
O VÍRUS PANDEMICO (H1N1): UMA AMEAÇA A SUINOCULTURA

OLIVEIRA, Eduarda Alexandra Gonçalves de¹
SANTOS, Renata Ferreira dos²
PEREIRA, Daniele Araujo²
RICARDO, Paloma²
OLIVEIRA, Luís Guilherme de³

Recebido em: 2014.09.03

Aprovado em: 2015.06.12

ISSUE DOI: 10.3738/1982.2278.1226

RESUMO: Influenza suína (H1N1) ou Gripe Suína é uma doença respiratória aguda altamente contagiosa, causada por um dos diversos vírus da influenza suína A. A morbidade tende a ser alta, enquanto a mortalidade baixa. Os suínos são importantes hospedeiros do vírus Influenza H1N1 (swine-like Influenza A) e susceptíveis às infecções por vírus Influenza de origem aviária e humana. Estes animais possuem importante papel na transmissão viral entre espécies e na epidemiologia da influenza humana, pois pode abrigar um vírus que sofre recombinação genética e por consequência mutação que pode ficar ou não mais virulento. Em 24 de abril de 2009, houve o primeiro alerta da OMS (Organização Mundial da Saúde) sobre o surgimento desta doença. O contágio pelo H1N1 causou alarme, pois poderia ser rápido e se tornar incontrolável, visto que seus sintomas são parecidos com os de uma gripe comum e podem ser facilmente confundidos e camuflar uma possível pandemia. Considerando-se o grande impacto da recente epidemia pelo vírus Influenza H1N1, em função do seu risco potencial, este artigo pretende esclarecer como reconhecer, diagnosticar e prevenir, de forma a melhor compreender as relações entre a exposição aos suínos e a possível infecção.

Palavras-chave: Suínos. Zoonose. Vírus influenza. Epidemia. Doença respiratória.

PANDEMIC VIRUS (H1N1): A THREAT FOR PIG PRODUCTION

SUMMARY: Swine influenza A (H1N1) or Swine Flu is a highly contagious acute respiratory disease caused by one of several swine influenza virus A. Morbidity tends to be high while low mortality. Pigs are important hosts of H1N1 influenza (swine-like influenza A) virus and susceptible to infection by influenza viruses of avian origin and human. These animals have an important role in viral transmission between species and the epidemiology of human influenza because it can harbor a virus that undergoes genetic recombination and mutation may therefore be more virulent or not. On April 24, 2009, there was a first alert from WHO (World Health Organization) on the appearance of the disease. The spread of the H1N1 caused alarm because it could be quickly and become unmanageable, since its symptoms are similar to those of a common flu and could be easily confused and camouflage a possible pandemic. Considering the great impact of the recent epidemic H1N1 influenza virus, according to their potential risk, this article intends to clarify how to recognize, diagnose and prevent, to better understand the relationships between exposure to pigs and possible infection.

Keywords: Swine. Zoonosis. Influenza. Epidemic. Respiratory disease.

INTRODUÇÃO

A suinocultura é uma importante atividade geradora de empregos e renda em todo o Brasil e no mundo. O Brasil é o quarto produtor no ranking de produção e exportação mundial de carne

¹ Faculdade Dr. Francisco Maeda - Fafram

² Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias / Unesp - Jaboticabal (SP)

³ Professor Assistente Doutor - Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias / Unesp - Jaboticabal (SP)

suína. E a produção vem crescendo em torno de 4% ao ano, sendo os Estados de Santa Catarina, Paraná e Rio Grande do Sul os principais produtores de suínos do país. Estima-se que a produção de carne suína atinja a média anual de 2,84% no período de 2008/2009 a 2018/2019 (MAPA, 2014). O Brasil produziu em 2013 cerca de 581.000 toneladas de carne para exportação e 3,49 milhões de toneladas produzidas, sendo 60 países importadores (ABIPECS, 2014).

Desde 2009 a grande preocupação da saúde pública está sendo a pandemia por H1N1 (pH1N1) em humanos. O vírus surgiu 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 (ZANELLA et al., 2011).

