acarretar diminuição da resposta imune celular. No entanto, as principais alterações e mutações maiores ocorrem nas glicoproteínas de superfície, a HA e a NA, possibilitando o surgimento de novas cepas para as quais a população ainda não desenvolveu imunidade devido à recombinação gênica e reordenamento do genoma (FORLEO NETO *et al.*, 2003; JOFRÉ *et al.*, 2005). Os vírus de influenza A e B são responsáveis por epidemias de doenças respiratórias recorrentes em quase todos os invernos, enquanto o vírus do tipo C é mais brando e sem sintomas sistêmicos associados (OLIVEIRA, 2004).

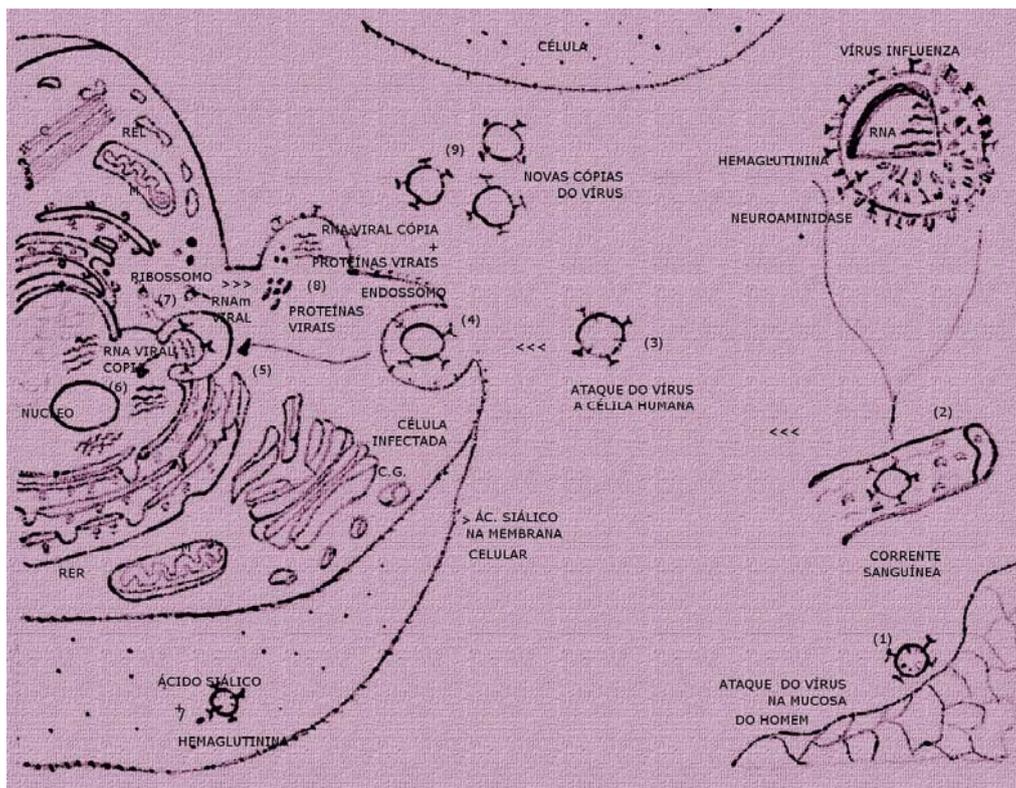
A ativação proteolítica dos receptores de membrana virais é indispensável para o espalhamento efetivo do vírus no hospedeiro infectado e é um importante determinante da patogenicidade. O inibidor de protease do muco e o surfactante presentes nas vias aéreas inibem a ativação proteolítica do vírus influenza, além de suprimir algumas fases da replicação viral *in vitro* (KIDO *et al.*, 1996).

#### CICLO DE VIDA – VÍRUS INFLUENZA

O vírus da influenza penetra no organismo através das mucosas do trato respiratório ou dos olhos e dissemina-se para a corrente sanguínea atacando as células a partir daí.

