



SITUAÇÃO ATUAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA INFLUENZA EM SUÍNOS NO BRASIL E NO MUNDO

CURRENT SITUATION OF INFLUENZA VIRUS INFECTION IN PIGS IN BRAZIL AND THE WORLD

Janice Reis Ciacci-Zanella*¹, Amy Louise Vincent² & Rejane Schaefer¹

¹Embrapa Suínos e Aves, Laboratório de Sanidade e Genética Animal, Setor de Virologia – Concórdia, SC, Brasil.

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

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

Resumo

O vírus da influenza A é um agente zoonótico de grande relevância para a saúde humana e animal. O suíno é um hospedeiro importante na dinâmica e epidemiologia da infecção, pois é suscetível a infecção tanto por vírus influenza da linhagem aviária como da linhagem mamífera. A grande variabilidade genética encontrada nos vírus influenza é devido a dois mecanismos genéticos principais: mutações pontuais e rearranjo gênico ou *reassortment*. Este último, por possibilitar a troca de segmentos gênicos entre dois diferentes vírus de influenza infectando uma mesma célula, permite uma rápida evolução dos vírus influenza, e surgimento de novos vírus contra os quais não haja imunidade do hospedeiro (humano ou animal). A pandemia de influenza que infectou humanos em 2009 foi a grande preocupação da saúde pública nos últimos anos, alertando que as medicinas humana e veterinária devem estar em sintonia. A influenza é endêmica em suínos em muitos países; onde a emergência de novos subtipos virais vêm desafiando o

seu controle e diagnóstico. Principalmente, após a surgimento do vírus pH1N1, houve uma maior preocupação sobre a emergência de novos vírus influenza em suínos com potencial de causar novas pandemias de influenza. Com isso, o monitoramento de suínos quanto à infecção pelo vírus influenza faz parte de um plano mundial preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e OIE para o controle da infecção em humanos. Somente com vigilância e pesquisa será possível obter dados sobre a prevalência e evolução genética dos vírus influenza em populações de suínos no Brasil e no mundo.

Introdução

O vírus da influenza A (VI) é um agente zoonótico de grande importância para a saúde de humanos e animais (OLSEN, 2002). O suíno, particularmente, é um hospedeiro importante na dinâmica e epidemiologia da infecção, pois pode se infectar com vários subtipos virais, originários de diferentes espécies como humana, aviária e suína (VINCENT et al. 2009b, VINCENT et al. 2008). Nas células do sistema respiratório do suíno um fenômeno conhecido como rearranjo genômico pode ocorrer entre diferentes vírus de influenza (VINCENT et al. 2009b). Deste rearranjo, novos vírus emergentes podem surgir, dentre eles vírus mais patogênicos para os quais os animais (ou humanos) não têm imunidade.

A pandemia de influenza que infectou humanos em 2009 foi a grande preocupação da saúde pública nos últimos anos, alertando que as medicinas humana e veterinária devem estar em sintonia (OIE, 2011). Apesar da influenza em suínos ser conhecida por longo tempo e considerada endêmica em muitos países, a ocorrência e emergência de novos subtipos virais vêm desafiando o seu controle e diagnóstico (LORUSSO et al. 2010). O pH1N1 é um vírus novo, com segmentos gênicos originários de vírus de influenza humano, suíno e aviário de diferentes continentes (GARTEN et al. 2009, SMITH et al. 2009). 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 (VINCENT et al. 2009a). 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 clínicos e a mortalidade.

Assim como o pH1N1, outros VI já foram identificados em rebanhos no Brasil. Mesmo com prevalência elevada, é necessário uma identificação rápida dos vírus circulantes para seu controle e conhecimento de outros subtipos, caso presentes em rebanhos nacionais. A vigilância de VI em suínos não faz parte das monitorias oficiais no Brasil. Essa situação varia entre países, mas geralmente faltam recursos, sendo esse o principal motivo da não realização da vigilância regularmente. Assim, o monitoramento de suínos quanto a infecção pelo vírus influenza faz parte de um plano mundial preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e OIE para o controle da infecção em humanos (OIE, 2011).