Histórico

A gripe causada pelo vírus H1N1 ou gripe suína foi reconhecida pela primeira vez como uma doença dos suínos durante a pandemia de “Gripe Espanhola” de 1918-1919 (BROWN, 2000). O Médico Veterinário J. S. Koen foi o primeiro a descrever a doença, observando frequentes surtos de gripe em famílias que trabalhavam em criatórios de suínos, seguidos imediatamente por doenças em seus rebanhos ou vice-versa. Embora o vírus da Influenza Suína já tivesse sido descrito, somente em 1930 foi geneticamente isolado e identificado (LEWIS ; SHOPE, 1931).

No Brasil, casos de broncopneumonia em suínos foram relatados nos anos de 1938 a 1943, no qual foram descritos como uma enfermidade compatível com o vírus da Influenza Suína (CUNHA et al., 1978). Em amostras oro-nasais de suínos em São Paulo, (MANCINI et al., 2006) relataram ter isolado o vírus de Influenza Suína, porém estes isolados não foram caracterizados. No período em que houve a pandemia de Influenza A (H1N1) em humanos, foram relatados no país vários casos coincidindo com a infecção respiratória aguda em suínos de várias faixas etárias, sendo que a análise destes isolados revelou que o vírus encontrado em suínos é o mesmo que circula em humanos (A/H1N1/2009) (SCHAEFER et al., 2008).

Em 25 de abril de 2009, a epidemia no Brasil foi notificada como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII)9 e até o dia 06 de julho/09 com um total de 905 casos confirmados pelo Ministério da Saúde, com notificações de 23 estados e do Distrito Federal. Os estados com maior número de casos são: São Paulo (402), Rio Grande do Sul (111), Rio de Janeiro (91), Minas Gerais (90), Santa Catarina (56), Paraná (36), Distrito Federal (31),

Espírito Santo (11), Bahia (8), Mato Grosso (4), a maioria com evolução benigna e até agora uma morte Rio Grande do Sul. Outros 3.373 casos foram descartados (GRECO et al., 2009).

A influenza A foi relatada em seis estados (MT, MG, SP, RS, SC, PR) diferentes do Brasil, mostrando a falta de proteção imunológica e susceptibilidade elevada no sistema de produção de suínos no país. Contudo, são necessárias medidas de prevenção específicas para reduzir a disseminação viral. A vacinação é uma importante ferramenta para a prevenção da gripe, mas alguns fatores precisam ser abordadas antes da vacinação como a caracterização genética do vírus da gripe que circulam em rebanhos suínos, associação de circulação viral e doença clínica (RAJÃO et al., 2013).

Características do agente etiológico

O vírus Influenza é constituído por RNA simples e classificado na família *Orthomyxoviridae* (SHOPE, 1931). De acordo com seu material genético, o mesmo é classificado em tipos A, B, C. Produzem uma doença respiratória aguda, sendo os tipos B e C exclusivamente humanos e as do tipo A responsável por infectar uma grande variedade de espécies animais, sendo o hospedeiro natural do vírus as aves aquáticas e selvagens. E caso outros animais domésticos, aves e suínos, sejam infectados com o vírus da influenza, estes são considerados hospedeiros acidentais (SUAREZ, 2000).

O subtipo H1N1 é os mais comumente encontrados, muito embora outros subtipos também circulem em suínos, como o H1N2, o H3N1 e o H3N2. O vírus da influenza tem oito genes, dos quais dois são responsáveis pela codificação de proteínas virais de superfície (hemaglutinina-H e neuraminidase-N) estas possibilitam o vírus a entrar na célula e sua posterior disseminação para outras. Há 16 subtipos de hemaglutinina e nove de neuraminidase que resultam em 144 combinações possíveis de proteínas. Dessas combinações apenas três são capazes de infectar os humanos H1N1, H2N2 e H3N2 (GRECO et al., 2009).