As enzimas hemaglutinina e neuroaminidase do vírus influenza reconhecem resíduos de ácidos siálicos nas glicoproteínas presentes na membrana das células do hospedeiro e induzem a fusão destas e incorporação do envelope viral. O RNA pode, então, ser liberado no interior da célula e, posteriormente, ser internalizado no núcleo celular.

Novas moléculas de proteínas e RNA virais começam a ser produzidas com o auxílio da maquinaria celular, a fim de formar novos vírus. Estas cópias do vírus saem da célula hospedeira para infectar outras células (FÁTIMA, 2005).



**Figura 1.** Relação do vírus influenza com a célula humana.  
Modificado de *Lawer W. G. et al, 1999.*

## SINTOMATOLOGIA

As características clínicas de infecções respiratórias podem ser confundidas com as provocadas pelo vírus da influenza, principalmente em crianças, sendo necessário um exame laboratorial para a confirmação do diagnóstico a partir de informações sobre a circulação desse vírus (COX; SUBBARAO, 1999).

Indicações recentes reportam formas atípicas de infecções ocorrendo na Tailândia e Vietnã com o H5N1. Qin *et al.* (2007) comentam o papel do trato gastrointestinal na doença. É interessante comentar que, embora a apresentação clínica inicial da infecção pelo H5N1 (febre e síndrome dos tratos respiratório superior e inferior) seja similar a dos subtipos H1N1 e H3N2, a presença de sintomas gastrointestinais pode ser utilizada como uma maneira de se diferenciar o H5N1 de outras infecções virais por influenza.

Observaram-se sintomas de vômito, diarreia e dor abdominal. 40 % e 100% dos pacientes, durante a epidemia de 2004 na Tailândia e Vietnã, respectivamente,

apresentaram diarreia (WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO, 2005). Esta é uma observação que a clínica médica deve considerar quando se investiga a possibilidade da infecção por H5N1 ocorrendo em pacientes adultos que apresentarem sintomas de influenza concomitante com sintomas gastrintestinais.

O vírus influenza pode ser identificado com maior frequência com relação aos demais vírus respiratórios diante de surtos de gripe; porém, nem sempre há uma diferença clara entre gripe e resfriado (FARIA; GIANISELLA FILHO, 2004). Sabe-se que a gripe pode provocar manifestações respiratórias consideradas mais intensas como, por exemplo, dor de garganta, obstrução nasal, tosse persistente e catarro, podendo estar acompanhada por sintomas como dores musculares e mal-estar (FARIA; GIANISELLA FILHO, 2004). Além disso, possui início repentino, febre que pode se estender de três a quatro dias, dor de cabeça, cansaço persistente por até duas a três semanas, fraqueza, desconforto torácico e espirros esporádicos (CARREIRO, 2001).

Os resfriados podem ser causados por diversos vírus como parainfluenza, adenovírus e rinovírus (FARIA; GIANISELLA FILHO, 2004). Tem início gradual, apresentando tosse seca, leve dor no corpo, pouco cansaço, desconforto torácico de leve a moderado, sendo rara a ocorrência de febre e de dor de cabeça (CARREIRO, 2001). A influenza A causa maiores complicações necessitando de internação e apresenta sintomas de febre entre 38 a 40 graus Celsius (com pico nas primeiras 24 horas e duração de 1 a 3 dias), fadiga, cefaléia, dores abdominais, calafrios, dor de garganta, tosse seca, coriza, mialgia, anorexia, náuseas e fotofobia (COX; FUKUDA, 1998). Diarreia, vômitos, dores abdominal e pleural e epistaxe são manifestações comuns que ocorrem no início da enfermidade afirmam Yuen *et al.*(1998) e Wong e Yuen (2005). Já a infecção renal e cardíaca, pneumonia, hemorragia pulmonar, pneumotórax e síndrome séptica compõem o quadro clínico na fase final, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (2005). Há uma diminuição no rendimento físico e mental e do sistema imune favorecendo a ocorrência de infecções bacterianas secundárias e possível comprometimento do sistema nervoso central (JOFRE *et al.*, 2005). Lactentes de até 3 meses de idade podem apresentar apnéia e febres associadas a convulsões de acordo com Muñoz (2003) e Chiu *et al.* (2001).