O objetivo deste trabalho é revisar a situação atual da infecção pelo vírus da influenza em suínos no Brasil e no mundo. Nesta revisão serão abordados resultados preliminares da pesquisa em influenza suína realizada na Embrapa Suínos e Aves em projeto financiado pelo CNPq e MAPA e informações da vigilância mundial realizada por um grupo de trabalho OFFLU composto pela OIE e FAO.

Vírus da Influenza em suínos (VIS)

Os vírus da influenza são vírus pertencentes a família *Orthomyxoviridae* que contém 5 gêneros: influenza vírus A, B e C, Thogotovirus e Isavirus. Destes, apenas os vírus influenza A são zoonóticos, infectando mamíferos e aves, enquanto que os vírus influenza B e C são patógenos de humanos. O genoma viral é composto por 8 segmentos de RNA interligados e protegidos por uma proteína viral chamada nucleoproteína (NP) (BROWN, 2000).

Os vírus da influenza A são classificados em subtipos de acordo com a reatividade sorológica das glicoproteínas de superfície: a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA), que são os maiores alvos da resposta imune do hospedeiro. A grande variabilidade genética dos vírus influenza é devido a dois mecanismos genéticos principais: mutações pontuais e rearranjo gênico ou *reassortment*. As mutações pontuais ocorrem devido a alta taxa de frequência de erros introduzidas pela enzima RNA polimerase do vírus durante o processo de cópia do genoma para a replicação viral. Como resultado deste processo são observadas mutações pontuais frequentes nos diferentes genes (“*antigenic drift*”). Quando estas mutações ocorrem nos genes que

codificam as glicoproteínas de superfície (HA e NA), pode ocorrer alterações nos sítios reconhecidos por anticorpos neutralizantes, permitindo ao vírus escapar da resposta imune do hospedeiro, garantindo a sua perpetuação e transmissão a novos hospedeiros. Devido a natureza segmentada do genoma dos vírus influenza, também podem ocorrer trocas de segmentos gênicos entre vírus parentais, quando uma célula do hospedeiro é infectada com dois (ou mais) VI diferentes. Este mecanismo é conhecido como “*antigenic shift*”, permitindo a geração de uma progênie de vírus com uma nova combinação de genes (BROWN. 2000, OLSEN. 2002, VINCENT et al. 2009b), e possibilitando uma rápida evolução dos vírus influenza.

Em mamíferos, os VI replicam principalmente nas células do trato respiratório, geralmente acompanhados de sinais clínicos de doença respiratória aguda, caracterizada por febre, apatia, redução de consumo de ração, dificuldade respiratória, tosse, espirro, conjuntivite e descarga nasal (VINCENT et al. 2009b). 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).

Vários experimentos já demonstraram a susceptibilidade dos suínos ao pH1N1, o que acarretou em uma disseminação extremamente eficiente entre os rebanhos com apresentação de sinais clínicos e lesões consistentes com a infecção por VIS (LANGE et al. 2009, PASMA & JOSEPH. 2010, PEREDA et al. 2010, VINCENT et al. 2010).

VIS ao redor do mundo

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). Além destes VI, o pH1N1 também está presente na população suína em vários países do mundo. Na América do Norte, Europa e Ásia os VIS circulantes em suínos são geneticamente diferentes devido a introduções independentes e manutenção de linhagens genômicas de origem aviária, humana e suína.

