



INFLUENZA EM SUÍNOS NO BRASIL: O PROBLEMA E O QUE PODE SER FEITO PARA MANTER A INFECÇÃO CONTROLADA NAS GRANJAS AFETADAS

SWINE INFLUENZA IN BRAZIL: THE SITUATION AND WHAT CAN BE DONE TO KEEP THE INFECTION CONTROLLED IN AFFECTED HERDS

Janice R. Ciacci Zanella^{*1}, Amy L. Vincent², Rejane Schaefer¹ & Luizinho Caron¹

Resumo

O vírus da influenza A é um agente zoonótico de grande importância para a saúde de humanos e animais. O suíno, particularmente, é um hospedeiro importante na dinâmica e epidemiologia da infecção, pois pode se infectar com vários subtipos, originários de diferentes espécies como humana, aviária e suína. Nas células do sistema respiratório do suíno um fenômeno conhecido como rearranjo genômico pode ocorrer entre subtipos diferentes dos vírus de influenza. Deste rearranjo, novos vírus emergentes podem surgir, dentre eles vírus mais patogênicos para os quais os animais (ou humanos) não têm imunidade. A pandemia influenza que infectou humanos em 2009 foi a grande preocupação da saúde pública nos últimos anos, alertando que medicina humana e veterinária devem estar em sintonia. Apesar da influenza em suínos ser conhecida por longo tempo e ser considerada endêmica em muitos países, a ocorrência e emergência de novos subtipos vêm desafiando o seu controle e diagnóstico. O pH1N1 é um vírus novo, com seguimentos gênicos originários de vírus de influenza humano, suíno e aviário de diferentes continentes. Apesar de não ser um risco de segurança de alimentos, de não estar presente na carne *in natura*, é um vírus infeccioso para humanos e várias espécies animais, e no suíno pode causar sinais clínicos típicos de influenza. Vacinas comerciais não são efetivas para controlar o pH1N1 e deve-se ter cautela ao utilizar vacinas inativadas contendo subtipos heterólogos ao circulante no rebanho, pois a vacina pode agravar os sinais e a mortalidade. O pH1N1 já foi identificado em rebanhos no Brasil, não se conhece a sua prevalência, sendo assim, é necessário uma identificação rápida para seu controle e conhecimento de outros subtipos, casos presentes em rebanhos nacionais. Conhecendo os VIS circulantes na granja suína os responsáveis sanitários daquele plantel poderá monitorar a doença e desenhar a melhor medida de manejo e controle da infecção. A influenza veio ensinar muitas lições, mas a principal é que a vigilância e a transparência devem estar em primeiro lugar para preservar as saúdes pública e animal.

¹ Embrapa Suínos e Aves, Laboratório de Sanidade e Genética Animal, Setor de Virologia, BR153, Km110, Concórdia, SC, 89.700-000, Brasil;

² Virus and Prion Diseases Research Unit, National Animal Disease Center, Agricultural Research Service, USDA, Ames, IA 50010, USA.

*Autor para correspondência: janice@cnpa.embrapa.br

1. Introdução

A agricultura e pecuária são setores essenciais para a economia do Brasil (CEPEA, 2009). Qualquer evento que possa ocasionar a interrupção temporária ou permanente da produção animal possui consequências locais, assim como desencadeia uma cascata de outros eventos, ampliando a sua importância no equilíbrio do suprimento de proteínas de origem animal para a população humana. Considerando os fatores de produção, os agentes das doenças são os que mais ameaçam a estabilidade dos sistemas produtivos.

O impacto das doenças animais excede 20% das perdas na produção de animais em todo o mundo. Bernard Vallat, diretor-geral da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), alerta que os impactos socioeconômicos causados mundialmente pelas enfermidades animais geram um aumento da pobreza, já que, hoje, um bilhão de agricultores sobrevive da produção. Além das perdas em produtividade, países perdem oportunidades comerciais por causa do status sanitário e não recebem investimentos (VALLAT & WILSON, 2003).

Um relatório publicado pela USAID (United States Agency International Development – Agência de Desenvolvimento Internacional dos Estados Unidos) em Ameaça de Epidemias Emergentes (Emerging Pandemic Treats ou EPT) indicou que mais de 75% das doenças humanas emergentes do último século são de origem animal (USAID, 2009). A influenza ou gripe é uma doença viral zoonótica que representa uma ameaça à economia e à saúde de ambos humanos e animais no mundo todo (BROWN, 2000). O vírus influenza (VIS) é um patógeno altamente infeccioso responsável por surtos de doença respiratória aguda em suínos. A influenza suína (IS) é uma zoonose importante em virtude dos casos de influenza aviária altamente patogênica ocorridos nos últimos anos em países do Sudeste Asiático (OLSEN, 2002). A IS foi primeiro reconhecida clinicamente em suínos no meio-oeste norte-americano em 1918, coincidindo com a pandemia conhecida como gripe espanhola (OLSEN, 2002). Nos primeiros 80 anos, a influenza suína, apesar de ser considerada importante para a indústria suína mundialmente, permaneceu relativamente estável. Todavia, a partir de 1998 novos subtipos e variantes genéticos surgiram, dificultando o controle da IS. Desde aquela época várias pesquisas já indicavam que o vírus da influenza suína (VIS) na América do Norte estava em constante evolução e iria continuar a causar problemas econômicos na produção de suínos e possíveis problemas de saúde pública (VINCENT et al., 2009b; VINCENT et al., 2008).