As complicações podem ser respiratórias e extra-respiratórias. Uma complicação respiratória é a pneumonia em que o vírus compromete diretamente o parênquima pulmonar causando dispnéia, cianose e algumas vezes expectoração contendo sangue. A radiografia do tórax demonstra acometimento intersticial difuso e/ou evidências de síndrome respiratória aguda no adulto, de forma que o vírus altera o epitélio traqueobrônquico, com diminuição das células, perda dos cílios, disfunções das células fagocíticas e fornecimento de meio de cultura (exsudato alveolar) propício ao crescimento bacteriano, predispondo às infecções bacterianas (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*) (RABAGLIATI *et al.*, 2004). Essa ocorrência mista viral e bacteriana é observada com muita frequência. Dentre as complicações extra-respiratórias estão miosite, miocardite e síndrome de Reye, entre outras (SUBBARAO, 2003).

Em indivíduos saudáveis, a doença pode durar de uma a duas semanas, porém em idosos, portadores de doenças cardiopulmonares e de deficiência imunológica pode acarretar (em) pneumonia viral ou bacteriana, prolongando o tempo de estado e aumentando a gravidade da doença.

A pneumonia é a complicação mais comum da influenza e alguns fatores como envelhecimento, deficiência nutricional, imunossupressão e presença de DPOC podem comprometer ou dificultar a ação dos mecanismos de defesa do organismo contra a infecção viral. No idoso ocorrem alterações imunes (locais e sistêmicas) e mecânicas (perda de elasticidade, alteração do reflexo de tosse, etc.), as quais interferem diretamente na defesa contra o vírus. Os linfócitos T, por exemplo, tornam-se menos eficientes na sua resposta a um antígeno e diminuem a secreção de citocinas que recrutam outras células com o aumento da idade.

Além disso, a presença de algumas doenças crônicas pode reduzir a imunidade humoral e a imunidade mediada por células, alterando a resposta dos macrófagos e neutrófilos, principalmente quando associadas ao envelhecimento (GOMES, 2001).

## PREVENÇÃO

De acordo com estudos e revisões recentes da literatura acredita-se que a principal medida para a prevenção da infecção por vírus influenza seja a vacinação. Ela é recomendada anualmente para todas as populações, bem como todas as pessoas que não desejam contrair a gripe. Conforme a Organização Mundial da Saúde – OMS os grupos de maior risco são crianças de 6 a 23 meses de idade, adultos maiores de 65 anos e indivíduos a partir de 60 anos portadores de patologias crônicas (GARCÍA-GARCÍA; RAMOS, 2006). Outros grupos que devem ser considerados para vacinação são: moradores de asilos, adultos e crianças com doenças pulmonares ou cardiovasculares crônicas (incluindo os asmáticos), adultos e crianças com doenças metabólicas crônicas, disfunção renal, hemoglobinopatia ou imunossuprimidas (incluindo infecção pelo HIV), crianças (6 meses a 18 anos de idade) em tratamento prolongado com aspirina (fator de risco para síndrome de Reye), mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre da gravidez durante o período de elevada incidência de gripe, pessoas com doenças crônicas que viajam para locais onde há surtos de gripe, pessoas que trabalham em locais que fornecem serviços comunitários essenciais e estudantes ou outras instituições fechadas (FORLEO NETO *et al.*, 2003).

Há disponíveis no Brasil dois tipos de vacinas inativadas contra o vírus influenza: as vacinas do tipo split, fragmentadas pela exposição a detergentes e purificadas de forma a conter os antígenos de superfície do vírus e algumas nucleoproteínas virais, e as vacinas sub-unitárias, as quais contêm somente as proteínas de superfície hemaglutinina e neuroaminidase.