Nos EUA, o VIS H1N1 clássico (cH1N1) era a principal causa de influenza suína até 1998. Desde o surgimento de vírus influenza H3N2 triplo-recombinantes contendo uma combinação única de genes internos conhecida como “gene interno de rearranjo triplo” ou TRIG (*triple reassortant internal gene cassette*), houve um aumento na taxa de mudanças genéticas em isolados de VIS da América do Norte, e *clusters* genéticos e antigênicos diferentes começaram a evoluir (VINCENT et al. 2009c). Os VI contendo o TRIG são caracterizados por possuírem os segmentos gênicos NP, M, NS do cH1N1, os segmentos PB2 e PA de vírus aviários e PB1, HA e NA de vírus humanos. Assim, nos EUA e Canadá, os recombinantes H1 e os vírus H3N2 são endêmicos e a maioria contém o TRIG, independente do subtipo. O TRIG está também presente na Coreia, Vietnã e China (LORUSSO et al. 2012, NGO et al. 2012). Desta forma, vírus com o HA de linhagem cH1N1 evoluíram formando os *clusters alfa, beta, gama e delta*, sendo que os quatro *clusters* do gene HA podem ser encontrados contendo genes da neuraminidase dos subtipos N1 ou N2 (LORUSSO et al. 2012). Outro evento importante foi o surgimento, a partir de 2005 nos EUA (e 2003 no Canadá), de H1N1 e H1N2 com o gene HA derivado de VI humano (e diferente do cH1N1). Esses vírus emergiram e se espalharam em rebanhos americanos e foram denominados de *cluster delta*. No período entre 2008 a 2010 os VI *cluster delta* evoluíram tanto que foram classificados como *subclusters delta 1 e delta 2* (H1N2 e H1N1, respectivamente). Os HAs do *cluster delta* são pareados com N1 ou N2 da linhagem humana. Desta forma, atualmente, circulam na população suína dos EUA os vírus pH1N1 (e demais *gama cluster*), H1N1 (*clusters alfa, beta, e delta 2*), H1N2 (*delta 1*) e *cluster IV H3N2*.

Na Europa e Ásia circulam em suínos VI diferentes do TRIG (BROWN, 2000). Apesar do vírus cH1N1 ter circulado na Europa e Ásia, como nas demais partes do mundo, na Europa eles foram substituídos por outros subtipos virais. Na mesma época do surgimento do vírus cH1N1 em suínos, em 1976, emergiu também o vírus H3N2 humano (*human-like*). Em 1979, surgiu o vírus influenza H1N1 aviário (*avian-like*), o qual rapidamente substituiu o vírus cH1N1, tornando-se a linhagem dominante e, posteriormente, sofrendo um rearranjo com o vírus H3N2 humano, dando origem a vírus contendo os genes HA e NA de origem humana e os genes internos de origem aviária (CASTRUCCI et al. 1993). A partir da década de 90 emergiram os vírus H1N2 contendo diferentes combinações de genes (BALINT et al. 2009, KYRIAKIS et al.

2009). A maioria dos vírus de influenza suína que circulam na Europa também são encontrados na Ásia, porém existem várias linhagens virais que são encontradas somente na Ásia. A China é ponto chave na epidemiologia dos VI na Ásia, devido a elevada densidade e produção animal como também devido as práticas de manejo (ZHU et al. 2011). Isolados de VI em suínos na China incluem cH1N1, pH1N1, H3N2 da Eurásia, H3N2 de origem humana ou H3N2 Norte Americano, H1N1 da Eurásia e H1N2 contendo TRIG, dentre outros. Assim, VI isolados na China incluem VI da América do Norte e da Europa, rearranjos entre VI da América do Norte e Europa e VI únicos de origem aviária (ZHU et al. 2011). A maior parte destes dados são originários da região de Hong Kong, sendo que no restante do país a informação é escassa.

Na Coreia do Sul, o cH1N1, H1N2 TRIG e H3N2 circulam, sendo que o H3N2 de origem humana também foi introduzido (LEE et al. 2008). Da mesma forma, o H3N2 de origem humana contendo o TRIG também circula no Vietnã (NGO et al. 2012). Na Tailândia circulam VI semelhantes aos da Eurásia, como o cH1N1, H1N1, pH1N1 e H3N2 (humano).

