

# • Influenza aviária: participação dos avestruzes como fonte de infecção da doença

## • *Avian influenza: ostriches as a disease infection source*

Terezinha Knöbl<sup>1</sup> - CRMV-SP nº 9285

\* Antônio José Piantino Ferreira<sup>2</sup> - CRMV-SP nº 5507

<sup>1</sup> Médica Veterinária - Mestranda em Patologia Experimental e Comparada - FMVZ-USP.

<sup>2</sup> Professor Doutor do Departamento de Patologia - FMVZ-USP.

\*Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP  
Departamento de Patologia  
Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87  
Cidade Universitária  
CEP: 05508-000 - São Paulo - SP  
Tel.: (0xx11) 818-7706  
e-mail: ajpferr@usp.br

### RESUMO

Esta revisão aborda alguns aspectos básicos sobre a epidemiologia do vírus da influenza aviária, com enfoque na participação dos avestruzes como fonte de infecção da doença para as aves comerciais. Descreve-se de maneira sucinta as características gerais do vírus, o quadro clínico, a patologia, o papel de aves silvestres como reservatório do vírus na natureza e o histórico da doença nas galinhas e nos humanos.

**Unitermos:** influenza aviária, vírus da influenza, ratitas, avestruz, galinha.

### Introdução

A classe das ratitas subdivide-se em cinco ordens taxonômicas: Rheiformes (Ema), Casuariiformes (Emu e Cassowar), Tinamiformes (Tinamou), Apterygiformes (Kiwi) e Struthioniformes (avestruzes). O avestruz (*Struthio Camelus*) é uma ave originária do continente africano que possui pernas adaptadas para corrida, e que não voa. Essas aves difundiram-se para outras regiões do mundo, inicialmente como aves exóticas pertencentes à coleções de zoológicos, e posteriormente como animais de produção (WHITFIELD, 1988).

A produção comercial de avestruzes tem se desenvolvido no Brasil como uma nova atividade agropecu-

ária, sendo favorecida pelas condições climáticas do país (Figura 1). O grande potencial desse tipo de criação deve-se não somente aos valores nutricionais de sua carne, mas também devido à possibilidade de comercialização de outros produtos como o couro, as plumas e o óleo (CARRER e KORNFELD, 1999). No entanto, existe uma preocupação com relação ao estado sanitário das aves importadas, pois pouco se conhece a respeito da participação dos avestruzes como reservatório de vírus e bactérias.

No Brasil, a importação de ratitas foi suspensa pelo Ministério da Agricultura, no ano de 1996, devido ao isolamento do vírus de New Castle de uma ave vinda da África, sendo liberada no ano seguinte, após a adoção de medidas de controle sanitário para impedir a entrada dos





**Figura 1** - Criação comercial de avestruzes em uma fazenda da região de São Paulo.

vírus de New Castle (NC) e da Febre hemorrágica do Crimean Congo (FHCC) no país (DORETTO, 1999). Nenhuma dessas medidas, porém, é suficiente para impedir a entrada de avestruzes portadores do vírus de influenza tipo A no país, uma vez que as aves podem ser refratárias à doença e não apresentarem sinais clínicos durante o período de quarentena.

O Brasil é considerado país livre de influenza aviária (IA), e a presença deste vírus poderia significar um grande risco para a avicultura nacional. Este artigo tem por objetivo discutir aspectos relacionados ao vírus de Influenza A, considerando a participação dos avestruzes como possível fonte de infecção da doença para as aves comerciais.

## Influenza

A influenza aviária é uma doença causada por um orthomyxovírus tipo A, que pode afetar várias espécies de aves silvestres e de produção (MURPHY e WEBSTER, 1985). O vírus da influenza é dividido antigenicamente em três tipos, denominados A, B e C. Os tipos B e C acometem apenas os humanos, enquanto o tipo A acomete, além das aves, humanos, suínos, eqüinos, e algumas espécies de mamíferos aquáticos. É um RNA vírus com simetria helicoidal, envelopado, que possui dois antígenos de superfície: Hemaglutinina (H) e Neuraminidase (N), sendo subtipado de acordo com as diferentes combinações de 15 hemaglutininas e 9 neuraminidasas (WEBSTER e LAVER, 1975) (Figura 2).