O genoma do vírus H1N1 foi caracterizado em 2005 e a análise filogenética indicou tratar de um vírus de origem aviária, que sofreu uma grande mutação e adaptou-se ao ser humano (TAUBENBERGER et al., 2005). O H1N1 destaca-se por ser um patógeno de mecanismo de reprodução que frequentemente ou quase sempre pode sofrer mutações. Seu material genético é fragmentando e ao se dividir compartilha material com outros vírus, assim havendo troca de material genético uma nova cepa poderá se formar com mais virulência. Apesar do vírus da influenza suína ser normalmente espécie-específica e, conseqüentemente, infectarem apenas suínos, sobrepondo à barreira das espécies e causar doença em humanos por contato próximo (BROWN 2000).

O risco de transmissão

Os suínos são susceptíveis aos vírus influenza de várias espécies e existe a possibilidade de ocorrer infecção simultânea com vários tipos de vírus diferentes. Surtos nos rebanhos ocorrem eventualmente, sobretudo no outono e no inverno de regiões temperadas. Esta espécie tem um papel importante na transmissão interespecies do vírus, já que possuem receptores para as cepas dos vírus da gripe de origem humana e da gripe de origem aviária que tem sido considerado importante na recombinação viral, o material genético pode ser mutável resultando em novos vírus aos quais os humanos não possuem imunidade (ITO et al., 1998; BROWN, 2000; MYERS et al., 2006; SALOMON; WEBSTER, 2009; FITZGERALD, 2009).

O contato próximo entre animais e as práticas de manejo, os fatores climáticos e ambientais propiciam a disseminação do vírus da influenza em rebanhos suínos susceptíveis. Uma vez que o rebanho é infectado o animal torna-se reservatório e o vírus tende a persistir através do fluxo constante de suínos jovens suscetíveis ou ainda pela introdução de novos animais no rebanho (BROWN, 2000). A principal via de transmissão do vírus é através do contato do suíno com outro suíno por via nasofaríngea, provavelmente através de contato direto com muco da narina. E o contágio em humanos acontece através de gotículas respiratórias produzidas por tosse, espirro ou mesmo através de fômites contaminados. Ainda é desconhecida a participação da via ocular, da conjuntival e da gastrintestinal no processo (BROWN, 2000). De todo modo, secreção respiratória e fluido corporal são considerados potencialmente infecciosos. Ressaltamos que a infecção pelo vírus influenza em suínos é restrita ao trato respiratório e o vírus não está presente em outros tecidos, como o tecido muscular (VINCENT et al., 2009). Desta forma, a carne suína é segura para o consumo humano e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), a presença de influenza A em suínos não deve ser considerada barreira para o comércio internacional da carne suína uma vez que o vírus não resiste a temperaturas superiores a 70° C (SCHAEFER et al., 2013).

Os animais podem começar excretando o vírus da gripe suína no prazo de 24 horas após a infecção, e na maioria dos casos, cessa por 7-10 dias após a infecção, e os suínos mais jovens dentro de uma granja são mais susceptíveis e são poucas as evidências de um verdadeiro estado de portador de longo prazo em suínos. Aproximadamente 25 a 33% dos animais em terminação (6-7 meses de idade) e 45% dos suínos reprodutores têm anticorpos para vírus da gripe nos EUA. Altas taxas de soroprevalência para vírus da gripe suína também foram relatados em outros países (VICENT et al., 2008).

Em uma recente infecção no rebanho, até 100% dos animais podem ficar doentes, mas a maioria dos animais se recuperam dentro de 3-7 dias, se não houver infecções bacterianas

secundárias ou outras complicações, nos casos simples, o caso taxa de mortalidade varia entre menos de 1% a 4%. Muitas infecções em rebanhos infectados endemicamente são subclínica; sinais típicos de gripe ocorrem em apenas 25% a 30% dos suínos (THACKER; JANKE 2008)

Sinais clínicos

Os sinais clínicos da influenza em suínos são semelhantes aos observados em humanos, sendo caracterizados por febre, letargia, anorexia, perda de peso, nasal descarga, e respiração difícil. Tosse, espirros e corrimento nasal são comumente vistos. Nos suínos machos há diminuição da produção de sêmen e abortos em matrizes também pode ocorrer devido aos efeitos secundários da febre. Algumas cepas podem circular em suínos com poucos ou nenhum sinal clínico (VAN REETH, 2007).