Quanto à eficácia da vacinação, os estudos mostram que ao ocorrer coincidência entre as variantes do influenza em circulação na comunidade e aquelas contidas na vacina, a imunização previne a infecção em até 90% dos indivíduos. Também, além da atuação preventiva, a imunização contra o vírus tem demonstrado benefícios econômicos quando utilizada em trabalhadores saudáveis, pois evita a queda da produtividade e a ocorrência de absenteísmo relacionada aos surtos anuais da gripe (FORLEO NETO *et al.*, 2003).

Ainda que a vacinação seja a ferramenta de maior eficiência para a prevenção da gripe, existem no mercado medicamentos antivirais específicos como os fármacos amantadina e rimantidina - que, no entanto, apresentam limitações como o espectro de ação restrito,

rápido desenvolvimento de resistência viral e provocam reações adversas no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal - e os antivirais de segunda geração oseltamivir e zanamivir que são de grande relevância na prevenção e controle da influenza.

O Laboratório Aventis Pasteur, em acordo com o Instituto Butantan no ano de 2000, possibilitou ao Instituto receber matéria-prima e se responsabilizar pelo controle de qualidade e envasamento de 17 milhões de doses da vacina contra a gripe. Estas estão sendo distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) em campanhas de vacinação para pessoas com mais de 60 anos de idade, atendendo à demanda nacional de 14 milhões de doses/ano. A partir de 2007, o Butantan estará atendendo a demanda nacional com vacinas produzidas pelo próprio Instituto (HIGASHI; GUIDOLIN, 2006).

Outras medidas importantes a serem tomadas para prevenir e controlar a contaminação pelo vírus influenza são: i) monitoramento de aves migratórias e comerciais; ii) implementação do Programa de Sanidade Avícola; iii) controle nos portos e aeroportos; iv) disponibilização de laboratório equipado para diagnóstico e monitoramento; e v) proteção de aviários.

Uma portaria publicada em fevereiro de 2006 entrou em consulta pública visando atualizar e regulamentar o Programa de Controle e Prevenção para a Doença de Newcastle e de Prevenção para Influenza Aviária no Brasil. A proposta é criar uma estrutura com amparo legal que seja adequada e ágil para responder as novas demandas da sanidade avícola brasileira e mundial (BACK, 2006). Esta medida pode ser uma maneira eficiente de se evitar a disseminação da doença no Brasil.

## CONCLUSÕES

O potencial mutagênico do vírus influenza e a descoberta de que o trato respiratório humano contém receptores específicos para este vírus habilitam este patógeno a se constituir em um importante agente com potencial de ocasionar doença em hospedeiros susceptíveis. Vários fatores podem permitir o sucesso da infecção direta do homem com vírus aviários, e estes vírus podem ser transmitidos entre a população humana.

O vírus é capaz de subverter o sistema imune do homem, que não mais reconhece e ataca as proteínas da progênie dos vírus mutantes desabilitando o potencial imunogênico do hospedeiro. O indivíduo contaminado pode ter um agravamento dos sintomas da gripe levando-o a sérias seqüelas e até à morte em casos extremos.

A incidência de gripe causada pelo vírus influenza é grande e vem acometendo o homem há séculos. Hoje já há um controle e eficientes medidas de prevenção contra a doença, embora a contaminação em alguns lugares, principalmente na época do inverno, seja inevitável.

## REFERÊNCIAS

- BACK, A. Influenza aviária: prevenção e controle. In: SIMPÓSIO BRASIL SUL DE AVICULTURA, 7., 2006, Chapecó, SC – Brasil. **Resumos do ...** Cascavel. PR: MercoLab, 2006.
- BARBOSA, A. T. C. *et al.* Analysis of viral and cellular parameters which affect the fusion process of influenza viruses. Viral and cellular parameters influencing virus fusion activity. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 30, p. 1415-1420, 1997.
- CARREIRO, L. I. Influenza: an overview. **Phys. Assist.**, v. 25, n. 9, p. 26-34, 2001.
- CHIU, S. *et al.* M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. **Pediatrics**, v.108, n. 4, p.63, 2001.
- CINTRA, O. A.; REY, L. C. Safety, immunogenicity and efficacy of influenza vaccine in children. *J. Pediatr. (Rio de Janeiro)*, Porto Alegre, v. 82, n. 3, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-7557200600040010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-7557200600040010&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 07 set. 2007.
- COX, N. J.; FUKUDA, K. Influenza. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 12, p.27-38, 1998.
- COX, N. J.; SUBBARAO, K. Influenza. **Lancet**, vol. 354, p. 1277-1282, 1999.
- FARIA, N. M. X.; GIANISELLA FILHO, J. Prevalência de distúrbios respiratórios e avaliação de vacinação contra gripe entre trabalhadores. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 5, n. 2, p.174-184, 2002.
- FÁTIMA, A. *et al.* Ácidos siálicos - da compreensão do seu envolvimento em processos biológicos ao desenvolvimento de fármacos contra o agente etiológico da gripe. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 306-316, mar. 2005.
- FORATTINI, O. P. O pensamento epidemiológico evolutivo sobre as infecções. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.36, n.3, p. 257-262, jun. 2002.