A frequência de variação antigênica do vírus da influenza na natureza é bastante elevada e ocorre de duas maneiras: por meio de mutações pontuais nos genes que

codificam as proteínas H e/ou N, levando a uma evolução gradual do vírus ("drift" antigênico), ou por meio de um rearranjo genético entre dois vírus presentes na célula durante infecções mistas, contribuindo para o surgimento de novos subtipos do vírus com H e N diferentes das cepas originais ("shift" antigênico) (MURPHY e WEBSTER, 1985).

O "drift" antigênico é um processo contínuo sendo responsável pela variação antigênica do vírus durante as estações do ano. O "shift" antigênico ocorre ocasionalmente, e o surgimento de uma nova variante, para a qual a população não possui anticorpos leva a ocorrência de pandemias (ver histórico da doença em humanos).

Alguns autores sugerem que o aparecimento desses "vírus recombinantes" podem estar relacionados com contribuições genéticas de vírus de origem aviária (WEBSTER e LAVER, 1975). Aves silvestres migratórias, principalmente os patos, podem servir como reservatório do vírus e disseminá-lo para outras espécies animais, sendo que a ocorrência de doença, com sintomatologia clínica, nestas aves é rara (PEDERSEN et al., 1996). Nas aves de produção como galinhas e perus, a ocorrência da doença é mais frequente, podendo manifestar-se clinicamente como doença respiratória ou renal, com queda de postura ou causar uma mortalidade aguda das aves, principalmente se houver associação de fatores ambientais, estresse ou infecções concorrentes (SLEMONS e SWAYNE, 1990; SHALABY et al. 1994; SHINYA et al. 1995). Surto em aves comerciais com alta morbidade e mortalidade estão relacionados com vírus do subtipo H5 e H7, altamente patogênicos (HALVORSON et al. 1992). Os prejuízos econômicos causados por surtos com vírus de alta patogenicidade em criações industriais, são elevados (ver histórico da doença nas aves).

O grau de patogenicidade do vírus varia de acordo com a espécie envolvida, sendo descritos casos de vírus considerados altamente patogênicos para galinhas e apatogênicos para outras espécies de aves (ALEXANDER et al. 1986; MURPHY, 1986; COOLEY et al. 1989). WOOD et al. (1995) realizaram um estudo comparativo entre as lesões causadas pelo vírus em galinhas e patos, e associaram a alta patogenicidade em galinhas com a presença do vírus no cérebro, pulmão e rim. A disseminação do vírus pelo organismo e o tropismo para determinados tecidos parece ser de-



pendente da clivagem do sítio hemaglutinante por proteases do hospedeiro (STIENEKE - GRÖBER et al. 1992). Desta forma, o aparecimento de lesões em outros órgãos que não o trato respiratório e intestinal depende da existência de proteases nas diferentes espécies de aves.

Os sintomas e lesões causados pelo vírus da IA (VIA) variam em função de alguns fatores como: patogenicidade do vírus, idade do hospedeiro, condições ambientais, estado nutricional, estresse e presença de infecções secundárias. Em infecções com vírus de patogenicidade moderada geralmente os sintomas estão restrito ao sistema respiratório, e incluem: descarga nasal, sinusite, bronquite e pneumonia, além de queda da produção de ovos (SHALABY et al. 1994). Em alguns casos, o vírus pode possuir um tropismo por outros órgãos e causar lesão renal, intestinal e pancreatite (SLEMONS e SWAYNE, 1990; SHALABY et al. 1994; SHINYA et al. 1995). Em infecções com vírus altamente patogênico, ocorre alta mortalidade das aves que apresentam lesões sistêmicas, incluindo necrose de fígado, baço e intestino (WOOD et al. 1995). A patogenia da doença ainda não foi completamente estabelecida, mas estudos *in vitro* sugerem que a morte celular ocorre após a saída do vírus da célula pelo processo de apoptose (HINSHAW et al. 1994). O vírus possui capacidade de alterar a atividade de células do sistema imune, principalmente macrófagos, pela inibição da produção de óxido nítrico (KODIHALLI et al. 1994).