Em infecções não complicadas, as lesões macroscópicas são principalmente de uma pneumonia viral no trato respiratório e partes afetadas do pulmão são claramente demarcadas em vermelho escuro ao vermelho-púrpura, as lesões podem ser encontradas distribuindo-se por todo o pulmão, mas tendem a ser mais extensa e confluenta ventral. Outras áreas do pulmão podem ser pálidas e com enfisema. As vias aéreas são frequentemente dilatadas e preenchidas com exsudato mucopurulento abundante. Os gânglios linfáticos brônquicos e mediastinais são tipicamente edematosos, mas não congestionado e o edema pulmonar também pode ser visto (OLSEN et al., 2006).

Algumas estirpes de vírus da gripe suína produzem lesões mais acentuadas do que outras, como generalizada linfadenopatia, congestão hepática e consolidação pulmonar podem ser encontradas em um surto de doença grave em suínos. Histologicamente, as lesões são totalmente desenvolvidas, principalmente os de uma bronquiolite exsudativa. Em relação ao diagnóstico, a obtenção da melhor amostra para influenza começa com a seleção correta dos suínos para a colheita de material. Devem-se selecionar animais que estejam na fase aguda da doença, febris, com ou sem tosse (JANKE, 1995).

Um método impreciso de avaliar se os suínos estão com febre é observando se estão todos juntos dentro de um mesmo espaço quadrado, entretanto, o método recomendado é o uso do termômetro para aferir a temperatura retal. Suínos refugos não devem ser enviados para o diagnóstico, uma vez que podem representar leitões que já nasceram com peso abaixo do adequado, fracos e/ou que adquiriram essa condição devido a problemas de manejo, nutrição, sanidade, ambiência (SCHAEFER et al., 2013).

Da mesma forma, evitar selecionar suínos que morreram espontaneamente, porque os tecidos apresentam autólise que prejudicam a qualidade das amostras. Preferencialmente, não selecionar suínos que já tenham sido medicados. Embora o uso de antibióticos não interfira nos

testes virológicos, diminui ou anula as chances de isolamento de agentes bacterianos. Realizar a eutanásia dos suínos de modo a atender às exigências de bem-estar animal (NATIONAL PORK BOARD, 2009).

Para teste virológico e molecular são colhidas amostras de secreção nasal, pulmão e fluido oral. Para o diagnóstico anátomo-histopatológico e imuno-histoquímico, colhe-se fragmentos do pulmão. Embora a traqueia também seja um sítio de replicação viral, é pouco utilizada no diagnóstico de rotina de influenza. A detecção viral em fragmentos pulmonares frescos pode ser realizada através do isolamento viral e da transcrição reversa-PCR em tempo real quantitativa (qRT-PCR) (RAJÃO et al., 2013). Para o diagnóstico sorológico são colhidos sangue e fluido oral. Os *swabs* nasais com secreções devem ser mantidos refrigerados, nunca congelados, e enviados ao laboratório no mesmo dia da colheita. As chances de isolamento viral diminuem com o passar dos dias (KIM ; PEDERSEN, 2009).

Suínos vivos não medicados e com sinais típicos de doença aguda podem ser enviados ao laboratório de diagnóstico para necropsia e colheita de amostras (PRICKETT et al., 2008 ; ZIMMERMAN, 2010).

Tratamento e profilaxia - vacinas

Não existem opções terapêuticas viáveis para a gripe suína. A terapia de suporte baseia-se no uso de expectorantes e antibióticos, para combater as infecções secundárias. O uso de anti-inflamatórios na água durante um surto auxilia 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 vírus da Influenza Suína, sendo o ipubrofeno o produto com melhores resultados na redução da febre e mortalidade, desde que administrado 24 horas após o surto (HAWKINS, 2010). Gestão ambiental e programas de controle da doença para minimizar o potencial para sinérgicos de infecções tais PRRS (vírus da síndrome reprodutiva e respiratória de suínos) ou infecções bacterianas secundárias podem ocultar o curso clínico da influenza suína. A terapia antimicrobiana para controlar as infecções bacterianas secundárias e também diminuir o curso clínico da gripe suína.