Na América do Sul, a Argentina realizou vigilância na população suína para VI no INTA, SENASA e Universidad Nacional de La Plata entre os anos de 2008 e 2011. No final de 2008 um H3N2 de origem humana foi isolado de suínos com sinais típicos de influenza (CAPPUCCIO et al. 2011). A reprodução experimental da doença mostrou que o vírus foi transmitido de forma eficiente entre os suínos, e que os animais inoculados tinham lesões características do VI, sugerindo que este vírus é completamente adaptado para suínos e tem potencial para ser mantido na população suína. Também em 2009, foi relatada a infecção de suínos com o vírus pH1N1 (PEREDA et al. 2011) e, em 2010 e 2011, também foi relatado o isolamento de vírus recombinantes naturais com os genes internos do pH1N1 e os genes de superfície (HA e NA) de origem humana H1. Portanto, há alguma evidência indireta de circulação de VIS humano, como H1, na Argentina (CAPPUCCIO et al. 2011). Em 2011, outro vírus recombinante foi isolado contendo os genes de superfície do vírus H3N2 totalmente humano, isolado pela primeira vez em 2008, e todos os genes internos originários do vírus pH1N1. Os sinais clínicos observados em todos estes casos correspondem aos sinais típicos de gripe (febre, dispnéia, tosse, espirros, etc), e a ausência de vacinas e as

características de produção de suínos da Argentina podem contribuir para o surgimento de novos rearranjos (Ariel Pereda, comunicação pessoal).

Infecção pelo vírus da influenza A em suínos no Brasil

No Brasil, antes de 2010, existiam 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.

No Brasil, Bueno estudou casos de broncopneumonia em suínos de 1938 a 1943, onde descreve uma enfermidade compatível com VIS [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 VIS 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 a 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 A/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 VIS 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 de secreção nasal coletadas de 281 suínos de 29 granjas comerciais localizadas 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 de um 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, 2011). Desde 2009, a coleta de amostras de suabes nasais e tecido pulmonar de suínos (total de 646) possibilitaram o isolamento de 46 VI. Até o momento, já foram realizadas análises de sequenciamento completas ou parciais dos segmentos gênicos da HA, NA, M, NP, PB1, PB2 e PA de 25 VI. Baseado na análise das sequências dos genes HA, NA, M e PB1, 16 VI mostraram elevada identidade (98-100%) com o pH1N1 que circula em humanos desde 2009. Cinco VI estão muito relacionados com o VI equino H3N8 e quatro VI isolados, baseado nas sequências dos genes HA, NA, M, NP, PB1, PB2 e PA, revelaram ser um novo VI H1N2, ainda não descrito no Brasil. Além disso, a análise dos genes deste novo vírus H1N2 revelou ser um rearranjo viral onde os genes das glicoproteínas de superfície (H1 e N2) são de origem humana (*delta cluster*) e os genes internos (M, NP, PB1, PB2 e PA) são derivados do pH1N1, que vem circulando em suínos brasileiros nos últimos 2 anos.

A análise de soros de suínos coletados em 106 granjas comerciais no período de julho de 2009 a dezembro de 2011 mostraram uma prevalência de 60% de soros positivos para influenza A (1889 positivos/ 3150 soros) através de um teste de ELISA comercial (Avian Influenza MultiS-Screen Idexx ELISA). 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).

A população de suídeos silvestres, tanto javalis criados em sistema intensivo como porcos ferais (porco monteiro do Pantanal Matogrossense) foram também avaliados neste projeto em conjunto com a UFRGS e Embrapa Pantanal, respectivamente. Todavia, a amostragem e testes realizados foram diferentes para esses animais. Amostras de pulmão de javalis foram coletados ao abate com o objetivo de investigar o envolvimento do VI em quadros de pneumonia, juntamente com outros agentes como o *Mycoplasma hyopneumoniae*. VI foram detectados por PCR quantitativa em 11 de 60 pulmões com lesões macroscópicas típicas de pneumonia examinados. Destas amostras, o sequenciamento do gene M indicou identidade de 98-99% com o pH1N1 (BIONDO, 2012). Com relação a população de porcos monteiros analisada, foram coletadas amostras de soro sanguíneo e os resultados indicaram a presença de anticorpos para VI em 105 das 141 amostras testadas (74,5%).