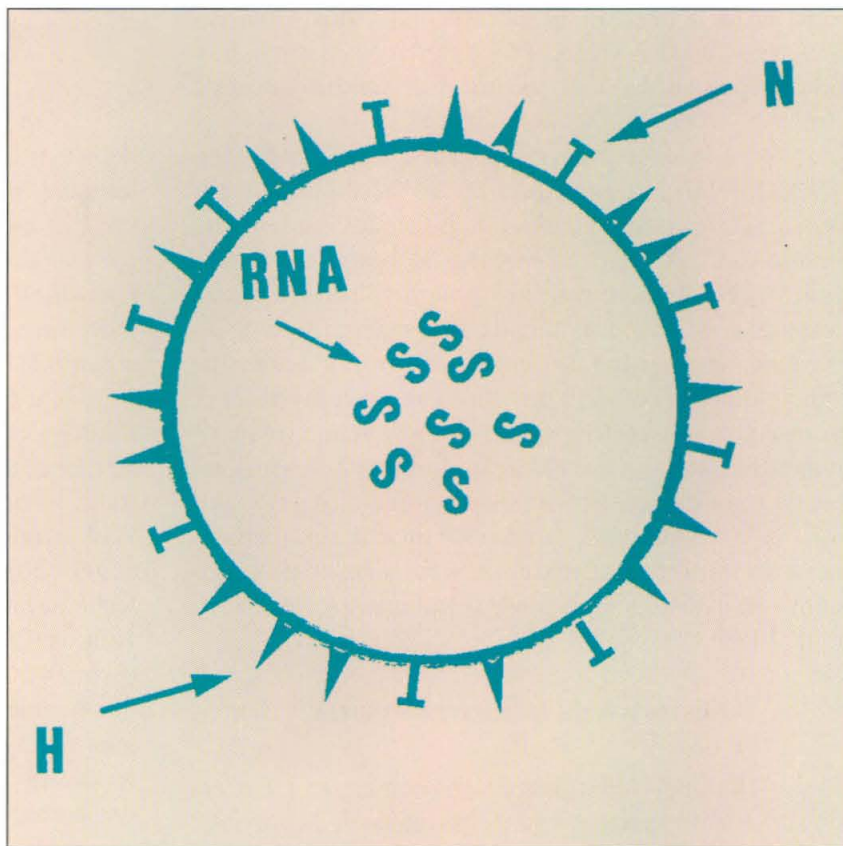
O diagnóstico da IA é baseado no isolamento do vírus em ovos embrionados e nas provas sorológicas de precipitação em ágar gel e inibição da hemaglutinação (BEARD, 1989).

### Histórico da Influenza Humana

De acordo com as informações do CDC ("Center for Disease Control", 1997.), o histórico da Influenza humana pode ser resumido da seguinte forma:

- **1918-19** - Pandemia causada pelo vírus Influenza A (H1N1) que causou cerca de 20 milhões de mortes em todo o mundo, e ficou conhecida como "Gripe Espanhola".

- **1957-58** - Surto de gripe nos Estados Unidos causada pelo vírus Influenza A (H2N2), conhecido como "Gripe Asiática", que causou cerca de 70 mil mortes.



**Figura 2** - Esquema da estrutura do vírus Influenza mostrando as oito fitas de RNA e os antígenos de superfície Hemaglutinina (H) e Neuroaminidase (N).

- **1968/69** - Novo surto de influenza humana nos Estados Unidos causada pelo vírus tipo A (H3N2), conhecido como "Gripe Hong-Kong", que causou cerca de 34 mil mortes.

- **1997** - Após um surto de IA em Hong Kong com vírus tipo A (H5N1) foi descrito o primeiro caso de infecção humana com vírus H5N1 de origem aviária, levando a óbito uma criança de três anos de idade. No mesmo ano foram confirmados mais 17 casos de infecção pelo mesmo vírus, sendo que mais cinco pacientes vieram à óbito. Foram aplicadas medidas radicais de eliminação de todas as populações de aves que representassem risco de disseminação do vírus, embora estas medidas tenham sido dificultadas pela forma indiscriminada de criação e comercialização de aves em áreas urbanas. Apesar do pequeno número de pessoas envolvidas neste surto, as autoridades do país não descartaram a possibilidade de um número maior de casos com sintomas clínicos mais brandos não terem sido identificados. Desde dezembro de 1997, a incidência de doenças respiratórias agudas em Hong-Kong não tem aumentado, mas existe um estado de alerta já que o vírus H5N1 pode estar circulando entre as pessoas e os riscos de disse-



minação da doença ainda são desconhecidos. Uma vacina para a cepa A (H5N1) foi desenvolvida como medida de precaução, caso ocorra a disseminação deste vírus.