FORLEO NETO, E. *et al.* Influenza. **Rev. Soc. Brás. Méd. Trop.**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 267-274, mar.abr. 2003.

GARCIA-GARCIA, J.; RAMOS, C. La influenza, un problema vigente de salud pública. **Salud Pública México**, v. 48, n. 3, p. 244-267, maio-jun. 2006.

GOMES, L. Fatores de risco e medidas profiláticas nas pneumonias adquiridas na comunidade. **J. Pneumol.**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 97-114, 2001.

HIGASHI, H. G.; GUIDOLIN, R. R. **Soros e vacinas**. Instituto Butantan. Divisão de Desenvolvimento Tecnológico e Produção. Disponível em: <<http://www.butantan.gov.br/materialdidatico/numero2/numero2.htm>> Acesso em: 10 ago. 2007.

JOFRE, L. M. *et al.* Influenza: una antigua enfermedad y el riesgo de pandemia. **Rev. Chilena Infectol.**, v. 22, n. 1, p.75-88, 2005.

KIDO H. *et al.* Cellular proteases involved in the pathogenicity of enveloped animal viruses, human immunodeficiency virus, influenza virus A and Sendai virus. **Adv. Enzyme Reg.**, v. 36, p.325-347, 1996.

MANCINI, D. A. P. *et al.* Investigação sorológica da influenza tipos A e B em estudantes universitários, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 25, n. 6, p.468-472, 1991.

MUÑOZ, F. Influenza virus infection in infancy and early childhood. **Pediatr Respir Rev.**, v.4, p. 99-104, 2003.

OLIVEIRA, J. F. *et al.* Identificação e monitorização do vírus Influenza A e B, na população de Maceió. **Ciên. Saúde Coletiva**, v. 9, n. 1, p. 241-246. 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) Consultation on avian influenza A/H5 current concepts avian influenza A (H5N1) infection in humans. **N. Engl. J. Med.**, v.353, p.1374-1385, 2005.

PAVLOSII, E. N. **Natural nidality of transmissible diseases, with special reference to the landscape epidemiology of zoonoses**. Illinois: University of Illinois Press, 1966. 261 p.

QIN, C. *et al.* The human gastrointestinal tract: Another target of the H5N1 influenza virus? **Med Hypotheses** 19 Jun. 2007. (Epub ahead of print)

RABAGLIATI, R. *et al.* Influenza y embarazo. **Rev. Méd. Chile**, v. 132, p.393-395, 2004.

SUBBARAO, K. *et al.* Influenza viruses. In: \_\_\_\_\_. **Principles and practice of pediatric infectious diseases**. 2. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003. p 1159-1166.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. The writing committee of the WHO consultation on human influenza H5N1 Avian influenza A (H5N1) infection in humans. **N. Engl. J. Med.**, v. 353, p.1374-1385, 2005.

WONG, S. S. Y.; YUEN, K. Y. Human infection by avian influenza A H5N1. **Hong Kong Med. J.**, v.11, p.189-199, 2005.

YUEN, K. Y. et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. **Lancet**, v.351, p. 467-471, 1998.

Submissão: maio de 2007

Aprovado: setembro de 2007