Em março-abril de 2009, um novo vírus de influenza A/H1N1 pandêmico (pH1N1) surgiu na população humana na América do Norte. Foi demonstrado que os genes do vírus novo eram uma combinação de VIS da América do Norte e de linhagens da Eurásia e que nunca haviam sido identificados em suínos ou em outra espécie anteriormente (GARTEN et al., 2009; SMITH et al., 2009). Vários países reportaram o diagnóstico do pH1N1 em seus rebanhos suínos.

No Brasil existem poucos estudos da infecção de suínos com o VIS. Apesar do VIS ser um agente importante e estudado no mundo inteiro como responsável por infecções respiratórias agudas em suínos, atuando como agente primário ou coadjuvante destas infecções, no Brasil, até recentemente, ele não era considerado importante. Após a emergência do vírus pH1N1 a pesquisa, diagnóstico e controle da influenza tornaram-se extremamente importantes para a saúde dos rebanhos suínos no Brasil. Mesmo assim, poucos dados e resultados estão disponíveis para serem descritos aqui.

O objetivo deste trabalho é revisar a evolução dos VIS em suínos e pesquisas do pH1N1 como a capacidade de replicação viral, a patogenia no hospedeiro suíno e a transmissibilidade, visando o diagnóstico o controle da doença. Além disso, serão abordados resultados preliminares da pesquisa em influenza suína realizada na Embrapa Suínos e Aves em projeto financiado pelo CNPq e MAPA.

2. Vírus da Influenza

São vírus pertencentes a família *Orthomyxoviridae* que contém 5 gêneros: influenza vírus A, B e C, Togotovirus e Isavirus. Destes, apenas os vírus influenza A são zoonóticos, sendo que os influenza B e C são patógenos humanos e o influenza C é capaz de infectar cães e suínos. O genoma viral é composto de 8 segmentos de RNA interligados e protegidos por uma proteína viral chamada nucleoproteína (NP) (BROWN, 2000).

Os vírus da influenza A são tipados de acordo com suas proteínas de superfície: a hemaglutinina (HA) ou a neuroaminidase (NA), que são os maiores alvos da resposta imune do hospedeiro. A pressão imunitária é a maior causa na seleção de mutantes com substituições em aminoácidos, um processo chamado “*antigenic drift*”, que são mudanças menores na HA ou NA. Todavia, mudanças maiores podem ocorrer no vírus, chamadas “*antigenic shift*”, causada por uma substituição de um segmento inteiro do genoma. Essa natureza segmentada no genoma do VI propicia o *antigenic shift* ou mesmo o *reassortment*. Quando uma célula do hospedeiro é infectada com dois (ou mais) VI diferentes, uma troca de segmentos gênicos entre eles pode ocorrer, permitindo a geração de uma progênie de vírus com uma nova combinação de genes (BROWN, 2000; OLSEN, 2002; VINCENT et al., 2009b).

Em mamíferos, os VI replicam principalmente no trato respiratório, geralmente acompanhados de sinais clínicos. Já em espécies aviárias, o sítio principal de replicação é o trato intestinal, sem sinais clínicos. Em aves aquáticas os VI são geralmente muito adaptados ao hospedeiro e demonstram baixa taxa de evolução, sendo que nos mamíferos a taxa de evolução é muito maior (VINCENT et al., 2009b).

3. Infecção pelo Vírus da Influenza em suínos (VIS)

Sinais clínicos da influenza em suínos são semelhantes aos observados em humanos, fazendo do suíno um excelente modelo de estudo. As infecções pelo VIS se manifestam por doença respiratória aguda, caracterizada por febre, apatia, redução de consumo de ração, dificuldade respiratória, tosse, espirro, conjuntivite e descarga nasal. A IS é uma doença de rebanho caracterizada por elevada taxa de morbidade (até 100%) e baixa mortalidade ($\leq 1\%$). O VIS faz parte do complexo respiratório dos suínos, juntamente com outros agentes como o *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, vírus da síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos (PRRSV) e o circovírus suíno tipo 2 (PCV2) (VINCENT et al., 2008).

A única espécie animal capaz de infectar-se tanto com amostras de vírus originárias de aves como de humanos é a suína, possibilitando o surgimento de novos vírus com potencial pandêmico após troca de segmentos gênicos de vírus originários de espécies distintas. Por isso são denominados “*mixing vessels*”, por possuírem receptores celulares para ambos VI humanos ou aviários (VAN REETH, 2007).

Em suínos, a doença é considerada endêmica e os animais são considerados portadores dos subtipos A/H1N1, A/H3N2 e A/H1N2 (VAN REETH et al., 2008; VINCENT et al., 2009b). Na América do Norte, Europa e Ásia os VIS circulantes em suínos são geneticamente diferentes devido a introduções independentes e manutenção de linhagens genômicas aviárias, humanas e suínas. O VIS H1N1 clássico era a principal causa de influenza suína nos EUA até 1998. Desde a introdução do gene interno de rearranjo triplo ou TRIG (triple reassortant internal gene cassette) houve um aumento na taxa de mudanças genéticas em isolados de VIS na América do Norte em subtipos H1 e clusters genéticos e antigênicos diferentes começaram a evoluir (VINCENT et al., 2009c). Na Europa, três subtipos de influenza circulam em suínos como o aviário H1N1 (avian-like), o humano H3N2 (human-like) e os vírus H1N2 (BALINT et al., 2009; KYRIAKIS et al., 2009).