Atualmente, vírus Influenza humana tipo A (H3N2), (H1N1) e Influenza B, de baixa e média patogenicidade circulam causando infecções humanas no mundo todo. A infecção mantém-se por cerca de três semanas e é de auto resolução, na maioria dos casos. Pessoas com idade avançada são susceptíveis à infecção e, neste grupo de pessoas, a mortalidade é alta, principalmente devido à possibilidade de complicações pulmonares. Duas drogas antivirais, amantadina e rimantadina, inibem a replicação do vírus e são utilizadas no tratamento e profilaxia das infecções por Influenza A em humanos. A resistência a esses medicamentos é rara, mas têm sido descritos casos de surgimento de resistência durante o tratamento (BELSHE et al. 1989).

### Histórico da Influenza Aviária

–**1966/67**- Identificação sorológica do vírus em um surto de influenza em perus, na região de Minnesota, e isolamento do vírus aviário.

–**1978/79**- Surto de IA em Minnesota, envolvendo galinhas e perus, com perda estimada em US\$ 4.2 milhões.

–**1983/1984**- Surto de IA na Pensilvânia (H5N2) com perda estimada em US\$63 milhões.

–**1993/95**- Surto de IA no México, causado por vírus H5N2 altamente patogênico, que havia sido classificado, inicialmente, como de baixa patogenicidade (SWAYNE et al. 1997). Outros países também sofreram surtos de IA, envolvendo galinhas e perus, ou seja: Bélgica, Hungria, Holanda, Inglaterra, Escócia, Itália, França, Israel, União Soviética, Hong Kong, Canadá e Austrália.

–**1990/1994** - Surgem vários trabalhos de isolamento e tipificação de vírus em aves silvestres, tentando explicar a participação destas aves como reservatório de vírus patogênicos para as galinhas (STALLKNECHT et al. 1990; CONDDOBERRY e SLEMONS, 1992; GRAVES, 1992; ASTORGA et al. 1994). Estudos epidemiológicos têm mostrado evidências sobre a transmissão do vírus H1N1 de patos para os suínos, e dos suínos para os perus, sugerindo que a transmissão do vírus das aves para os mamíferos, e vice versa, possa contribuir geneticamente para o aparecimento de vírus recombinantes na natureza (AUSTIN e WEBSTER, 1986).

### Isolamento do vírus de influenza aviária em Ratitas

Em 1991, um vírus da Influenza H7N1 foi isolado de avestruz no Sul da África, associado com alta mortalidade, em aves com 8 meses de idade (ALLWRIGHT et al. 1993). Também em 1991, um vírus H10N7 foi isolado em emas com problemas respiratórios, no Canadá (RICH e HAMPSON, 1992). Em 1993, foi isolado um vírus H5N2 em emus e emas, no Texas, e o subtipo H7N1 de emas na Carolina do Norte (GROO-COCK e PEARSON, 1993). Um rastreamento epidemiológico, em 1993 e 1994, evidenciou a infecção de ratitas em 22 estados americanos. Anticorpos contra todas as hemaglutininas, com exceção da H10, H13 e H14, e todas as neuraminidases, já foram identificados, sugerindo o potencial de participação das ratitas como fonte de infecção para as aves comerciais nos Estados Unidos (PANIGRAHY et al. 1995). Em 1996, foi isolado um vírus H5N2 em um surto de doença respiratória que acometeu 146 avestruzes que estavam em quarentena na Dinamarca (JOERGENSEN et al. 1998). Neste mesmo lote foi identificado também a presença de um paramyxovírus tipo1. Os mesmos autores realizaram estudos de patogenicidade e concluíram que os dois vírus isolados na Dinamarca eram apatogênicos para as galinhas. Embora a maioria dos vírus isolados de ratitas com problemas respiratórios tenham sido considerados pouco patogênicos ou apatogênicos para as galinhas, alguns subtipos de vírus H5 e H7 demonstraram um potencial altamente patogênico para as aves comerciais (BRUGH e PERDUE, 1991; SWAYNE et al. 1996). Outro fator que deve ser considerado é o alto poder de mutação dos VIA na natureza (KAWAOKA et al. 1984) e em laboratório (BRUGH e PERDUE, 1991; HORIMOTO e KAWAOKA, 1995). O aumento da patogenicidade tem sido associado a mudanças moleculares no gene que codifica a hemaglutinina, aumentando a eficiência da clivagem proteolítica da molécula responsável pela infectividade (KAWAOKA e WEBSTER, 1988). BRUGH e PERDUE (1991) obtiveram um vírus mutante, altamente patogênico, após passagens seletivas em galinhas, a partir de um protótipo H5N2 de patogenicidade moderada.