Por não existir tratamento específico para influenza são necessárias às medidas de controle e prevenção da doença. Dentre essas se destacam a biossegurança e a vacinação. A vacinação é o método específico mais utilizado na prevenção da Influenza Suína, e é geralmente utilizado em fêmeas reprodutoras (KOTHALAWALA et al., 2006).

As vacinas atuais são compostas por vírus inativados em adjuvante oleoso, sendo geralmente preparadas por propagação em ovos embrionados (MA et al., 2010). A vacinação induz altos títulos de IgG no organismo em cerca de 2-6 dias, que reduzem a ocorrência e

gravidade de sinais clínicos, mas a proteção total só ocorre quando a proteína HA (hemaglutinina) vacinal é geneticamente relacionada à HA do vírus que causa a infecção (vírus homólogos). No entanto, a replicação e eliminação viral em secreções respiratórias são reduzidas (POLAND et al., 2001; KOTHALAWALA et al., 2006). A vacinação em plantéis susceptíveis geralmente consiste de duas aplicações pela via intramuscular (IM) com intervalo de duas a quatro semanas (OLSEN et al., 2006a). Vacinas comerciais para suínos contra IAV (vírus da influenza) estão disponíveis em vários países. Como existem diferenças genéticas e antigênicas entre as cepas virais circulantes nos diferentes continentes, a composição vacinal também difere. A constante variação genética que ocorre nos vírus influenza de suínos resultou numa ampla diversidade de IAV circulando nos suínos do mundo. A influenza suína não é mais considerada sazonal, e existe um número elevado de variantes circulando, dificultando, assim, a produção de vacinas comerciais eficazes.

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).

Consequentemente, o uso de vacinas autógenas com cepas específicas do rebanho de origem está aumentando como medida alternativa de controle da enfermidade (VINCENT et al., 2008; MA ; RICHT, 2010). Vacinas vivas modificadas são capazes de aumentar a imunidade local e promover proteção cruzada para outros subtipos (THACKER ; JANKE, 2008).

Entretanto a utilização de vacinas vivas gera a possibilidade de rearranjo entre vírus vacinais e vírus de campo e o surgimento de novos vírus, portanto vacinas vivas para Influenza não estão disponíveis para suínos (ERDMANN ; CRABTREE, 2006). Vacinas de DNA é uma alternativa para a proteção contra a Influenza e vêm sendo amplamente estudadas.

Esse tipo de vacina utiliza DNA viral para a produção de antígenos virais intracelulares assim induzindo a resposta humoral e celular de longa duração (THACKER ; JANKE 2008). Vacinas de DNA mostram-se vantajosas por levarem à produção de resposta imune contra diversos subtipos e não sofrerem interferência de anticorpos maternos (KIM ; JACOB, 2009). Entretanto, testes experimentais mostraram que são eficientes apenas como estímulo primário e que existe a necessidade de revacinação com vacinas inativadas convencionais (HEINEN et al., 2002; LARSEN ; OLSEN, 2002).

Embora a ocorrência de *antigenic drift* nos suínos seja menos frequente que em humanos, a variabilidade genética e antigênica do IAV resulta na perda de eficácia vacinal devido à discordância entre o antígeno vacinal e a amostra viral circulante no campo. Dessa forma, a vigilância epidemiológica global do IAV é uma ferramenta necessária para a atualização frequente de cepas circulantes e para melhorar os resultados vacinais (THACKER ; JANKET

2008; MA ; RICHT 2010). Além disso, outro obstáculo importante para a vacinação bem sucedida é a presença de anticorpos maternos, que conseqüentemente reduz a eficiência vacinal e aumenta a incidência da doença na fase em que os níveis de anticorpos colostrais reduzem. Anticorpos passivos podem suprimir a resposta de anticorpos e de linfócitos T específicos para o IAV resultante da vacinação (KITIKOON et al., 2006).

Novas tecnologias de desenvolvimento e produção de vacinas de influenza estão sendo investigados no mundo todo. A busca por epítomos com elevada proteção cruzada para vários subtipos de vírus de influenza 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.