Suínos são susceptíveis a infecção por vírus de influenza aviários de baixa patogenicidade H5 e H7 (LAGER, 2010), todavia lesões de pulmões foram leves e sem evidências de transmissão para contatos (vírus ou anticorpos). Os suínos podem infectar-se naturalmente com outros subtipos do vírus influenza (H4,

H5 e H9), aumentando o risco de interação destas amostras com aquelas de origem humana e, conseqüentemente, aumentando o risco de surgimento de novas amostras virais patogênicas para humanos (NINOMIYA et al., 2002; VINCENT et al., 2008). Assim, o monitoramento de suínos quanto a infecção pelo vírus influenza faz parte de um plano mundial preconizado pela Organização Mundial da Saúde (WHO) e OIE para o controle da infecção em humanos (OIE, 2011).

4. Infecção pelo Vírus da Influenza pandêmico H1N1 em suínos (pH1N1)

O pH1N1 de 2009 em humanos foi a grande preocupação da saúde pública nos dois últimos anos. O vírus emergiu na população humana e rapidamente foi identificado em várias espécies animais, dentre elas a suína. Vários países (pelo menos 19) já notificaram o pH1N1 em seus plantéis (OIE, 2011) e pesquisas focaram em métodos de diagnóstico e controle na epidemiologia da infecção e persistência viral e na patogenia do pH1N1.

Conseqüentemente, com a emergência do pH1N1 na população humana, muitas perguntas sobre a implicação do vírus em suínos surgiram. Dentre elas:

1) Qual a susceptibilidade e patogenia do pH1N1 em suínos?

Vários experimentos já demonstraram a susceptibilidade dos suínos ao pH1N1, o que acarretou uma transmissão extremamente eficiente entre os rebanhos (LANGE et al., 2009). VINCENT et al. (2010b) utilizaram os isolados de vírus da influenza pandêmico A/CA/04/2009 H1N1 ou A/Mexico/4108/2009 H1N1 para verificar a patogenia em suínos. Foi avaliada também a reatividade cruzada por sorologia utilizando um painel de antissoros de SIV-H1N1 ou H1N2 com isolados dos Estados Unidos (VINCENT et al., 2010b). Todos suínos infectados apresentaram sinais clínicos e lesões consistentes com a infecção por VIS. Em muitos casos a doença em suínos foi descrita como moderada no campo e em algumas condições experimentais. Os sinais clínicos mais consistentes em suínos infectados naturalmente são febre, tosse, espirros, corrimento nasal e falta de apetite, sem alteração nas taxas de mortalidade (antes ou depois do surto) (PASMA & JOSEPH, 2010; PEREDA et al., 2010).

2) Qual a distribuição do pH1N1 em órgãos dos suínos? A carne suína *in natura* é segura?

Vírus infecciosos e antígeno foram apenas isolados ou identificados no trato respiratório (VINCENT et al., 2009a). Reprodução da doença e inoculação experimental comprovaram a ausência do vírus da influenza pH1N1 na carne suína *in natura*. O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança alimentar da carne suína *in natura* originada de suínos infectados com o vírus influenza pH1N1. Os suínos desenvolveram doença respiratória, todavia não houve evidência para doença sistêmica que sugerisse que a carne destes suínos infectados continhasse vírus infeccioso. Esses resultados suportam as recomendações da WHO que carne suína originada de suínos infectados com o pH1N1 é segura e pode ser consumida (VINCENT et al., 2009a). Mesmo assim, em alguns países no mundo o impacto da pH1N1 foi sentido no comércio da carne e suínos vivos, como no México, onde foram registradas quedas bruscas nas vendas destes produtos no período de março a julho de 2009 e aumento em taxas de descartes nas semanas seguintes (BOBADILLA et al., 2010). Isso sem contar com o abate de centenas de milhares de suínos no Egito como precaução contra a gripe A após a identificação do novo vírus no México e ocorrência da doença em humanos em vários continentes (EFE, 2009; WSPA, 2009).

3) Suínos infectados previamente com outros subtipos de vírus de influenza suína (VIS) estão protegidos da infecção pelo pH1N1?

Experimentos de inoculação experimental com os vírus A/CA/04/2009 A/H1N1 e o A/Mexico/4108/2009 H1N1 realizados por VINCENT et al. (2010b) mostraram que a reação cruzada por sorologia foi limitada com o A/CA/04/2009 A/H1N1 (VINCENT et al., 2010b). Mas, com o A/Mexico/4108/2009 H1N1 foi moderada, principalmente quando foram utilizados antissoros de suínos

infectados com VIS do mesmo cluster filogenético, ou seja, com características moleculares semelhantes. Antissoros de suínos vacinados com vacinas para VIS Norte-Americanos também foram avaliados contra o A/H1N1, sendo que apenas uma reação fraca foi detectada entre uma minoria dos soros testados. Essa reatividade cruzada limitada sugere que suínos norte-americanos não estão protegidos totalmente da infecção com o A/H1N1 de exposição ou vacinação anteriores (VINCENT et al., 2010a). Isso foi confirmado posteriormente, pois outro estudo atestou que a exposição natural a VIS do mesmo cluster molecular (γ -cluster H1) ofereceu proteção significativa contra o desafio com o pH1N1 2009 (CIACCI-ZANELLA, 2010). Infecções experimentais em suínos europeus com VIS circulante na Europa (H1N1 avian-like A/Swine/Spain/53207/2004) também conferiram proteção contra inoculação do vírus pH1N1 (BUSQUETS, 2010).