SWAYNE et al. (1996) reproduziram a doença respiratória em ratitas através da inoculação experimental de vírus de patogenicidade moderada e, após o isolamento e consecutivas passagens em ovo e *in vivo*, obtiveram um vírus variante altamente letal para galinhas, demonstrando o aumento da patogenicidade deste vírus e o potencial real que a transmissão entre espécies re-



presenta, quando ratitas portadoras são introduzidas em regiões de criações de aves comerciais.

## Conclusões

Os mecanismos de transmissão e de patogenicidade do vírus da influenza entre as diferentes espécies animais e o homem ainda não foram completamente elucidados. A participação de aves silvestres, incluindo os avestruzes, como reservatórios de vários subtipos de vírus

potencialmente patogênico para os animais de produção (aves e suínos) e para o homem, também não foi estabelecida.

O Brasil é um país com grande potencial para a criação comercial de avestruzes, no entanto, um rigoroso controle sanitário destas aves faz-se necessário para evitar a entrada de novas doenças no país, o que certamente representaria prejuízo para criadores de qualquer espécie de aves, especialmente de produção comercial, além de ser um risco potencial para a saúde pública.

## SUMMARY

A review on the influenza virus is presented. Epidemiological and pathological aspects, clinical signs, virus characteristics and history on human and avian outbreak are described. The roles of wild birds, include ostriches, as infection source for poultry is also discussed.