Um estudo visando a detecção da infecção pelo VI em suínos em seis estados brasileiros, mas principalmente no estado de MG, foi realizado recentemente. Este estudo abrangeu a detecção sorológica, o isolamento viral, sequenciamento genômico e estudo da dinâmica de infecção. Concluiu-se que o VIA está circulando em pelo menos 64,7% das granjas estudadas. O sequenciamento do gene HA de isolados do VI indicou elevada identidade destes com o pH1N1. A análise de soros coletados antes de 2009 indicou que os VIS, mas não o pH1N1, circulavam nas granjas estudadas. Estudos de perfil sorológico indicaram uma queda nos títulos de anticorpos de suínos na fase de creche, o que poderá acarretar um agravamento da doença respiratória e, conseqüentemente, as perdas econômicas (RAJÃO, 2012).

Conclusões

Apesar da influenza em suínos ser conhecida por longo tempo e ser considerada endêmica na maioria dos países produtores de suínos, no Brasil o vírus da influenza não era considerado um agente infeccioso importante para a sanidade de suínos. Esta situação mudou com a pandemia de influenza em humanos em 2009 e com a conseqüente transmissão do vírus pH1N1 para suínos, colocando em evidência a importância das zoonoses para a saúde humana e animal. Como resultado disto, aumentou a disponibilidade de amostras para diagnóstico virológico, o que possibilitou

que estudos mais detalhados sobre a ocorrência de influenza em suínos pudessem ser realizados no Brasil. Dados de pesquisa realizada pela Embrapa Suínos e Aves em granjas comerciais, entre julho de 2009 a dezembro de 2011, apontam para uma prevalência de anticorpos em suínos contra o vírus influenza A de 60%. Também ficou evidenciado, através da análise por HI de soros de suínos coletados no Brasil antes e depois de 2009 que, antes de 2009, a presença de anticorpos contra o vírus influenza pandêmico (pH1N1) não era detectado em suínos no Brasil. Resultados do isolamento viral e análise molecular de amostras do vírus influenza detectadas em suínos no Brasil revelou a circulação do vírus pandêmico pH1N1, vírus recombinante H1N2 (*human-like*), além de um vírus influenza de origem equina (H3N8).

A ocorrência em suínos tanto do vírus influenza pH1N1, o qual tem apresentado uma grande capacidade de disseminação em suínos no mundo inteiro, assim como o novo vírus influenza H1N2 (*human-like*) detectado em suínos em 2011, nos leva a indagar se estes novos vírus se estabelecerão em suínos, substituindo os vírus influenza clássicos, e contribuindo para o surgimento de novos vírus influenza.

Desta forma, os trabalhos de pesquisa em influenza suína realizados até o momento enfatizam a importância da realização do monitoramento de suínos visando a detecção do vírus influenza com o objetivo de aumentar os dados disponíveis sobre a prevalência e evolução genética dos vírus influenza em populações de suínos no Brasil.

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 a equipe do projeto da Embrapa Suínos e Aves: Luizinho Caron, Danielle Gava, Marcos Morés, Marisete Schiochet, Neide Simon, Giseli Ritterbusch, Camila Sá Rocha e Simone Silveira (Universidade do Contestado – Concórdia-SC) pelo auxílio técnico e laboratorial.

Referências

BALINT, A; METREVELI, G; WIDEN, F; ZOHARI, S; BERG, M; ISAKSSON, M; RENSTROM, L.H; WALLGREN, P; BELAK, S; SEGALL, T. & KISS, I. The first

Swedish H1N2 swine influenza virus isolate represents an uncommon reassortant. *Virology Journal*. 6, 180. 2009.