4) Qual a dinâmica da infecção pelo pH1N1?

A transmissão e difusão do pH1N1 em rebanhos suínos estão sendo investigadas. A difusão de VIS na população suína varia bastante, o que depende de vários fatores como a sanidade do rebanho, subtipo(s) do vírus de influenza circulando na granja, estado imune, vacinações prévias, idade dos animais, dentre outros. Resultados de inoculação experimental mostraram que suínos previamente infectados com o pH1N1 e posteriormente com outros subtipos de VIS (A/Sw/IA/0239/04 H1N1) geneticamente diferente de pH1N1 (ROMAGOSA, 2010) apresentam infecção limitada. Esses estudos sugerem que populações “naïves” ou sem contato prévio com o pH1N1 se infectam e o vírus dissemina rapidamente no rebanho. Todavia, a partir da infecção inicial com o pH1N1, infecções subseqüente com outros VIS foram limitadas (ROMAGOSA, 2010). Um estudo em uma UPL na Dinamarca mostrou que leitões filhos de porcas de primeiro ou segundo parto têm maior risco de serem positivos para VIS, e o mesmo foi encontrado com porcas mais jovens. Isso indica uma baixa qualidade de imunidade passiva adquirida e maiores cuidados devem ser tomados no manejo de leitões filhos de primíparas (LARSEN, 2010).

5. Infecção pelo vírus da influenza A em suínos no Brasil

No Brasil, Bueno estudou casos de broncopneumonia em suínos de 1938 a 1943, onde descreve uma enfermidade compatível com SIV [revisado por (CUNHA et al., 1978), porém, não conseguiu isolar o agente filtrável devido ao pouco conhecimento sobre o vírus na época. Já em 1978, foi isolado o primeiro SIV de um suíno de três meses de idade proveniente de Minas Gerais e abatido no Rio de Janeiro (CUNHA et al., 1978). O agente foi isolado em ovos embrionados de galinha e caracterizado a partir de soro hiperimune de galinha, produzido frente à amostra A/Swine/Illinois/1/63, contra a qual o isolado brasileiro produziu títulos neutralizantes de HI acima de 1:320, mas não teve reação cruzada frente ao vírus A2/Hong Kong/1/68. No entanto, não foram realizados estudos com genética molecular mais aprofundados, para garantir a natureza do isolado ou a qual subtipo pertence esse vírus. Mais recentemente, MANCINI et al., (2006) relataram ter isolado o vírus de influenza suína (SIV) de amostras oro-nasais de suínos no estado de São Paulo. Contudo, os isolados não foram caracterizados.

Estudos sorológicos analisando soro coletado de suínos de 10 estados brasileiros no período de 1996 a 1999 indicaram a presença de anticorpos contra os subtipos virais H1N1/Texas/1/77 (2.2%) e H3N2/New Jersey/76 (16.7%) (BRENTANO, 2002). Outros estudos realizados apresentaram uma prevalência de anticorpos contra o vírus influenza ainda maior. MANCINI et al. (2006) encontraram anticorpos inibitórios contra os subtipos H1N1 (85,29%), H3N2 (85,29%) e contra o vírus influenza tipo B (91,17%). O estudo realizado por CARON et al. (2010) analisando soro de suínos do estado do Paraná relatou que 46% das granjas analisadas foram consideradas positivas para o vírus influenza, com uma prevalência de anticorpos em suínos contra o subtipo H3N2 de 20% (CARON, 2010).

A Embrapa Suínos e Aves tem uma linha de pesquisa de influenza suína desde 2004. A análise de amostras coletadas de suínos no estado de Santa Catarina no período de 2005-2006 revelou a presença de

material genético viral através de RT-PCR (SCHAEFER, 2008). Recentemente, e coincidindo com a pandemia de influenza A (H1N1) em humanos, foram relatados no Brasil inúmeros surtos de infecção respiratória aguda em suínos de várias faixas etárias. A análise destes isolados através do sequenciamento do genoma viral revelou que o vírus encontrado em suínos é o mesmo que circula em humanos (A/H1N1/2009) (SCHAEFER et al.; resultados não publicados). Além disso, a análise por HI de soros coletados de suínos no Brasil, antes e depois de 2009, revelou que antes de 2009 a presença de anticorpos contra o vírus influenza pandêmico (H1N1) não era detectado em suínos no Brasil (CIACCI-ZANELLA, 2011).

6. Controle da infecção pelo vírus da influenza (VIS e pH1N1)

As medidas terapêuticas baseiam-se no uso de expectorantes e antibióticos, para combater as infecções secundárias. O uso de anti-inflamatórios na água durante um surto auxiliam na redução da febre e outros sinais clínicos, além da mortalidade. Um estudo comparou a ação anti-inflamatória dos ipubrofeno, aspirina ou salicilato de sódio em suínos desafiados com o VIS, sendo o ipubrofeno o produto com melhores resultados na redução da febre e mortalidade, desde que administrado 24 horas após o surto (HAWKINS, 2010).