**Key words:** avian influenza, influenza virus, ratitas, ostriches, poultry, chicken

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ALEXANDER, D. J.; PARSONS, G.; MANVELL, R. J. Experimental assessment of the pathogenicity of eight avian influenza A viruses of H5 subtype for chickens, turkeys, ducks and quail. *Avian Pathology*, v.15, n. 4, p. 647-62, 1986.
- 2 - ALLWRIGHT, D. M.; BURGER, W. P.; GEYER, A.; TERBLANCHE, A.W. Isolation of an influenza A virus from ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Pathology*, v.22, n.1, p. 59-65, 1993.
- 3 - ASTORGA, R. J.; LEON, L.; CUBERO, M. J.; ARENAS, A.; MALDONATO, A.; TARRADAS, M.C.; PEREA, A. Avian influenza in wild waterfowl and shorebirds in the Doñana National Park: serological survey using the enzyme-linked immunosorbent assay. *Avian Pathology*, v.23, n.2, p. 339-44, 1994.
- 4 - AUSTIN, F. J.; WEBSTER, R. G. Antigenic mapping of an avian H1 influenza virus hemagglutinin and interrelationships of H1 viruses from humans, pigs and birds. *Journal Gen. Virol.*, v.67, n. 6, p.983-92, 1986.
- 5 - BEARD, C. W. Influenza. In: PURCHASE, H. G.; ARP, L. P.; DUBUQUE, C. H. *A laboratory manual for the isolation and identification of avian pathogens*, 3-ed., Iowa: Dubuque, 1989. p. 110-3.
- 6 - BELSHE, R. B.; BURK, B.; NEWMAN, F.; CERUTTI, R. L.; SIM, I. S. Resistance of Influenza A virus to amantadine and rimantadine: results of one decade of surveillance. *Journal of Infectious Diseases*, v.159, n.3, p. 430-5, 1989.
- 7 - BRUGH, M.; PERDUE, M. L. Emergence of highly pathogenic virus during selective chicken passage of the prototype mildly pathogenic chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) influenza virus. *Avian Diseases*, v.35, n.4, p. 824-33, 1991.
- 8 - CARRER, C. C.; KORNFELD, M. E. Aspectos de importância na produção racional de avestruzes (*Struthio camelus*). *Revista de Educação Continuada do CRMV-SP*, v.2, n.1, p.46-51, 1999.
- 9 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Update: Influenza activity-United States, 1997-98 season. *Morbidity and Mortality Weekly Rep.*, v.46, p. 1192-4, 1997.
- 10 - CONDDOBERRY, P. K.; SLEMONS, R. D. Biological properties of waterfowl origin type A influenza viruses in chickens. *Avian Diseases*, v.36, n. 1, p. 17-23, 1992.
- 11 - COOLEY, A. J.; VAN CAMPEN, H.; PHILPOTT, M. S.; EASTERDAY, B. C.; HINSHAW, V. S. Pathological lesions in the lungs of ducks infected with influenza A viruses. *Veterinary Pathology*, v. 26, n. 1, p.1-15, 1989.
- 12 - DORETTO, L. J. Febre hemorrágica Crimean-Congo em avestruzes: poderá ser um risco de saúde pública. *Revista de Educação Continuada do CRMV-SP*, v.2, n.1, p.39-45, 1999.
- 13 - GRAVES, I. L. Influenza viruses in birds of the Atlantic flyway. *Avian Diseases*, v. 36, n. 1, p.1-10, 1992.
- 14 - GROOCOCK, C.; PEARSON, J. E. Report of the Committee Transmissible Diseases of Poultry. IV. Avian influenza-USDA APHIS VS and NVSL activities. In: ANNUAL MEETING OF THE UNITED STATES ANIMAL HEALTH ASSOCIATION, 97. *Proceedings*. Richmond: USAHA, 1993. p. 356-62.