BIONDO, N. Estudo Etiológico e Patológico de Pneumonias em Javalis Criados de Forma Confinada no Estado do Rio Grande do Sul. 2012. Dados não publicados.

BRENTANO, L; ZANELLA, J. R. C & MORES, N. & PIFFER, I. A. 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 (Embrapa Suínos e Aves), p. 1-6. 2002.

BROWN, I. H. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Veterinary Microbiology*. 74, 29-46. 2000.

CAPPUCCIO, J. A; PENA, L; DIBARBORA, M; RIMONDI, A; PINEYRO, P; INSARRALDE, L; QUIROGA, M. A; MACHUCA, M; CRAIG, M. I; OLIVERA, V; CHOCKALINGAM, A; PERFUMO, C. J; PEREZ, D. R. & PEREDA, A. Outbreak of swine influenza in Argentina reveals a non-contemporary human H3N2 virus highly transmissible among pigs. *The Journal of General Virology*. 92, p. 2871-2878. 2011.

CARON, L. F; JOINEAU, M. E. G; SANTIN, E; RICHARTZ, R. R. T. B; PATRICIO, M. A. C. & SOCCOL, V. T. 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,p. 63-73. 2010.

CASTRUCCI, M. R; DONATELLI, I; SIDOLI, L; BARIGAZZI, G; KAWAOKA, Y. & WEBSTER, R. G. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology*. 193, p. 503-506. 1993.

CIACCI-ZANELLA, J.R; SCHAEFER, R; SCHIOCHET, M. F; SILVEIRA, S; CARON, L. & PIOVEZAN, U. Current and retrospective serology study of influenza a viruses antibodies in brazilian pig populations. Proceedings of 6th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases. Barcelona, p. 261-261. 2011.

CUNHA, R. G; VINHA, V. R. & PASSOS, W. D. Isolation of a strain of Myxovirus influenzae-A suis from swine slaughtered in Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Biologia*. 38, p. 13-17. 1978.

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 JR, P. D; 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. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 325, p. 197-201. 2009

KYRIAKIS, C. S; BROWN, I. H; FONI, E; KUNTZ-SIMON, G; MALDONADO, J; MADEC, F; ESSEN, S.C; CHIAPPONI, C. & VAN REETH, K. Virological Surveillance and Preliminary Antigenic Characterization of Influenza Viruses in Pigs in Five European Countries from 2006 to 2008. *Zoonoses Public Health*. 58, p. 93-101. 2009.

LANGE, E; KALTHOFF, D; BLOHM, U; TEIFKE, J. P; BREITHAUPT, A; MARESCH, C; STARICK, E; FEREIDOUNI, S; HOFFMANN, B; METTENLEITER, T.C; BEER, M. & VAHLENKAMP, T.W. Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *The Journal of General Virology*. 90, p. 2119-2123. 2009.

LEE, C. S; KANG, B. K; KIM, H. K; PARK, S. J; PARK, B. K; JUNG, K. & SONG, D. S. Phylogenetic analysis of swine influenza viruses recently isolated in Korea. *Virus Genes*. 37, p. 168-176. 2008.

LORUSSO, A; VINCENT, A. L; GRAMER, M. R; LAGER, K. M. & CIACCIZANELLA, J. R. Contemporary Epidemiology of North American Lineage Triple Reassortant Influenza A Viruses in Pigs. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Jan, 22. 2012.

LORUSSO, A; VINCENT, A. L; HARLAND, M. L; ALT, D; BAYLES, D. O; SWENSON, S. L; GRAMER, M. R; RUSSELL, C. A; SMITH, D. J; LAGER, K. M. & LEWIS, N. S. Genetic and antigenic characterization of H1 influenza viruses from United States swine from 2008. *The Journal of General Virology*. 92, p. 919-930. 2010.