Atualmente, existem vacinas comerciais disponíveis na América do Norte e Europa contra os tipos H1N1, H1N2 e H3N2. Nos Estados Unidos as vacinas para VIS foram introduzidas para o vírus clássico H1N1 em 1994. No ano 2000 aproximadamente 40% dos rebanhos dos EUA vacinavam as matrizes. Esse número subiu para 70% dos rebanhos em 2006 e atualmente estima-se que 90% dos rebanhos vacinam as matrizes naquele país. O grande desafio das vacinas para influenza suína é que os VIS em circulação estão sob constante evolução ou emergência desde 1998 com o surgimento dos TRIG. Atualmente, estima-se que 7 clusters antigênicos e subtipos co-circulam na população suína dos Estados Unidos como o H3N2, α H1, β H1, γ H1, δ -1H1, δ -2H1 e pH1N1. Assim, seria necessário atualizar as vacinas utilizadas em cada granja, tendo presente na vacina os subtipos circulantes no rebanho. Todavia, a legislação americana permite poucas substituições dos estirpes presentes nas vacinas comerciais tornando o processo demorado e dificultando o controle da influenza com vacinas.

A eficácia de vacinas de VIS inativado contra o vírus influenza 2009 A/H1N1 em suínos (VINCENT et al., 2010a) foi realizado recentemente. O pH1N1 contém uma combinação de segmentos gênicos do VIS da América do Norte e de linhagens da Eurásia, mas nunca havia sido identificado em suínos ou outra espécie. Embora o gene da HA esteja relacionado com o VIS norte-americano H1, não se sabia se as vacinas usadas no rebanho suíno norte-americano tinham proteção cruzada contra a infecção pelo novo vírus pandêmico. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia de vacinas inativadas preparadas com VIS Norte-Americanos, assim como uma vacina experimental homóloga A/H1N1 para prevenir a infecção e doença pelo novo A/H1N1. Todas as vacinas forneceram proteção parcial variando entre redução de sinais clínicos como pneumonia a uma redução significativa em replicação viral no pulmão e mucosa nasal. Vacinas comerciais licenciadas e uma vacina autógena apresentaram proteção parcial; todavia, nenhuma delas foi capaz de prevenir disseminação viral via nasal ou doença clínica. A vacina homóloga 2009 A/H1N1 monovalente inativada experimental foi capaz de proteger, sendo que não foram detectados vírus da cavidade nasal ou pulmão em nenhuma das fases das colheitas e observou-se uma clara melhoria dos sinais clínicos, comparando-se com os outros grupos (VINCENT et al., 2010a). Essa vacina foi testada comercialmente e já está sendo manufaturada e utilizada sob licença de autoridades oficiais nos Estados Unidos (RAPP-GABRIELSON, 2010).

Vacinas inativadas não oferecem uma boa proteção cruzada para subtipos heterólogos. Com o aumento do surgimento de subtipos genéticos novos existe a necessidade de vacinas mais efetivas. Além de não serem efetivas, vacinas heterólogas podem causar aumento na severidade de pneumonia e sinais clínicos. Suínos vacinados com uma vacina inativada produzida contra o VIS δ -cluster H1N2

(A/SW/MN/02011/08) e posteriormente desafiados com o vírus heterólogo 2009 A/H1N1pandêmico (γ cluster H1) (grupo VxD) apresentaram maior grau de pneumonia e níveis elevados de citocinas inflamatórias (GAUGER et al., 2011) quando comparados com o grupo não-vacinado e desafiado (grupo NVxD). Todavia, o título e replicação viral foi mais elevado no grupo NVxD. Reação cruzada ou proteção ao vírus pandêmico não foi detectada. Em conclusão, vacinas inativadas potencializam os sinais clínicos, resposta inflamatória e pneumonia se seguidas de um desafio com vírus diferentes (outro subtipo) que por sua vez não induzem imunidade (GAUGER et al., 2011).

Novas tecnologias de desenvolvimento e produção de vacinas de influenza estão sendo investigados no mundo todo. A busca por epítopos com elevada proteção cruzada para vários subtipos de vírus de influenza (FOLHA.COM, 2011) através de vacinas de subunidades com peptídeos H1N1 universais (HARRIS, et al., 2010; VERGARA-ALERT, et al., 2010) estão sendo pesquisados, testados e serão disponibilizados num futuro próximo para a população humana e animal (FOLHA.COM, 2011).

Como a influenza suína é considerada endêmica na maioria dos países produtores de suínos, o seu controle não faz parte de programas sanitários dos governos, como é o caso de outras enfermidades como a peste suína clássica, por exemplo. Assim, não existe um fundo federal permanente para essas necessidades. Quando ocorre uma emergência sanitária, como a da pandemia do pH1N1 em 2009, a resposta sanitária foi dada por autoridades estaduais de sanidade animal daqueles países, como nos Estados Unidos. Outro fator importante sobre o controle da influenza suína (antes da pandemia de 2009) é o fato dos produtores de suínos estarem mais preocupados com doenças como a infecção pelo PRRSV ou PCV2, o que subestimou o papel das co-infecções virais ou mesmo das infecções secundárias.