- 15 - HALVORSON, D. A.; SIVANANDAN, V.; LAUER, D. Influenza in commercial broiler breeders. **Avian Diseases**, v.36, n. 1, p.177-9, 1992.
- 16 - HINSHAW, V. S.; OLSEN, C. W.; DYBDAHL-SISSOKO, N.; EVANS, D. Apoptosis: A mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. **Journal Virol.**, v.68, n. 6, p. 3667-73, 1994.
- 17 - HORIMOTO, T.; KAWAOKA, Y. Molecular changes in virulent mutants arising from avirulent avian influenza viruses during replication in 14 day old embryonated eggs. **Virology**, v. 206, n. 1, p. 755-59, 1995.
- 18 - **International Symposium on Avian Influenza**, 1, Richmons. 1981.
- 19 - **International Symposium on Avian Influenza**, 2, Athens, 1987.
- 20 - JOERGENSEN, P. H.; NIELSEN, O. L.; HANSEN, H. C.; MANVELL, R. J.; BANKS, J.; ALEXANDER, D. J. Isolation of influenza A virus, subtype H5N2, and avian paramyxovirus type1 from a flock of ostriches in Europe. **Avian Pathology**, v.27, n.1, p. 15-20, 1998.
- 21 - KAWAOKA, Y.; WEBSTER, R. G. Molecular mechanism of acquisition of virulence in influenza virus in nature. **Microbial Pathogenesis**, v.5, n. 1, p.311-18, 1988.
- 22 - KAWAOKA, Y.; NAEVE, C. W.; WEBSTER, R. G. Is virulence of H5N2 influenza viruses in chickens associated with loss of carbohydrate from the hemagglutinin? **Virology**, v. 139, n. 1, p. 303-16, 1984.
- 23 - KODIHALLI, S.; SIVANANDAN, K. V.; NAGARAJA, D. S.; HALVORSON, D. A. Effect of avian influenza virus infection on the phagocytic function of systemic phagocytes and pulmonary macrophages of turkeys. **Avian Diseases**, v.38, n. 1, p. 93-102, 1994.
- 24 - MURPHY, B. R.; WEBSTER, R. G. Influenza Viruses. In: FIELDS, B. (ed.). **Virology**. New York: Raven Press, 1985, p. 1179-240.
- 25 - MURPHY, T. M. The control and epidemiology of Influenza, an outbreak in Ireland. In: McFERRAN, J. B.; McNULTY, M. S. (eds) **Acute virus infections of poultry** Dordrecht: Martinus Nijhoff, 1986, p. 23-8.
- 26 - PANIGRAHY, B.; SENNE, D. A.; PEARSON, J. E. Presence of Avian Influenza virus (AIV) subtypes H5N2 and H7N1 in Emus (*Dromaius novaehollandiae*) and Rheas (*Rhea americana*): virus isolation and serologic findings. **Avian Diseases**, v.39, n.1, p. 64-7, 1995.
- 27 - PEDERSEN, C.; SHAFER, A. L.; PEARSON, J. E. Susceptibility of pigeons to avian influenza. **Avian Diseases**, v.40, n.3, p.600-4, 1996.
- 28 - INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON AVIAN INFLUENZA, 3, Athens, G. A. 1992.
- 29 - RICH, P.; HAMPSON, R. J. Influenza in Rhea. In: **Proc. 45th Avian Disease Conference**. Nepean, Ontario. **Proceedings**. p.14. 1992.
- 30 - ROTT, R.; TASHIRO, M.; KLENK, H. D. The impact of further knowledge of avian influenza viruses. In: **Proceedings of the 2nd International Symposium on Avian Influenza**, Athens, Georgia, USA, p. 427-33, 1987.
- 31 - SHALABY, A. A.; SLEMONS, R. D.; SWAYNE, D. E. Pathological studies of A/Chicken/Alabama/7395/75 (H4N8) Influenza virus in specific pathogen free laying hens. **Avian Diseases**, v.38, n. 1, p. 22-32, 1994.
- 32 - SHINYA, K.; AWAKURA, A.; SHIMADA, A.; SILVANO, F. D.; UMEMURA, T.; OTSUKI, K. Pathogenesis of pancreatic atrophy by avian influenza A virus infection **Avian Pathology**, v.24, n. 4, p.623- 32, 1995.
- 33 - SLEMONS, R. D.; SWAYNE, D. E. Replication of a waterfowl origin influenza virus in the kidney and intestine of chickens. **Avian Diseases**, v.34, n.1, p. 277-84, 1990.
- 34 - STALLKNECHT, D. E.; SHANE, S. M.; ZWANK, P. J.; SENNE, D. A.; KEARNEY, M. T. Avian Influenza viruses from migratory and residents ducks of coastal Louisiana. **Avian Diseases**, v.34, n. 2, p. 398-405, 1990.
- 35 - STIENEKE-GRÖBER, A.; VEY, M.; ANGLIKER, H.; SHAW, E.; THOMAS, G.; ROBERTS, C.; KLENK, H. D.; GARTEN, W. Influenza virus haemagglutinin with multibasic cleavage sites is activated by furin, a subtilisin-like endoprotease. **The EMBO Journal**, n.11, p.2407-14, 1992.
- 36 - SWAYNE, D. E.; BECK, J. R.; PERDUE, M. L.; BRUGH, M.; SLEMONS, R. D. Assessment of the ability of ratite-origin influenza viruses to infect and produced disease in rheas and chickens. **Avian Diseases**, v.40, n. 2, p. 438-47, 1996.
- 37 - SWAYNE, D. E.; PERDUE, M. L.; GARCIA, M.; RIVERA CRUZ, E.; BRUGH, M. Pathogenicity and diagnosis of H5N2 Mexican avian influenza viruses in chickens. **Avian Diseases**, v.41, n. 2, p. 335-46, 1997.
- 38 - WEBSTER, R. G.; LAVER, W. G. Antigenic variation of influenza viruses. In: KILBOURNE, E. D. (ed.). **The Influenza viruses and Influenza**. New York: Academic Press, 1975, p. 270.
- 39 - WHITFIELD, P. Macmillan illustrated encyclopedia of birds. **A visual who's who in the world of birds.**, New York: Macmillan, 1988.
- 40 - WOOD, G. W.; PARSONS, G.; ALEXANDER, D. J. Replication of influenza A viruses of a high and low pathogenicity for chickens at different sites in chickens and ducks following intranasal inoculation. **Avian Pathology**, v.24, n. 3, p.545-51, 1995.