Os programas de prevenção da gripe por Influenza A que envolve a biosseguridade, deve existir a necessidade de medidas específicas aos trabalhadores expostos ao contato com suínos. Como a propagação entre humanos e suínos ocorre através de grandes gotas infecciosas expelidas via aerógena ou do contato com superfícies recentemente contaminadas, o controle básico de prevenção de transmissão do vírus da gripe suína, deve ser feito pela higienização das mãos após o contato com os animais ou com o ambiente, dos equipamentos, das superfícies que são possivelmente contaminadas com vírus da influenza (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009).

Além da utilização de outros procedimentos padrão para desinfecção das mãos. Os trabalhadores devem evitar tocar ou esfregar olhos, nariz e boca quando estiverem trabalhando em torno de suínos. É importante salientar que a vacinação de suínos com a vacina da gripe, que é eficaz contra as cepas circulantes, pode reduzir o risco de gripe em suínos e possivelmente reduzir o risco das pessoas serem infectadas com o vírus. Mas, entretanto isto não eliminará o risco de infecção humana do vírus da gripe suína já que as vacinas contra a gripe em suínos não é 100% eficazes por existirem múltiplas cepas do vírus circulando na população (OLIVEIRA ; IGUTI 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Influenza é uma zoonose que infectou humanos em 2009 de caráter pandêmica que trouxe grande preocupação para saúde pública nos últimos anos. Contudo é necessário que trabalhos de vigilância e pesquisa nas medicinas humana e veterinária estejam em sintonia, e respostas rápidas precisam ser dadas a indústria suína. O desafio a ser considerado é que a influenza em suínos H1N1 é um vírus novo com alta capacidade de mutação e a emergência de

novos subtipos dificulta o seu controle e diagnóstico. Vacinas comerciais não são efetivas para controlar o vírus e a cautela ao utilizar vacinas inativadas contendo subtipos heterólogos deve ser grande, uma vez que este pode agravar os sinais e a mortalidade. Um banco de dados que forneça uma caracterização clínica de surtos, bem como uma atualização de dados das sequências genômicas e uma coleção de vírus ou antissoros associado a um histórico do rebanho, identificação rápida e notificação de vírus emergentes, desenvolvimento de reagentes sorológicos e diagnósticos domésticos e informação da seleção de estirpes vacinais provavelmente ajudará ter um controle 100% eficaz da doença. Assim o conhecimento dos VIS circulantes em uma granja suína e sua rápida identificação leva certamente a um controle sanitário eficaz de um plantel bem como o conhecimento de outros subtipos, assim os responsáveis pelo plantel podem monitorar a doença e desenhar a melhor medida de manejo a se dotar para o controle da infecção.

REFERÊNCIAS

ABIPECS- Associação Brasileira da Indústria Produtora e Exportadora de carne suína. Acesso em: 7 jul. 2014, disponível em: www.abipecs.org.br

BROWN, I. H. et al. Multiple genetic reassortant of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. **The Journal of General Virology**. v. 79, p. 2947-2955. 1998.

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

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009. Novel H1N1 Flu: facts and figures. Disponível em: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>. Acesso em: 13 julho 2014.

CUNHA, B. A. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics. **Infectious Disease Clinics of North America**. v.18, n.1, p.141-155, 2004.

ERDMANN, M. M; CRABTREE, B. A. New swine vaccine technology: research update. In: **Annual Swine Disease Conference for Swine Practitioners**, 14, 2006, Ames. Proceedings... **Ames: American Association of Swine Veterinarians** p.83-87.2006.

FITZGERALD, D. A. Human swine influenza A [H1N1]: practical advice for clinicians early in the pandemic. **Pediatric Respiratory Reviews**. v.10, n.3, p.154-158.2009.

GAUGER, P.C. et al. 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. 2009.

GRECO, D. B.; TUPINAMBÁS, U.; FONSECA, M. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. **Revista Medicina Minas Gerais**. v.19, p.132-139. 2009.

HAWKINS, P. A; WINKELMAN, N; STROBEL, M; MONDACA, E. Effect of ibuprofen, aspirin or saline water medications on pigs challenged with swine influenza virus (SIV). In **Proceedings of the 21st International Pig Veterinary Society Congress, Vancouver, Canada**, p. 269.2010.