A indústria suína precisa de respostas rápidas. Atualmente não existe um banco de dados atualizado das sequências genômicas, não existe uma coleção de vírus ou antissoros ou mesmo um banco de dados que forneça uma caracterização clínica dos surtos; isso tudo associado a um retrato do rebanho. É necessária uma identificação rápida e notificação de vírus emergentes, desenvolvimento de reagentes sorológicos e diagnósticos domésticos e informação da seleção de estirpes vacinais.

A vigilância deve ser aumentada para todos subtipos que podem infectar humanos e suínos. Infecções e suspeitas devem ser diagnosticadas e monitoradas em aves e suínos. Desta forma, deve-se realizar um sistema de vigilância para VIS semelhante ao humano e aviário. Sorologias são úteis para determinar a prevalência em nível de rebanho e difusão silenciosa de novos subtipos como H5N1 e H9N2.

7. Conclusões

A pandemia influenza que infectou humanos em 2009 foi a grande preocupação da saúde pública nos últimos anos. A influenza é uma zoonose e é necessário que trabalhos de vigilância e pesquisa nas medicinas humana e veterinária estejam em sintonia. Apesar da influenza em suínos ser conhecida por longo tempo e ser considerada endêmica em muitos países, a ocorrência e emergência de novos subtipos vêm desafiando o seu controle e diagnóstico. O pH1N1 é um vírus novo, com seguimentos gênicos originários de vírus de influenza humano, suíno e aviário de diferentes continentes. É infeccioso para humanos e várias espécies de animais e no suíno pode causar sinais clínicos típicos de influenza. Vacinas comerciais não são efetivas para controlar o pH1N1 e deve-se ter cautela ao utilizar vacinas inativadas contendo subtipos heterólogos ao presente no rebanho, pois pode agravar os sinais e mortalidade. O pH1N1 já foi identificado em rebanhos no Brasil, não se conhece a sua prevalência, sendo assim é necessário uma identificação rápida para seu controle e conhecimento de outros subtipos, casos presentes em rebanhos nacionais. Conhecendo os VIS circulantes na granja suína, os responsáveis sanitários daquele plantel poderão monitorar a doença e desenhar a melhor medida de manejo e controle da infecção.

Agradecimentos

O projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (CNPq/MAPA edital 64 - Processo no. 578102/2008-0). Os autores agradecem as colegas da Embrapa Marisete F. Schiochet, Neide Simon, Giseli Ritterbusch e Simone Silveira (Universidade do Contestado – Concórdia-SC) pelo auxílio técnico e laboratorial.

8. Referências Bibliográficas

- BALINT, A., METREVELI, G., WIDEN, F., ZOHARI, S., BERG, M., ISAKSSON, M., RENSTROM, L.H., WALLGREN, P., BELAK, S., SEGALL, T. & KISS, I. (2009) The first Swedish H1N2 swine influenza virus isolate represents an uncommon reassortant. *Virology Journal*. 6, 180.
- BOBADILLA, E., ESPINOZA, A., TRUJILLO, M., PENUELAS, G. & CASTAÑEDA, F.E.M. (2010) Pigmeat price dynamics: effects of Influenza A H1N1 in Mexico? Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress. Vancouver, Canadá, July 18 to 21, 2010, p. 280
- BRENTANO, L., ZANELLA, J.R.C., MORES, N. & PIFFER, I.A. (2002) Levantamento soropidemiológico para coronavírus respiratório e da gastroenterite transmissível e dos vírus de influenza H3N2 e H1N1 em rebanhos suínos no Brasil. In: Comunicado técnico (Concórdia, Embrapa Suínos e Aves), pp. 1-6.
- BROWN, I.H. (2000) The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Veterinary Microbiology*. 74, 29-46.
- BUSQUETS, N., SEGALES, J., CORDOBA, L., MUSSA, T., CRISCI, E., MARTIN-VALLS, G., SIMON-GRIFÉ, M., PÉREZ-SIMÓ, M., PEREZ-MAILLO, M., NUNEZ, J.I., ABAD1, F.X., FRAILE, L., PINA, S., MAJO, N., BENSAD, A., DOMINGO, M. & MONTOYA, M. (2010) Experimental infection with H1N1 European Swine Influenza virus protects pigs from subsequent infection with the 2009 pandemic H1N1 human influenza virus. Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress. Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 038.
- CARON, L.F., JOINEAU, M.E.G., SANTIN, E., RICHARTZ, R.R.T.B., PATRICIO, M.A.C. & SOCCOL, V.T. (2010) Seroprevalence of H3N2 influenza A virus in pigs from Paraná (South Brazil): Interference of the animal management and climatic conditions. *Virus Reviews and Research*. 15, 63-73.
- CEPEA (2009). Valores do PIB do agronegócio brasileiro, 1994 a 2008 (Piracicaba, SP, ESALQ USP).
- CIACCI-ZANELLA, J.R., SCHAEFER, R., SCHIOCHET, M.F., SILVEIRA, S., CARON, L. & PIOVEZAN, U. (2011). Current and retrospective serology study of influenza A viruses antibodies in Brazilian pig populations (Concordia, SC, Brazil, Embrapa Swine and Poultry Research Center), p. 1.
- CIACCI-ZANELLA, J.R., LAGER, K.M., VINCENT, A.L., ZANELLA, E.L. & GAVA, D. (2010). Challenge of pigs with natural immunity to H1 and H3 swine influenza virus with pandemic 2009 H1N1 influenza virus. Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress, Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 221.
- CUNHA, R.G., VINHA, V.R. & PASSOS, W.D. (1978) Isolation of a strain of Myxovirus influenzae-A suis from swine slaughtered in Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Biologia* 38, 13-17.
- EFE, C. (2009) Egito começa a sacrificar porcos no sábado por temor de gripe suína (Cairo, Folha.com).
- FOLHA.COM 2011. Cientistas produzem vacina para todos os tipos de gripe (São Paulo, Folha.com).
- GARTEN, R.J., DAVIS, C.T., RUSSELL, C.A., SHU, B., LINDSTROM, S., BALISH, A., SESSIONS, W.M., XU, X., SKEPNER, E., DEYDE, V., OKOMO-ADHIAMBO, M., GUBAREVA, L., BARNES, J., SMITH, C.B., EMERY, S.L., HILLMAN, M.J., RIVAILLER, P., SMAGALA, J., DE GRAAF, M., BURKE, D.F., FOUCHIER, R.A., PAPPAS, C., ALPUCHE-ARANDA, C.M., LOPEZ-GATELL, H., OLIVERA, H., LOPEZ, I., MYERS, C.A., FAIX, D., BLAIR, P.J., YU, C., KEENE, K.M., DOTSON, P.D., JR., BOXRUD, D., SAMBOL, A.R., ABID, S.H., ST GEORGE, K., BANNERMAN, T., MOORE, A.L., STRINGER, D.J., BLEVINS, P., DEMMLER-HARRISON, G.J., GINSBERG, M., KRINER, P., WATERMAN, S., SMOLE, S., GUEVARA, H.F., BELONGIA, E.A., CLARK, P.A., BEATRICE, S.T., DONIS, R., KATZ, J., FINELLI, L., BRIDGES, C.B.,