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. Evidence of swine respiratory infection by influenza viruses in Brazil. *Virus Reviews and Research*. 11, p. 39-43. 2006.

NGO, L. T; HIROMOTO, Y; PHAM, V. P; LE, H. T; NGUYEN, H. T; LE, V. T; TAKEMAE, N. SAITO, T. Isolation of novel triple-reassortant swine H3N2 influenza viruses possessing the hemagglutinin and neuraminidase genes of a seasonal influenza virus in Vietnam in 2010. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 6, p. 6-10. 2012.

OIE. World Animal Health Information Database (WAHID). In WAHID interface Weekly disease information. 2011.

OLSEN, C.W. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Research*. 85, p. 199-210. 2002.

PASMA, T. & JOSEPH, T. Pandemic (H1N1) 2009 infection in swine herds, Manitoba, Canada. *Emerging Infectious Diseases*. 16, p. 706-708. 2010.

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. Pandemic (H1N1) 2009 outbreak on pig farm, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*. 16, p. 304-307. 2010.

PEREDA, A; RIMONDI, A; CAPPuccio, J; SANGUINETTI, R; ANGEL, M; YE, J; SUTTON, T; DIBARBORA, M; OLIVERA, V; CRAIG, M. I; QUIROGA, M; MACHUCA, M; FERRERO, A; PERFUMO, C. & PEREZ, D. R. Evidence of reassortment of pandemic H1N1 influenza virus in swine in Argentina: are we facing the expansion of potential epicenters of influenza emergence? *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 5, p. 409-412. 2011.

RAJÃO, D.S. Detecção e Caracterização do Vírus da Influenza em Suínos no Brasil. UFMG, Belo Horizonte. 2012. Dados não publicados.

SCHAEFER, R; CIACCI-ZANELLA, J. R; BRENTANO, L; VINCENT, A.L; RITTERBUSCH, G. A; SILVEIRA, S; CARON, L. & MORES, N. Isolation and characterization of a pandemic H1N1 influenza virus in pigs in Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 31, p. 761-767. 2011.

SCHAEFER, R; TREVISOL, I. M. & PALUDO, E. Avaliação da presença do vírus influenza em suínos no Sul do Brasil. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento (Embrapa Suínos e Aves), p. 1-18. 2008.

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. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 459, p. 1122-1125. 2009.

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. Seroprevalence of H1N1, H3N2 and H1N2 influenza viruses in pigs in seven European countries in 2002-2003. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2, p. 99-105. 2008.

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. Efficacy of inactivated swine influenza virus vaccines against the 2009 A/H1N1 influenza virus in pigs. *Vaccine*. 28, p. 2782-2787. 2010.

VINCENT, A. L; LAGER, K. M; HARLAND, M; LORUSSO, A; ZANELLA, E; CIACCI-ZANELLA, J.R; KEHRLI, M.E. & KLIMOV, A. Absence of 2009 pandemic H1N1 influenza A virus in fresh pork. *PLoS One*. 4, e8367. 2009a.

VINCENT, A. L; MA, W; LAGER, K. M; GRAMER, M. R; RICHT, J. A. & JANKE, B.H. Characterization of a newly emerged genetic cluster of H1N1 and H1N2 swine influenza virus in the United States. *Virus Genes*. 39, p. 176-185. 2009b.

VINCENT, A. L; MA, W; LAGER, K. M; JANKE, B. H. & RICHT, J. A. Swine influenza viruses a North American perspective. *Advances in Virus Research*. 72, p. 127-154. 2008.

VINCENT, A. L; SWENSON, S. L; LAGER, K. M; GAUGER, P. C; LOIACONO, C. & ZHANG, Y. 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, p. 51-59. 2009C.

ZHU, H; WEBBY, R; LAM, T. T; SMITH, D. K; PEIRIS, J. S. & GUAN, Y. History of Swine Influenza Viruses in Asia. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. September. 2011.