HEINEN, P. P. et al. Vaccination of pigs with a DNA construct expressing an influenza virus M2-nucleoprotein fusion protein exacerbates disease after challenge with influenza a virus. **Journal of General Virology**. v. 83, p.1851–1859. 2006.

ITO, T. et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza a viruses with pandemic potential. **Journal of Virology**. v.72, p.7367-7373. 1998.

JANKE, B. H. Diagnosis of viral respiratory disease in swine. **Journal of Swine Health and Production**. v.3, p.116-120. 1995.

RAJÃO, D. et al. Diagnosis and clinic-pathological findings of influenza virus infection in Brazilian pigs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.33. n.1. p.30-36. 2013.

KIM, M.; PEDERSEN, J. **Collection of Specimens for Detection of Influenza from Swine**. 2009. Disponível em: www.offlu.net. Acesso em: 10 julho de 2014.

KIM, J. H; JACOB, J. DNA vaccines against influenza viruses. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. v. 33, p.197-210, 2009.

KITIKOON, P. et al. The immune response and maternal antibody interference to a heterologous H1N1 swine influenza virus infection following vaccination. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. v.112, p.117–128. 2006.

KOTHALAWALA H.; TOUSSAINT, M. J.; GRUYS, E. An overview of swine influenza. **Veterinary Quarterly**. v.28, p.46-53. 2006.

LARSEN, D. L.; OLSEN, C. W. Effects of DNA dose, route of vaccination, and coadministration of porcine interleukin-6 DNA on results of DNA vaccination against influenza virus infection in pigs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 63, p.653–659. 2002.

LEWIS, P. A.; SHOPE, R. Swine Influenza. II. A Hemophilic Bacillus from the respiratory tract of infected swine. **Journal of Experimental Medicine**. v.54, p.361-371. 1931.

MAPA (2014). Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Acesso em: 7 de julho de 2014. Disponível na internet: www.agricultura.gov.br.

MYERS, K. P. et al. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? **Clinical Infectious Diseases**. v. 42, p.14-20. 2006.

MA, W; RICHT, J.A. Swine influenza vaccines: current status and future perspectives. **Animal Health Research Reviews**. v.11, p.81–96. 2010.

OLIVEIRA, S. N. A; IGUTI, M. A. O vírus Influenza H1N1 e os trabalhadores da suinocultura: uma revisão. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**. v.35, n.122. 2010

-
- OLSEN, C. W. et al. Swine influenza. In: STRAW, B. E.; ZIMMERMAN, J. J.; D'ALLAIRE, S.; TAYLOR, D. J. (Ed). **Diseases of swine**. 9. ed. Ames: **Iowa State University Press**, p. 469-482. 2006
- PRICKETT, J. R.; ZIMMERMAN, J. J. The development of oral fluidbased diagnostics and applications in veterinary medicine. **Animal Health Research Reviews**. v.11, p.207-216. 2010.
- POLAND, G.A; ROTTINGHAUS, S. T; JACOBSON, R. M. Influenza vaccines: a review and rationale for use in developed and underdeveloped countries. **Vaccine**. v.19, p.2216–2220. 2001.
- ROMAGOSA, A. et al. Sensitivity of oral fluids for detecting influenza A virus in populations of vaccinated and non-vaccinated pigs. **Influenza Other Respi Viruses**. v. 6, n. 2, p.110–118.2012
- SALOMON, R; WEBSTER, R.G. The influenza virus enigma. **Cell**. v.136, n.3, p.402-410, 2009.
- SCHAEFER, R.; TREVISOL, I. M.; PALUDO, E. Avaliação da presença do vírus influenza em suínos no Sul do Brasil. In: **Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento (Concórdia, Embrapa Suínos e Aves)**, p. 1-18. 2008
- SCHAEFER, R. et al.Orientações para diagnóstico de influenza em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. n. 33, v.1, p.61-73. 2013.
- SUAREZ, D. L. Evolution of influenza viruses. **Veterinary Microbiology**. v.74, n. 1-2, p. 15-27. 2000.