- SHAW, M., JERNIGAN, D.B., UYEKI, T.M., SMITH, D.J., KLIMOV, A.I. & COX, N.J. (2009) Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 325, 197-201.
- GAUGER, P.C., VINCENT, A.L., LOVING, C.L., LAGER, K.M., JANKE, B.H., KEHRLI, M.E., JR., ROTH, J.A. (2011) Enhanced pneumonia and disease in pigs vaccinated with an inactivated human-like (delta-cluster) H1N2 vaccine and challenged with pandemic 2009 H1N1 influenza virus. *Vaccine*. v. 29, n. 15, p. 2712-2719.
- HARRIS, D.L.H., GRAMER, M., VANDER VEEN, R.L. & MOGLER, M.A. (2010) Selection of influenza vaccine strains and rapid method for producing antigenically homologous vaccine. Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress, Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 231.
- HAWKINS, P.A., WINKELMAN, N., STROBEL, M. & MONDACA, E. (2010) Effect of ibuprofen, aspirin or saline water medications on pigs challenged with swine influenza virus (SIV). Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress, Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 269.
- KYRIAKIS, C.S., BROWN, I.H., FONI, E., KUNTZ-SIMON, G., MALDONADO, J., MADEC, F., ESSEN, S.C., CHIAPPONI, C. & VAN REETH, K. (2009) Virological Surveillance and Preliminary Antigenic Characterization of Influenza Viruses in Pigs in Five European Countries from 2006 to 2008. *Zoonoses Public Health*. 58, 93-101.
- LAGER, K.M., VINCENT, A.L., GAUGER, P.C., SENNE, D.A., SWAYNE, D.E., MILLER, L.C. & RICHT, J.A. (2010) Susceptibility of swine to low pathogenic H5 and H7 avian influenza viruses. Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress, Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 041.
- LANGE, E., KALTHOFF, D., BLOHM, U., TEIFKE, J.P., BREITHAUPT, A., MARESCHE, C., STARICK, E., FEREDOUNI, S., HOFFMANN, B., METTENLEITER, T.C., BEER, M., VAHLENKAMP, T.W. (2009) Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *Journal of General Virology*. 90, 2119-23.
- LARSEN, L.E., CHRISTIAN, N.K., AAKERBLOM, S., HJULSAGER, C.K. & NIELSEN, J.P. (2010) Dynamics of swine influenza infections in the farrowing unit of a Danish sow herd. Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress, Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 042.
- MANCINI D.A.P., CUNHA, E.M.S., MENDONÇA R.M.Z, DIAS A.L.F, CASTRO A.F, PINTO J.R & MENDONÇA R.Z. (2006) Evidence of swine respiratory infection by influenza viruses in Brazil. *Virus Reviews and Research*. 11, 39-43.
- NINOMIYA, A., TAKADA, A., OKAZAKI, K., SHORTRIDGE, K.F. & KIDA, H., (2002) Seroepidemiological evidence of avian H4, H5, and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. *Veterinary Microbiology*. 88, 107-14.
- OIE (2011). World Animal Health Information Database (WAHID) In WAHID interface Weekly disease information.
- OLSEN, C.W. (2002) The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Research*. 85, 199-210.
- PASMA, T. & JOSEPH, T. (2010) Pandemic (H1N1) 2009 Infection in Swine Herds, Manitoba, Canada. *Emerging Infectious Diseases*. 16, 706-08.
- PEREDA, A., CAPPUCCIO, J., QUIROGA, M.A., BAUMEISTER, E., INSARRALDE, L., IBAR, M., SANGUINETTI, R., CANNILLA, M.L., FRANZESE, D., ESCOBAR CABRERA, O.E., CRAIG, M.I., RIMONDI, A., MACHUCA, M., DEBENEDETTI, R.T., ZENOBI, C., BARRAL, L., BALZANO, R., CAPALBO, S., RISSO, A. & PERFUMO, C.J. (2010) Pandemic (H1N1) 2009 outbreak on pig farm, Argentina. *Emerging Infectious Disease*. 16, 304-07.
- RAPP-GABRIELSON, V.J., NITZEL, G.P., LENZ, M.C., CZACH, J.L., WICKLUND, E., MISCHNICK, C., ISAACSON, W., ELLSWORTH, M.A., BEHAN, S.K., YONKERS, T.K., TAYLOR, L.P., ZAGER, S.A., INMAN, M. & SCHIEBER, T. (2010) Efficacy studies of a USDA conditionally-licensed vaccine for pandemic H1N1 swine influenza virus. Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress, Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 037.

- ROMAGOSA, A., TORREMORELL, M., GRAMER, M., DEEN, J. & JOO, H.S. (2010) Transmission dynamics of a H1N1 swine influenza virus in a population previously infected with the 2009 pandemic H1N1 strain. *Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress*, Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 266.
- SCHAEFER, R., TREVISOL, I.M. & PALUDO, E. (2008) Avaliação da presença do vírus influenza em suínos no Sul do Brasil. In: *Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento (Concórdia, Embrapa Suínos e Aves)*, pp. 1-18.
- SMITH, G.J., VIJAYKRISHNA, D., BAHL, J., LYCETT, S.J., WOROBEY, M., PYBUS, O.G., MA, S.K., CHEUNG, C.L., RAGHWANI, J., BHATT, S., PEIRIS, J.S., GUAN, Y. & RAMBAUT, A. (2009) Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 459, 1122-25.
- USAID. (2009) USAID Launches Emerging Pandemic Threats Program (Washington, DC, USAID).
- VALLAT, B. & WILSON, D. (2003) Obligations of the member states of the World Animal Health Organization regarding the organization of their veterinary services. *Revue Scientifique Et Technique De L Office International Des Epizooties*. 22, 553-59.
- VAN REETH, K. (2007) Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Veterinary Research*. 38, 243-60.
- VAN REETH, K., BROWN, I.H., DURRWALD, R., FONI, E., LABARQUE, G., LENIHAN, P., MALDONADO, J., MARKOWSKA-DANIEL, I., PENSAERT, M., POSPISIL, Z. & KOCH, G. (2008) Seroprevalence of H1N1, H3N2 and H1N2 influenza viruses in pigs in seven European countries in 2002-2003. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2, 99-105.
- VERGARA-ALERT, J., ARGILAGUET, J.M., BUSQUETS, N., MARTÍN-VALLS, G.E., RIVAS, R., MAJÓ, N., LÓPEZ-SORIA, S., SEGALÉS, J., RODRÍGUEZ, F., VELJKOVIC, V. & DARJI, A. (2010) Searching for the universal H1N1 peptide-based vaccine. *Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress*, Vancouver, Canada, July 18 to 21, 2010, p. 229.
- VINCENT, A.L., CIACCI-ZANELLA, J.R., LORUSSO, A., GAUGER, P.C., ZANELLA, E.L., KEHRLI, M.E., JR., JANKE, B.H. & LAGER, K.M. (2010a) Efficacy of inactivated swine influenza virus vaccines against the 2009 A/H1N1 influenza virus in pigs. *Vaccine*. 28, 2782-87.
- VINCENT, A.L., LAGER, K.M., FAABERG, K.S., HARLAND, M., ZANELLA, E.L., CIACCI-ZANELLA, J.R., KEHRLI, M.E., JR., JANKE, B.H. & KLIMOV, A. (2010b) Experimental inoculation of pigs with pandemic H1N1 2009 virus and HI cross-reactivity with contemporary swine influenza virus antisera. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 4, 53-60.
- VINCENT, A.L., LAGER, K.M., HARLAND, M., LORUSSO, A., ZANELLA, E., CIACCI-ZANELLA, J.R., KEHRLI, M.E. & KLIMOV, A. (2009a) Absence of 2009 pandemic H1N1 influenza A virus in fresh pork. *PLoS One*. 4, 8367.
- VINCENT, A.L., MA, W., LAGER, K.M., GRAMER, M.R., RICHT, J.A. & JANKE, B.H. (2009b) Characterization of a newly emerged genetic cluster of H1N1 and H1N2 swine influenza virus in the United States. *Virus Genes*. v. 39, p. 176-185.
- VINCENT, A.L., MA, W., LAGER, K.M., JANKE, B.H., RICHT, J.A. (2008) Swine influenza viruses a North American perspective. *Advances in Virus Research*. 72, 127-154.
- VINCENT, A.L., SWENSON, S.L., LAGER, K.M., GAUGER, P.C., LOIACONO, C. & ZHANG, Y., (2009c) Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States. *Veterinary Microbiology*. 137, 51-9.
- WSPA 2009. Sacrifício de suínos no Egito (Rio de Janeiro, RJ).